

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD CON EL USO DE
TENOFVIR Y EMTRICITABINA COMO TRATAMIENTO
PROFILACTICO EN PAREJAS SERODISCORDANTES DE 18
A 65 AÑOS EN AMÉRICA Y EUROPA EN EL PERÍODO DE
2016 AL 2021**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

POSTULANTE:

DAVID ALONSO GÓMEZ MATARRITA

TUTOR:

DR. TONY FABIÁN RUIZ CHAVERRI

SEDE CENTRAL, ARANJUEZ, 25/04/2022

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I.....	6
1. Introducción	6
1.2 Planteamiento del Problema.....	8
1.3. Pregunta de la Investigación	9
1.4. Objetivos	10
1.4.1. Objetivo General	10
1.4.2. Objetivos Específicos.....	10
1.5 Justificación.....	11
1.6 Antecedentes.	12
1.6.1 Históricos.	12
1.6.2 Antecedentes Internacionales.....	13
1.6.3 Antecedentes Nacionales.....	23
1.7 Proyecciones.....	26
CAPÍTULO II	27
2. Marco Teórico	27
2.1 Concepto de Inmunidad	27
2.1.1 Tipos de Inmunidad.....	27
2.2 Funciones de la Respuesta Inmunitaria	28
2.3 Linfocitos	29
2.4 ¿Qué Es VIH?.....	29
2.5 ¿Qué es el SIDA?	29
2.6 Estructura del VIH.	30
2.6.1 Estructura	30
2.6.2. Genoma Viral	31
2.7 Mecanismos de Transmisión.....	32
2.7.1 Vía Sexual	32
2.7.2 Vía Sanguínea	32
2.7.3 Vía Perinatal.....	32
2.8 Vías de Replicación del VIH.....	33
2.8.1 Entrada del virus en la célula	33
2.8.2 Transcripción Inversa e Integración.....	33
2.8.3 Periodo de Latencia.....	33

2.8.4 Síntesis y Proceso del ARN	33
2.8.5 Traducción y Maduración	34
Factores de Riesgo	34
Factores de Riesgo en los adolescentes y adultos	34
Factores Biológicos:	35
Factores asociados al uso del preservativo:.....	35
Factores Psicosociales:	35
Factores Educativos:	36
Factores Ambientales:	36
Factores de riesgo para la infección por VIH.....	40
Penetración Anal:	40
Sexo Oral:.....	41
Carga Viral:	41
Penetración con dedos y/o puño vaginal y anal:	42
Compartir Juguetes Sexuales:	42
Número de Parejas Sexuales	42
2.9 Estadios de la Infección.....	42
2.9.1 Primoinfección	42
2.9.2 Fase Crónica Asintomática.....	43
2.9.3 Fase Avanzada o Sida	43
2.9.4 Estadiaje Clínico	44
Manifestaciones Clínicas Debidas al VIH	45
Infecciones Oportunistas	45
Neoplasias Asociadas al Sida:.....	46
Manifestaciones Clínicas en la era TARGA:	47
2.10 Métodos Diagnósticos	47
2.11 Tratamiento	49
2.12 Grupos de Antirretrovirales.....	50
2.12.1 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogo de Nucleósido o Nucleótido	50
2.12.2 Inhibidores de Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos.....	50
2.12.3 Inhibidores de la Proteasa	50
2.12.4 Inhibidores de la Integrasa	51
2.12.5 Inhibidores de la Fusión	51
2.12.6 Antagonistas del Correoceptor Ccr5	51
Tratamiento de emergencia en situaciones de delitos sexuales.....	51

Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral.....	52
Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN)	54
Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos (ITINAN)	57
Inhibidores de la Proteasa (IP)	59
Otros Efectos Adversos de los Antirretrovirales.....	62
Terapia antirretroviral a utilizar en situaciones de emergencia (delitos sexuales).....	63
2.13 Profilaxis preexposición (PrEP)	65
2.13.1 ¿Quién se beneficiaría de su uso?	65
Precauciones y reacciones adversas más frecuentes del (PrEP).	65
Pacientes con infección por el virus de la hepatitis B o C	65
Enfermedad hepática	66
Interacción Renal.....	66
Monitorización renal	66
Control renal en la profilaxis preexposición	66
Efectos óseos	67
Evidencias óseas con el uso del (PrEP).....	67
CAPITULO III	68
3. MARCO METODOLÓGICO	68
Criterios de inclusión	68
Criterios de exclusión.....	68
Estrategias utilizadas para la búsqueda de estudios.	69
Tabla de artículos	69
CAPITULO IV	84
Resultados y discusión	84
Reacciones adversas del (PrEP).....	84
Discusión sobre efectos adversos del tratamiento.....	90
Población beneficiada del (PrEP).....	94
Discusión población serodiscordante beneficiada de la profilaxis.....	102
Costo-efectividad del tratamiento.	104
Discusión sobre costo-efectividad.....	110
Efectividad del (PrEP).....	112
Discusión sobre efectividad del tratamiento.	117
Eficacia en parejas serodiscordantes.	120
Discusión efectividad en parejas serodiscordantes.	123
Factores que influyen en la efectividad del (PrEP).	124

Discusión sobre factores que inciden en la eficacia del tratamiento.....	129
CAPITULO V	132
Conclusiones	132
Recomendaciones.....	133
Bibliografía.....	134

CAPÍTULO I

1. Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), no hace distinciones entre edad, sexo, raza, ocupación, país, condición socioeconómica, etnia, o religión, pues en su condición de pandemia representa una de las problemáticas en salud de relevancia en la actualidad, con importantes números relacionados a su morbimortalidad.

Mucha de la población en riesgo para contraerlo generalmente carece de las herramientas o la información como para protegerse o para ver la necesidad de cuidarse. A nivel mundial para el año 2018, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) registró un total de 37,9 millones de personas infectadas y un total de 770 mil personas han muerto por una enfermedad relacionada con el VIH. De allí que la misión de las Naciones Unidas sea poner en marcha todo un plan para la erradicación de los contagios que se ven proyectados para el 2030.

La situación en Costa Rica tenía una tendencia ascendente desde 1983 hasta 1998, pero de 1998 en adelante la tendencia es descendente con la consecuente disminución en el número de casos nuevos de sida. Esto significa una disminución en el registro de los casos, pero no nos da una idea exacta de lo que realmente sucede con la transmisión del VIH, según Chamizo, Salas y Cruz (2004).

Según el Ministerio de Salud, en el período 2002-2009, se registraron 2093 casos de VIH y 1720 casos de sida. En el año 2009, se reportaron 141 nuevos casos de sida y 243 de VIH, para una tasa de 3,1 y 5,4 por 100.000 habitantes, respectivamente, distribuyéndose de la siguiente forma, el 73.4 % de los casos de VIH, corresponden al sexo masculino y un 26.6 % para el femenino. La razón hombre-mujer es de casi 3 a 1 (Ministerio de Salud, 2010).

En nuestro país se reporta un total de 10166 casos a finales del año 2017. Es evidente la concentración a nivel de la Gran Área Metropolitana (GAM) y la mayoría de los casos se presentan en San José. Nuestro país también es participante en el decreto que se firmó a nivel mundial en pro de la erradicación de nuevos contagios y contra la enfermedad, evidencia constatada mediante diversos documentos emitidos por el Ministerio de Salud.

La medicina basada en evidencias tiene como componente en uno de sus pilares la prevención. Pese a los esfuerzos de múltiples investigadores alrededor del mundo aún no se ha logrado sintetizar una vacuna inocua que estimule al sistema inmune. El tratamiento está enfocado en prevenir la replicación de los mecanismos diversos con los que el virus se replica para así contener la infección y minimizar el número de copias que son las que resultan infectantes y desgastantes para las defensas del cuerpo.

En julio del 2012, la FDA (Federación Americana de Drogas y Alimentos) aprobó el uso de emtricitabina oral diaria / tenofovir disoproxil fumarato como el primer agente profilaxis preexposición (PreP) para el VIH, una prevención entre adultos de alto riesgo. El Centro Estadounidense para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomendó que el uso de Truvada sea parte de un paquete integral de prevención, servicios que incluyen asesoramiento y pruebas del VIH, adherencia a PreP, promoción de condones y detección y tratamiento de infecciones de transmisión sexual. (McMahon et al, 2012).

La profilaxis preexposición apareció en el año 2015, de la mano de diversos estudios aleatorios que nacieron a partir del 2013 a nivel mundial. Su objetivo era emplear dosis profilácticas de Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), en específico el tenofovir y la emtricitabina que a grandes rasgos y en conjunto con métodos de barrera dieron resultados bastante positivos en la posible campaña por la erradicación de la propagación del virus.

La idea del presente trabajo es recopilar algunos de esos artículos que evidencian la eficacia del tratamiento, además de probar que en el ambiente nacional podría resultar útil. Deberá ser acompañado por una buena educación por parte del personal encargado de distribuirlo y de un adecuado seguimiento y disminución de los estigmas sociales que pueden rodear a las personas en riesgo y que se verían beneficiadas en varios aspectos.

1.2 Planteamiento del problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a aquella que infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente "inmunodeficiencia". Esto se ha convertido desde su aparición en una pandemia a nivel mundial que ha tenido sus repercusiones en todos los continentes, así como una diseminación algo acelerada.

Datos actualizados de la ONUSIDA con respecto a la enfermedad informan una proporción de 37,9 millones de personas infectadas a fines del año 2018 con el virus del VIH. Las cifras en nuestro país reportan un total de 10166 casos reportados a finales del año 2017, viéndose una concentración mayor a nivel de la Gran Área Metropolitana (GAM) y predominando los casos en la provincia de San José.

Para eliminar la pandemia causada por este virus, la ONUSIDA creó una estrategia que tenía planes del 2016 al 2021 y proyecciones también hacia el 2030. En esta se pretende educar a la población para así asegurarse de proveer a personas jóvenes información pertinente para evitar la propagación desproporcionada e intentar detener todos los efectos en la salud que esta enfermedad ha traído a millones de personas a nivel mundial.

Costa Rica también tomó partido en esta iniciativa. El Ministerio de Salud se encargó de preparar un documento en donde sintetizan las diversas estrategias que se tienen planteadas para ir en pro de la erradicación de nuevos contagios. Los pilares radican mucho en el área de la medicina comprendiendo la vigilancia epidemiológica, la prevención, la educación y la atención integral de los enfermos.

Durante la recopilación de la información para el presente trabajo se objetivó la idea de conocer la postura de Costa Rica frente a la terapia profiláctica preexposición del VIH. La información del continente americano en su gran mayoría provenía de Estados Unidos y Brasil, así como de países europeos como España e Inglaterra. En nuestro país no se han realizado estudios ni se ha contemplado esta como una opción.

De ahí nace la interrogante ¿Qué tan efectivo es el tratamiento con tenofovir y emtricitamina como tratamiento profiláctico?

1.3. Pregunta de la investigación

¿Qué tan efectivo es el tratamiento con tenofovir y emtricitabina como tratamiento profiláctico en parejas serodiscordantes de 18 a 65 años de edad?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Analizar la efectividad del tratamiento profiláctico para el VIH en parejas serodiscordantes de 18 a 65 años con conductas sexuales de riesgo en América y Europa.

1.4.2. Objetivos Específicos

1. Determinar los efectos adversos más frecuentes del fármaco tenofovir y emtricitabina que son empleados como terapias profilácticas contra la infección por VIH.
2. Definir las poblaciones serodiscordantes en que la terapia ha demostrado ser útil como medida profiláctica con el uso de tenofovir y emtricitabina
3. Comparar el costo económico del tratamiento profiláctico como medida preventiva versus la instauración de una terapia en individuos que resulten infectados con el virus de inmunodeficiencia humana

1.5 Justificación

El avance silente del cuadro clínico del VIH es el principal causante de su alta mortalidad, aunado además a la ignorancia y al estigma generado por la sociedad que dirigen a los afectados a evitar consultar por temor, llevando a un consiguiente atraso del diagnóstico y de su tratamiento.

El principal interés del presente trabajo es recapitular en las bondades que con la aparición de la profilaxis preexposición pueden ofrecerse a los afectados, así como la adecuada administración. Su adhesión puede derivar en resultados más que satisfactorios, todo eso sin olvidar los métodos de barrera que en sí resultan el mejor compañero para este método preventivo.

En nuestro país no se ha realizado ningún tipo de investigación evaluando la efectividad del tratamiento, así como su viabilidad en pro de la prevención de la diseminación del virus. Los primeros progresos que se han visto en el campo nacional comenzaron en julio del año 2021, dándose luz verde para la venta del medicamento en el sector privado, así como un primer plan piloto empleado por la CCSS, seleccionando un par de centros de salud.

La problemática recae en que, a pesar de ser un medicamento con un total de 9 años en el mercado internacional, Costa Rica incursiona en su utilización hasta fechas recientes, lo que constituye un atraso de gran relevancia. Su uso con más celeridad pudo haber sido de beneficio para esta población en riesgo que se encuentra tan vulnerable al contagio con el virus.

El panorama, sin embargo, no resulta tan sombrío pues nuestro país se sumó a la propuesta de erradicar la diseminación planteada por la ONUSIDA que impulsó una campaña que pretende para el año 2030 disminuir las cifras actuales de infectados, así como el posible impacto que esto podría tener en la población.

Es muy importante el abordaje temprano, la educación a la población para desarmar los prejuicios que encierran a la enfermedad y que ayuden a garantizar el bienestar de la población en riesgo, así como de quienes viven con el virus. Estos podrían ser los pilares que funcionen como cimientos para que, en conjunto con el (PrEP), poco a poco el virus de la inmunodeficiencia humana cese paulatinamente su afectación.

1.6 Antecedentes.

1.6.1 Históricos.

La aparición de los primeros casos de VIH en los registros históricos data de finales de la década de los setenta, conocida también como la pandemia del siglo XXI. Las primeras observaciones de casos tenían en común la infección por enfermedades oportunistas (candidiasis esofágica, sarcoma de Kaposi, neumonía por pneumocystis carini) todos en países aislados como Portugal, Haití, Francia y Estados Unidos. Fue hasta 1980 cuando Gottlieb, Siegal y Masur, de la Facultad de Medicina de la Universidad de California, publicaron un reporte de cinco pacientes, coincidentes con neumonía oportunista y evidentes deterioros de sus sistemas inmunes. (M Gómez, O, & N Pérez, Maily, Revista Cubana de Medicina Militar, p.64).

En el trabajo de Guapillo se menciona que “En 1981, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) reportó cinco casos de personas afectadas por enfermedades poco frecuentes entre jóvenes: la neumonía causada por el hongo *Pneumocystis jiroveci* (antes llamado *Pneumocystis carinii*) y el sarcoma de Kaposi, tipo de cáncer relacionado con la infección por el herpes virus humano 8 (HHV-8), además de la presencia de otras infecciones oportunistas y resultados de células T CD4+ con cifras por debajo de las concentraciones de referencia en sangre. La mayoría de estos pacientes eran hombres homosexuales sexualmente activos. Este dato marcó especialmente la concepción de esta situación de salud, siendo motivo de estigma y discriminación para las características de la infección por el VIH. Posteriormente se dio la revisión de los aspectos epidemiológicos, la biología molecular del virus y su interacción con el organismo, las estrategias de prevención, diagnóstico y control-tratamiento en el contexto social de la epidemia y las personas afectadas que hasta el día de hoy se siguen presentando. Por la aparición de unas manchas de color rosáceo en el cuerpo del infectado, la prensa comenzó a llamar la “peste rosa”, causando una confusión, atribuyéndola a los homosexuales”.

Entre los descubrimientos más relevantes en la lucha contra esta enfermedad se menciona que en 1983 dos grupos de investigación, liderados por Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi en Francia y por Robert Gallo en Estados Unidos, formalizaron el hallazgo del virus asociado al SIDA, el LAV, (virus asociado a linfadenopatías) y HTLVIII (virus linfotrópico de células T humanas), un retrovirus con afinidad por las células que expresan el receptor CD4. A partir de esta revelación se pudieron desarrollar medidas para la detección del virus que fueron implementadas a partir de 1985 con la idea de mitigar la transmisión vertical por transfusiones

sanguíneas. (Guapillo MR, Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, recuperado el 29/05/2020).

Los principales esfuerzos de los científicos para esa época se enfocaron en expandir el conocimiento acerca del virus tanto como la síntesis de un medicamento que consiguiera mitigar los efectos mortales de la enfermedad. El primero que se empleó de manera experimental en el campo fue la zidovudina que fue creada en 1969 pensado para mejorar la sobrevivencia de los pacientes oncológicos sin tener evidencia de su efectividad. Se usó en un estudio aleatorio demostrando su efectividad al mitigar el progreso de replicación viral. Gracias a este ensayo en 1987 la FDA aprobó su uso terapéutico. (Suárez M, “Del AZT a TARGA: una breve historia del VIH y sus tratamientos”, recuperado el día 29 de mayo de 2020)

En respuesta a un crecimiento desproporcionado de la enfermedad, la ONUSIDA, una división de las Naciones Unidas que está encargada del monitoreo a nivel mundial del VIH, encontró la necesidad del desarrollo de una nueva herramienta con la cual aplacar la diseminación de esta. La premisa de esta modalidad se basa en incentivar en la población la necesidad de conocer su estatus serológico, así como el empleo de una píldora de Truvada que consiste en dos fármacos empleados en el esquema TARGA actual de tratamiento para el VIH (Tenofovir y emtricitamino). (ONUSIDA. Profilaxis Preexposición Oral Preguntas y Respuestas. Páginas 3-11).

1.6.2 Antecedentes Internacionales.

El trabajo de Gómez et al 2009 versa: “La pandemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana constituye un problema de interés mundial. Desde su aparición a finales del siglo XX ha sido acompañada de varios conflictos sobre su origen y descubridores. Esta revisión pretende brindar información detallada sobre los orígenes del virus de la inmunodeficiencia humana y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y para ello se realizó una recopilación de datos sobre los antecedentes y teorías de su apareamiento.

A pesar de que Cuba posee una de las tasas de prevalencia de la enfermedad más baja de Latinoamérica, la incidencia de casos en la población cubana cada año va en aumento. Se debe tener presente que las enfermedades comunitarias inciden sobre nuestras tropas ya que las Fuerzas Armadas no son más que el pueblo uniformado”.

En el trabajo de Guapillo se menciona que “En 1981, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) reportó cinco casos de personas afectadas por enfermedades poco frecuentes entre jóvenes, la neumonía causada por el hongo *Pneumocystis jirovecii* (antes

llamado *Pneumocystis carinii*) y el sarcoma de Kaposi, tipo de cáncer relacionado con la infección por el herpes virus humano 8 (HHV-8), además de la presencia de otras infecciones oportunistas y resultados de células T CD4+ con cifras por debajo de las concentraciones de referencia en sangre.

La mayoría de estos pacientes eran hombres homosexuales sexualmente activos, dato que marca especialmente la concepción de esta situación de salud, siendo motivo de estigma y discriminación para las características de la infección por el VIH. Posteriormente, se dio la revisión de los aspectos epidemiológicos, de la biología molecular del virus y su interacción con el organismo, las estrategias de prevención, el diagnóstico y control-tratamiento en el contexto social de la epidemia y de personas afectadas que hasta el día de hoy se siguen presentando. Por la aparición de unas manchas de color rosáceo en el cuerpo del infectado, la prensa comenzó a llamar la “peste rosa”, causando una confusión, atribuyéndola a los homosexuales”.

Boza en el año 2016 escribió: “El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es producido por dos lentivirus, los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2. Los primeros pacientes fueron diagnosticados en Estados Unidos en 1981. El virus fue aislado e identificado en 1983, no obstante, sus orígenes no fueron dilucidados sino hasta tiempo después, el del VIH-2 a partir del virus de la inmunodeficiencia de simios (VIS) aislados de monos africanos principalmente *Cercocebus spp* y el VIH-1 de VIS aislados de chimpancés principalmente del género *Pantroglodytes troglodytes*. En este artículo se hace un análisis de los orígenes de estos virus, así como de su posterior diseminación en África, América y el resto del mundo”.

Uno de los primeros estudios referenciados en el reino unido fue PROUD, McCormack et al (2013). En el año 2013 realizó un ensayo clínico que pretendía corroborar los beneficios del tratamiento preexposición del VIH. Entre los diversos sujetos de pruebas se seleccionaron un total de 569 que se dividieron en dos grupos, distribuyéndose en un grupo placebo y otro de tenofovir y emtricitabina.

Luego de un seguimiento riguroso a lo largo de un año entre citas control, diversas pruebas de laboratorio, la conclusión basada en los resultados fue la disminución de la probabilidad de contraer el virus.

La accesibilidad al tratamiento es una variable a tomar en cuenta, no todos los pacientes van a tener la disponibilidad económica con la cual acceder tanto al fármaco como a exámenes de

laboratorio. Underhill et al realizó una investigación contemplando todos estos factores, basados en el sistema de salud estadounidense. Entre la población de estudio se incluyeron a hombres que tenían sexo con hombres y a trabajadores sexuales.

La desigualdad de ingresos, así como el estilo de vida tienen una gran incidencia al momento de poder acceder a esta profilaxis, tanto como la continuidad que se le daba a los seguimientos clínicos, por lo que podría considerarse un factor a tomar en cuenta.

Mrunane et al efectuó una investigación en Uganda que tenía como objetivo corroborar que no existiera ningún tipo de interacción entre los anticonceptivos orales y el consumo de la profilaxis preexposición. Este fue realizado en el año 2014 y se tomó como base una población de parejas heterosexuales serodiscordantes. Como criterio de inclusión se basó también en la longevidad de la relación para evitar cualquier sesgo de error en los resultados y además el uso de contraceptivos orales en su mayoría. La evidencia demostró que el uso concomitante no producía ningún tipo de interacción. Ambos tratamientos conseguían su objetivo principal.

Mansergh, Koblin, Sullivan en el año 2012 enlistaron la diversa gama de retos que tendría la profilaxis preexposición en sus primeros años en los Estados Unidos. Se basaron en el sistema de salud del país para realizar sus conclusiones, así como en el poder adquisitivo de los posibles interesados para poder consumir este tipo de tratamiento. Se puede recalcar la creciente necesidad de una educación adecuada, necesaria para la administración óptima y un seguimiento que permitan reflejar el uso correcto de los antirretrovirales; orientado en no crear un virus resistente al tratamiento convencional. Se menciona, además, la necesidad del uso del condón o algún otro método de barrera que permita evitar el contagio de otras enfermedades de transmisión sexual.

Gómez et al en el año 2013 formalizó una recopilación de diversos artículos que revisaban estudios clínicos. Su enfoque primordial era el costo-efectividad. La gran problemática que señalaban todos, independientemente del lugar de procedencia, era el coste del tratamiento anual, así como la accesibilidad a los diferentes servicios médicos. La propuesta general, planteada posterior a la revisión, era disminuir los costos para crear una gama mucho más variada de opciones para la población vulnerable, abogando por equidad, justicia social y asequibilidad.

Hendrix en el año 2013 ejecutó una revisión sobre los diversos estudios que existían en el momento con respecto al fármaco teniendo como objetivo definir cuáles serían las concentraciones óptimas para así evitar el contagio. Como limitante existía la incapacidad de

medir la distribución a nivel de las mucosas, difiriendo de las pruebas animales debido a lo engorroso de tomar biopsias y la poca practicidad en cuanto a medición que la misma provee. Un resultado llamativo se obtuvo mediante la medición de hisopado a nivel local, a nivel cervical la proporción era menor que la rectal, pero este conseguía cumplir con su debida efectividad, respaldando así a los diversos estudios aleatorios a nivel mundial, inclusive esos que incluían a la población femenina.

La piedra angular para el funcionamiento verídico del tratamiento preexposición radicaba en la dosificación correcta, un tópico que fue revisado de manera sistemática por diferentes autores que delinearon una senda común. Anderson et al en el año 2012 realizó una revisión de Iprex y Strand, esos primeros estudios clínicos aleatorios que aparecieron en la lucha contra el VIH.

El enfoque del análisis consistía en determinar la dosis necesaria para garantizar la prevención del contagio, resaltando la ardua labor de los seguimientos que se realizaron por parte del personal involucrado. Una concentración por debajo de 4 pastillas (debajo del 44%) semanales tenía una proporción entre el neocontagio con los participantes en el estudio.

Molina et al tomó a su cargo en año 2013 la realización de una revisión sistemática de la situación a la que se enfrentaba Europa. Su análisis se enfocó en los diversos resultados de los ensayos clínicos realizados hasta ese momento. Señalo de manera evidente la diferencia que existía entre los hombres en estudio, así como las mujeres, pero recalco las condiciones ya que en este caso las femeninas eran de países sudafricanos que tendrían problemas de adherencia, diferente de los hombres, como los de la población en riesgo de los Estados Unidos, esos que tienen sexo con otros hombres que tienen mayor poder adquisitivo así como posible adherencia. Recalcó además que los estudios realizados en Europa como el Proud podían ayudar a disminuir los contagios debido a su alta tasa de protección y que esto lo hacía bastante seguro, siempre que se utilizará correctamente, en conjunto con el método de barrera.

La importancia en definir un grupo de riesgo alto es el de poder dirigir la terapéutica, orientando además en su costo-efectividad. Buchbinder et al, en el 2014 señaló a hombres que tienen sexo con hombres tanto a las mujeres transgéneros como población de riesgo en la cual se podría enfocar este tipo de tratamiento. Según sus investigaciones el desempeñar un rol receptivo sin condón durante el coito tiene una proporción más elevada de contraer el virus, tanto como el uso de drogas, el consumo de alcohol, además de las múltiples parejas sexuales que son factores riesgosos asociados al contagio de la enfermedad.

Se recalca nuevamente la importancia de la adherencia al tratamiento, tanto como el uso de mecanismo de barrera, debido a la falsa seguridad que el (PrEP) puede otorgar. Entre parejas serodiscordantes de mucho tiempo de convivencia, la transmisión se veía disminuida, haciendo un hincapié especial en las parejas heterosexuales con deseos de poder procrear.

No existe inocuidad alguna en los tratamientos farmacológicos, siempre existe algún inconveniente con los usos de estos a largo plazo. Solomon et al en el año 2014 valoró los posibles escenarios que podrían deteriorar el ámbito renal y qué tanto podría servir el uso de este medicamento como una profilaxis. Los involucrados en el estudio estaban sometidos a mediciones de creatinina sérica y la aclaración de la creatinina como medida objetiva para poder identificar el daño renal. Los resultados, sin embargo, dieron luz verde para la utilización de este medicamento, a su correlación con diferentes tipos de estudios en pacientes seropositivos que toman toda esta serie de medicamentos de forma crónica, logrando deslindarse de alguna u otra manera esta incidencia con el uso profiláctico de tenofovir y emtricitabina.

Términos como “concentración tisular” son de relevancia para poder dar una respuesta a la incógnita de qué tan efectivo resulta el tratamiento, Haberer et al en 2015.

En general, la revisión engloba una serie de diferentes aproximaciones que dilucidan de manera mucho más apropiada el tema. Se realiza una mención de la dosis adecuada, partiendo desde la efectividad de un 72 % con relación a una toma de dos dosis semanales, una de un 98 % con relación a la toma de cuatro dosis semanales y más del 99 % cuando se consumía más de eso.

En específico para la población femenina, aquella más vulnerable como lo son las trabajadoras sexuales, la opción concomitante con los anticonceptivos orales no representa una disminución en su efectividad ni interacción alguna entre estos. Hay cierto desconocimiento general entre los proveedores de salud dado lo reciente del tema, tanto del papel tan relevante que estos toman en cuenta al momento de aconsejar como de prescribir el medicamento. Krakower, Han en 2012 sintetizaron el papel de médicos y psicólogos con relación al (PrEP). Para ese momento según el criterio de los implicados en dicho estudio, se creía que la forma tópica tendría una aceptación mayor ya que esto evitaría las complicaciones propias del tratamiento oral.

Las preocupaciones de los participantes residían en la toxicidad del medicamento, la posibilidad de fomentar una resistencia viral al tratamiento, además de la falta de información sobre el producto para ese momento. Esto es una conducta que se puede replicar en los países latinos, específicamente en Costa Rica, en donde la introducción del tratamiento apareció hasta este año.

Perú incursionó en el estudio del (PrEP) validándolo y adecuándolo para su propio sistema de salud. Gómez et al, en el año 2012 fue el encargado de realizar dicha investigación, dividiendo a la población en estudio en diversos grupos. Entre ellos los más vulnerables destacaban el de los hombres que tenían sexo con hombres, mujeres transgéneros, las trabajadoras del sexo y hombres heterosexuales.

La efectividad se vio demostrada al igual que en el resto de estudios a nivel mundial. El coste del tratamiento enfocado en las publicaciones estadounidenses destaca en este mismo estudio. El coste por mantenimiento de una persona con VIH implica muchos más gastos que este método preventivo, siguiendo el mismo patrón de individualizar cada caso para solo dar o costear en aquella población altamente en riesgo de contraer el virus.

En California, específicamente en San Diego, se focalizó un ensayo aleatorio clínico que tenía como idea central, igual que muchos otros, demostrar la efectividad del tratamiento preexposición. King et al, tuvo a su cargo dicha revisión, en el año 2014. En este se inscribieron un total de 416 personas, todos interesados en inscribirse en el estudio. De estos, al final de la selección, únicamente dos personas de dicha población: hombres que tenían sexo con hombres, que se correlacionan directamente con la posibilidad de contraer el virus. Esto implicó una gran limitante a la hora de proseguir el estudio. La principal conclusión fue la de promover en la población la educación con respecto a la utilización correcta del tratamiento, así como los múltiples beneficios que podrían tener.

Liu et al, en San Francisco California para el año 2012, poco después de la aprobación de parte de la FDA, realizó un estudio a nivel de esta ciudad verificando la experiencia de los posibles interesados en probar el tenofovir y emtricitabina como profilaxis. Debido a la alta afección del VIH se enfocó demográficamente en aquellos interesados en poder acceder al tratamiento, probando así una gran limitante basada en la estigmatización entre los congéneres (hombre sexo con hombre) dado a la correlación que se hace “per se” con el sexo sin protección.

Otro aspecto llamativo, en general, es el programa BAPAC en el que se hizo un ofrecimiento a las mujeres con pareja serodiscordante para acceder a este que representaba un evidente progreso a nivel de salud reproductiva. Luego se extendió a las mujeres solteras y posteriormente se incluyó a los hombres heterosexuales seropositivos y arguyendo una severa necesidad de educar a la población también a la hora de poder implementarse el PrEP.

McMahon et al en el año 2012, en su trabajo mencionó los criterios que definieron en la FDA como aquellos de alto riesgo en los que se verían los beneficios del PrEP: usuarios de drogas

inyectables (UDI), hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y parejas heterosexuales serodiscordantes. El trabajo estaba enfocado en el último grupo. La revisión principal radicaba en los múltiples beneficios del medicamento, probada su efectividad en relación directa con la adherencia al tratamiento, tanto como lo importante de realizar chequeos constantes previos al consumo para evitar la aparición de cepa resistentes al tratamiento convencional. La transmisión en mujeres en América Latina y Sudáfrica aumentó de un 8 % a un 50 % y según los datos mencionados se demuestran lo relevante que es la prevención para la población femenina.

Brooks et al en el 2012 se encargó de realizar un estudio de las parejas serodiscordantes. La población en estudio fue en esta ocasión las parejas homosexuales masculinas. Los riesgos de contagio son mucho más elevados, resaltando el del rol receptivo, cuyo compromiso es mayor debido al contacto de los fluidos con la mucosa rectal. La estigmatización sigue siendo una enorme limitante a la hora del estudio debido al prejuicio que lo rodea. Lo preocupante de esta problemática es continuar comprometiéndose en conductas riesgosas debido al confort que estos tienen al tener sexo sin protección. Entre las recomendaciones persiste la de utilizar un método de barrera, así como los chequeos constantes para asegurarse de que conocer el estatus es importante para evitar los serotipos resistentes al tratamiento convencional.

Se entiende como grupo de riesgo a los HSH y a las mujeres transgénero. Grant et al en el año 2014, realizó un planteamiento sobre la efectividad del tratamiento en esta población y los beneficios y riesgos del consumo de Truvada a largo plazo. Se seleccionó una población de 1603 personas a las que les dividió en dos grupos de manera aleatoria, uno de estos con un control de placebo mientras que el otro con el tratamiento PrEP. Destaca la alta adherencia debido al tratamiento gratis, un reflejo de la situación general del sistema de salud estadounidense y al problema adquisitivo que los implicados en el estudio podrían o no tener.

A los participantes en el estudio se les pidió realizarse exámenes de laboratorio de control a las 12 semanas para medir la concentración del medicamento en el torrente sanguíneo, incluyéndose además la debida medición de la carga viral como forma de comprobar la efectividad del tratamiento. De manera estadística solo existieron dos casos del total de la población como sospechosos con la infección del virus, 41 a lo largo del estudio, 13 entre los que no recibían PrEP y 28 en los que sí. Debido a la baja tasa de infección además de tomar en cuenta diversos factores externos se puede considerar que el tratamiento es eficaz como tal,

siempre que se cumpla con la adherencia además del uso de algún método de barrera concomitante.

En el año 2012, posterior a la aprobación de la FDA para el tratamiento preexposición del VIH, diversos autores se encargaban de teorizar y probar la efectividad con referencia a los diversos ensayos clínicos que se realizaron a nivel mundial. Fueron Celum y Beaton (2012) que valoraban la efectividad del tratamiento oral tanto como tópico. Los diversos resultados decantaban siempre a favor de esta, cada resultado estadístico, indistintamente del género podía brindar cierta certeza de que disminuía exponencialmente el contagio. Las concentraciones a nivel rectal resultaban mayores que a nivel cervical por lo que la protección hacia las mujeres es proporcionalmente menor, pero continúa cumpliendo con su cometido de disminuir el contagio.

Una constante en las investigaciones era el cuestionamiento acerca de la efectividad del tratamiento. En el 2013 De Man J, Colebunders R, Flowers E, Laga M, y Kenyon C, empleando como base de sus trabajos varios ensayos aleatorios que ponían a prueba varios aspectos del medicamento. Su conclusión primordial englobaba la eficacia del tratamiento si se le dirigía a poblaciones en riesgo, que en su mayoría también eran mencionados durante el trabajo, incluyendo principalmente a los trabajadores del sexo (hombres y mujeres), hombres que tenían sexo con hombres y usuarios de drogas intravenosas. Una anotación relevante hacía referencia a la necesidad del apego al tratamiento para conseguir que el efecto del fármaco fuese efectivo.

Li J, Dufrene S, y Okulicz J, realizaron una revisión que recopilaba información acerca de la droga empleada como profilaxis que incluye una comparación entre los diferentes tipos de presentación, las características idóneas que esta debe reunir para ser empleada como quimioprofilaxis, la seguridad que dan el tenofovir y emtricitabina como medicamentos, haciendo especial hincapié en la rareza de las reacciones adversas que estas presentan. También analizaron la importancia de la adherencia, así como el riesgo potencial de una exacerbación de otras enfermedades sexuales debido al aumento en las prácticas sexuales riesgosas. La conclusión recaía nuevamente en emplearlo únicamente a poblaciones de riesgo.

El análisis realizado por Yoong et al se centró en reunir diversos tipos de profesionales en farmacia, dándoles así a evaluar a los medicamentos diversos que se utilizan para profilaxis. Como herramienta de evaluación se basaron en un cuestionario que constaba de varios ítems, evaluando así los conocimientos de ellos en el campo. La inclinación en mayor proporción era hacia la evidente eficacia del tratamiento en esas personas que conforman parte de los grupos

que mayor riesgo de contagio tienen. De esta manera se concluyó que la efectividad del tratamiento es verídica, así como la necesidad de un abordaje interdisciplinario que tome también en cuenta la participación de los farmacéuticos.

Spinner et al en su trabajo resume las bondades y generalidades que existían hasta la fecha en Europa. Se realizó mediante una recopilación de fuentes bibliográficas varias para sustentar y respaldar sus fundamentos. Según la información recopilada, se vio una efectiva disminución de la transmisión de la enfermedad entre un 6 % y un 92% cuando estaba acompañada de otro método de protección como el condón. Las principales fuentes vienen respaldadas de los grandes estudios que se realizaron para así probar la efectividad del tratamiento preexposición y que fueron los promotores de la aprobación posterior por parte de la FDA.

Se ha demostrado que la administración de fármacos antirretrovirales a personas expuestas y no infectadas por el VIH puede reducir el riesgo de transmisión. La eficacia de la profilaxis preexposición obliga a considerar su inclusión en un programa integral de prevención de la transmisión del VIH, junto con otras medidas como el uso del preservativo, la formación y el consejo asistido y el tratamiento adecuado de las personas infectadas. En este documento, el Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (SEIMC) aporta su visión sobre este importante tema. Se presenta la evidencia disponible acerca de la utilidad de la PrEP en la prevención de la transmisión del VIH y se enumeran los elementos que deberían integrar un programa de PrEP, cuyo desarrollo y puesta en marcha sea factible y viable en nuestro medio”.

En el trabajo de Moreno et al 2016 se resume la situación del VIH en España así como la valoración de las posibilidades de implementarse como una herramienta basándose en los ensayos clínicos más famosos que trataron de probar la efectividad de este tipo de terapias. Se añaden además una serie de recomendaciones generales, así como aspectos básicos del propio medicamento.

Sagaon et al ante las emergentes estrategias para la prevención del VIH decidió realizar una prueba aleatoria en conjunto con uno de los primeros grandes ensayos clínicos que realizaron estudios sobre este tipo de terapia. Se tomó una muestra de alrededor de 400 personas, con diferentes características, pero teniendo únicamente en común el pertenecer al grupo de riesgo más marcado a contraer el virus que causa el SIDA. Se reportó en el estudio que en general la protección en aquellos hombres que ingerían PrEP y empleaban condón al momento de tener

sexo, disminuía por encima de un 80 % de probabilidades de no contraer ningún tipo de enfermedad venérea.

El objetivo de las medidas preventivas contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es reducir la incidencia de la infección por VIH en la población general y en los grupos de alto riesgo, como los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), y para reducir el riesgo de que un individuo determinado contraiga o propague el virus. Los condones masculinos y femeninos, la profilaxis posterior a la exposición y la circuncisión son métodos preventivos actualmente reconocidos o promovidos en todo el mundo. Aunque se ha informado un éxito modesto en un ensayo de vacuna de fase III, se están evaluando otros métodos, como los microbicidas vaginales y rectales, y la profilaxis previa a la exposición (PrEP).

Aquí, discutimos los resultados de los ensayos de prevención, especialmente los que se centran en la PrEP y particularmente en los resultados recientes de los regímenes de PrEP "bajo demanda". La eficacia de la PrEP (tasas de 0 % a 86 %) está fuertemente correlacionada con la adherencia y las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales.

Pialoux G, Delaugerre C, Cotte L, Raffi F, Cua E, y Molina J en el 2016 realizaron un trabajo que se concentraba en revisar artículos que abordasen aspectos farmacológicos del tratamiento, tanto así como las diversas pruebas y ensayos clínicos que se hicieron alrededor del mundo con el objetivo de probar la efectividad del tratamiento. Se recalca entre las conclusiones la necesidad de implementar otro tipo de método de protección para así disminuir el riesgo de enfermedades de transmisión sexual. Se plantea además un posible brote a raíz de prácticas no seguras por lo que es conveniente delimitar también cuales son los grupos de riesgo.

En su trabajo Sánchez M, Vivancos MJ, y Guillén S. (2017) mencionan que “En los últimos años se ha objetivado un incremento de las nuevas infecciones por el VIH en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres, lo que indica la ausencia de eficacia de las campañas y medidas preventivas instauradas en dicho grupo. Es necesario, por tanto, implementar medidas preventivas alternativas, siendo la profilaxis farmacológica preexposición (PrEP) una de las opciones mejor evaluadas tanto en ensayos clínicos como en la vida real, habiéndose demostrado tasas de protección superiores al 80 % cuando se administra en los casos indicados y con buen cumplimiento terapéutico. La estrategia ha demostrado, además, un perfil adecuado en seguridad, tolerancia y efectos adversos, siendo además favorable el costo-efectividad según los estudios realizados para valorar este importante aspecto.

La recopilación de Sánchez et al (2017) compila en su ensayo toda una información pertinente con el tratamiento profiláctico del VIH, recogió a la perfección los datos de los primeros grandes ensayos clínicos que se hicieron en diversos países con respecto a la efectividad de la terapia. Entre los detalles que más resaltan vienen además otros acerca de la seguridad del fármaco, haciendo un importante hincapié en un hallazgo bastante relevante. Una de las premisas más grandes en el uso de este tipo de tratamientos estaba íntimamente relacionada con el temor de la aparición de mutaciones del virus, desmentido ya que la proporción que en este se evidencia no indica una relación del profiláctico con la aparición de mutaciones genéticas.

El estigma sexual surgió como un tema complejo en las cuentas de los hombres sobre el uso de la PrEP en tres dominios superpuestos: Estigma relacionado con la PrEP, incluidas las discusiones sobre el ocultamiento y el estigma de amigos, familiares y parejas sexuales, la PrEP como una herramienta percibida para combatir el VIH relacionado con el estigma, donde algunos hombres dijeron que ya no discutían el estado del VIH con sus parejas sexuales, y PrEP como un estigma estructural esclarecedor, donde se atribuía al desenmascaramiento del estigma relacionado con el sexo y la sexualidad. Para algunos participantes, la PrEP ha permitido el sexo liberador y un retorno autodescrito a la normalidad: sexo normal, emocionante y placentero que ya no dependía del uso del condón. Paradójicamente, algunos hombres dijeron que el uso de PrEP los llevó a experimentar reacciones estigmatizantes dentro de sus redes sociales y sexuales, al mismo tiempo que ayudaron a eliminar el estigma, la vergüenza y el miedo relacionados con el VIH, la sexualidad y el sexo con hombres homosexuales que viven con VIH ".

Grace et al (2017) Tomó un grupo de estudio de 16 personas, teniendo todos en común pertenecer al grupo de riesgo de hombres que tienen sexo con hombres así como conformar parte de un ensayo clínico en Canadá que pretendía evaluar la efectividad de la terapia. Se empleó una entrevista guiada que constaba de 16 ítems en donde se evaluaban aspectos generales con respecto al PrEP. El aspecto más importante que se resalta de este trabajo y que los participantes rescatan es la sensación de liberación que ofrecía el empleo de este tipo de método al tener la certeza de minimizar el riesgo de contagio por VIH.

1.6.3 Antecedentes Nacionales

En la recopilación de información que se hizo para realizar el presente trabajo un déficit evidente de investigación con respecto al campo nacional es el que no existe ningún tipo de estudio con respecto al tema. Se encontró además un artículo que sintetiza únicamente la

situación del país desde el descubrimiento de la enfermedad hasta la actualidad realizado por la Universidad de Costa Rica (UCR).

Boza en el 2016 escribió: “El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es producido por dos lentivirus, los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2. Los primeros pacientes fueron diagnosticados en Estados Unidos en 1981. El virus fue aislado e identificado en 1983. No obstante, sus orígenes no fueron dilucidados sino hasta tiempo después, el del VIH-2 a partir del virus de la inmunodeficiencia de simios (VIS) aislados de monos africanos principalmente *Cercocebus spp* y el VIH-1 de VIS aislados de chimpancés principalmente del género *Pan troglodytes troglodytes*. En este artículo se hace un análisis de los orígenes de estos virus así como de su posterior diseminación a África, América y el resto del mundo”.

La recopilación realizada por Boza se centra en las bases del VIH como enfermedad, haciendo mención de sus registros históricos. Los primeros casos, pero como se mencionaba con anterioridad, no existe algún dato acerca de la profilaxis preexposición. Se narra únicamente de manera cronológica toda la evolución de la enfermedad.

En el ámbito nacional, en el año 2021, según reporte del Ministerio de Salud, se inició un plan piloto por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) con la intención de garantizar la prevención y evitar el riesgo de contagio en el grupo considerado como población meta o de riesgo, respetando las guías internacionales de uso del medicamento preexposición, siendo estos los hombres que tienen sexo con hombres (hombres homosexuales), mujeres transgénero y parejas serodiscordantes.

Se inició primero en los centros de salud de Mata Redonda (clínica Ricardo Moreno Cañas) y Carmen-Montes de Oca (Clínica central) como los principales distribuidores por parte del sector público. Además, brindando asequibilidad a nivel del sector privado y para los que deseen o tengan interés en comprarlo. Ministerio de Salud. (2021).

Para la distribución del fármaco tanto en el sector público como en el privado, se crearon sus propios lineamientos en los que se basaron para la distribución, procurando basarse en todo momento en las recomendaciones que diversas investigaciones fueron efectuando a nivel mundial. Todo esto como la piedra angular que sentara bases para mejorar la protección y prevención contra nuevas infecciones por el virus VIH.

Como objetivo principal se pretendía dar cobertura a toda población interesada, aunque en los mismos lineamientos se comentaba que las dos provincias con mayor prevalencia e incidencia de primoinfección eran Heredia y San José. Basados también en el precepto válido respaldado por evidencia científica, generada a nivel mundial mediante los ensayos clínicos realizados, se delimitaron específicamente a un grupo selecto al que llamaron en riesgo, siendo estos principalmente hombres que tienen sexo con hombres, mujeres transgénero y parejas serodiscordantes.

Ambas guías demuestran además su debido consenso al momento de las especificaciones y el perfil de la persona que este optando por el fármaco: ser mayor de 18 años o 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, esto específicamente en la población que no tiene una pareja serodiscordante. Ministerio de Salud, (2021).

Aquellos cuya pareja tenga la condición de serodiscordancia, cuentan como criterio 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 TARGA 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. Cámara Costarricense de la Salud. (2021)

Existen dos esquemas posibles en cuanto a la ingesta que se individualizan según el caso del paciente, en el ámbito privado, aunque la evidencia científica respalda a ambos en ese contexto. Se hace hincapié en ambos contextos la necesidad de una adecuada capacitación al personal encargado de la distribución de la medicación y el abordaje del paciente. Las diversas campañas a nivel mundial abordaban además la importancia de poder tener un acompañamiento consecutivo que se cerciore de la utilización de barrera para evitar la propagación de las ETS.

1.7 Proyecciones

- Revisar la concordancia entre las guías planteadas a nivel público y privado en nuestro país en comparación con el entorno mundial.
- Compartir sobre la información existente con respecto a las parejas heterosexuales y sus mecanismos de protección en el ámbito de serodiscordancia.
- Informar a la comunidad científica del país e ir incentivando los estudios con respecto a esta terapia ya que no se ha realizado investigación como tal sobre el tema.
- Comprender mejor la situación mundial actual con respecto a la terapia preventiva y su repercusión en el marco de los diferentes sistemas de salud.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Concepto de inmunidad

La inmunidad es un sistema de defensa primario que defiende al cuerpo. Es muy complejo y también se le conoce como sistema inmunitario o sistema inmune. Está compuesto por un conjunto de células y sustancias producidas por el organismo cuya función es enfrentarse a la invasión de cualquier agente extraño, ya sean gérmenes (virus, bacterias, parásitos, etc.) o tóxicos, para evitar que se propague por el organismo. La activación de este sistema ante cualquier ataque se denomina respuesta inmune. (De La Torre J, Arazo P. 2017)

2.1.1 Tipos de inmunidad

Innata

Llamada también natural o nativa, siendo la primera línea de defensa. Está representada por la piel, mucosas y sus secreciones; complemento y aquellas células que se encargan de destruir los agentes infecciosos, como los macrófagos, neutrófilos y células asesinas.

Específica o adaptativa

Formada por los linfocitos B y sus productos, los anticuerpos y los linfocitos T. Ambos mecanismos trabajan en forma coordinada e integrada. La inmunidad puede adquirirse en forma activa o pasiva y a su vez pueden ser natural o pasiva.

Tipos de inmunidad adaptativa:

Activa

Es la protección producida por el propio sistema inmunológico de las personas, generalmente es permanente.

Natural

Es aquella que se adquiere al padecer la enfermedad.

Adquirida

Es la protección producida por la administración de inmunobiológicos.

Pasiva

Protección obtenida a través de la transferencia de anticuerpos humanos o de animales. Genera una resistencia rápida sin que se ponga en marcha una respuesta inmunitaria activa. La protección es temporal y puede durar semanas o meses.

Natural

Paso de anticuerpos (inmunoglobulina) de la madre al niño, a través de la placenta. Es la más común y la protege contra algunas enfermedades.

Adquirida

Estado de inmunidad transitoria, inducida por la administración de anticuerpos humanos sean específicos o anticuerpos específicos de origen animal (antitoxina). (De La Torre J, Arazo P. 2017)

2.2 Funciones de la respuesta inmunitaria

Para proteger al individuo con eficacia contra la enfermedad, el sistema inmunitario debe satisfacer cuatro tareas principales. La primera es el reconocimiento inmunitario: es necesario detectar la presencia de una infección. Esta tarea es llevada a cabo tanto por los leucocitos del sistema inmunitario innato, que proporcionan una respuesta inmediata, como por los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo. La segunda tarea es contener la infección y de ser posible eliminarla por completo, lo que pone en marcha funciones efectoras inmunitarias, como el sistema de proteínas sanguíneas del complemento, los anticuerpos y las capacidades destructivas de los linfocitos y de los otros leucocitos.

Al mismo tiempo, la respuesta inmunitaria debe mantenerse controlada de modo que no dañe por sí misma al organismo. De esta manera, la regulación inmunitaria, o la capacidad del sistema inmunitario para autorregularse, es una importante característica de las respuestas inmunitarias, y el fracaso de esa regulación contribuye a enfermedades como alergia y enfermedad autoinmunitaria. La cuarta tarea es proteger al individuo contra enfermedades recurrentes debidas a los mismos agentes patógenos.

Una característica singular del sistema inmunitario adaptativo es que tiene la capacidad de generar memoria inmunitaria, de modo que una vez expuesta a un agente infeccioso, una persona monta una respuesta inmediata y más fuerte contra cualquier exposición subsiguiente al mismo; es decir, tendrá inmunidad protectora contra dicho agente. Encontrar maneras de

generar inmunidad duradera a agentes patógenos que no la desencadenan de modo natural es uno de los más grandes desafíos que encaran los inmunólogos en la actualidad. (Murphy K, Travers P, Walport M. 2008).

2.3 Linfocitos

En ausencia de una infección, casi todos los linfocitos que circulan en el organismo son células pequeñas sin rasgos característicos, con pocos organelos citoplásmicos y gran parte de la cromatina nuclear inactiva, como se muestra por su estado condensado (...) linfocitos efectores. Hay dos tipos de linfocitos, los linfocitos B (células B) y linfocito T (células T), cada uno con funciones bastante diferentes en el sistema inmunitario y tipos bien determinados de receptores de antígeno. Luego de que el antígeno se une a un receptor de antígeno de células B, o receptor de células B (BCR), sobre la superficie de la célula B, el linfocito proliferará y se diferenciará hacia una célula plasmática.

El receptor de antígeno de células T, o receptor de células T (TCR), se relaciona con inmunoglobulina pero es muy distinto en su estructura y en sus propiedades de reconocimiento. Después de que una célula T es activada por su primer encuentro con un antígeno, prolifera y se diferencia hacia uno de varios tipos funcionales de linfocitos T efectores (auxiliares/citotóxicas). (Murphy K, Travers P, Walport M. 2008).

2.4 ¿Qué es VIH?

El virus ARN perteneciente a la familia de los lentivirus, se caracteriza por ser el que daña las células del sistema inmunológico y se localiza en la sangre, líquidos sexuales y leche materna con la capacidad de transmitirse. Cuando el virus entra a las células de defensa humana, lo hace para replicarse y así destruirlas. Una vez que el cuerpo queda sin defensas, tendrá dificultades para luchar contra infecciones y ciertas clases de cáncer; además de que, el VIH podrá evolucionar a SIDA. Al cabo de pocas semanas de la infección por el VIH, pueden aparecer o no síntomas como fiebre, dolor de garganta y fatiga; más adelante la enfermedad suele ser asintomática hasta que se convierta en SIDA. (INFOSIDA 2019).

2.5 ¿Qué es el SIDA?

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se considera la etapa más avanzada de infección por el VIH; está relacionado con el VIH, pero no es lo mismo. Una persona tiene SIDA solamente en las últimas etapas del VIH, después de que el sistema inmunológico se vuelve incapaz de defenderse contra invasores como bacterias, virus y hongos, permitiendo el

desarrollo de algunos tipos de cáncer. La característica principal del sida es la manifestación clínica; es decir, los signos y síntomas de las infecciones oportunistas como el sarcoma de Kaposi, manifestaciones neurológicas, gastroenterocolitis, hepatitis vírica, candidiasis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, retinitis por citomegalovirus, diversas enfermedades y complicaciones bucales, cambios en la masa ósea y mayor riesgo de desarrollar osteopatías y cáncer del cuello uterino. (INFOSIDA 2019).

2.6 Estructura del VIH.

2.6.1 Estructura

La partícula viral del VIH es esférica, de aproximadamente unos 110 nm (nanómetros) de diámetro, y se compone de una envoltura lipídica de origen celular, una cápside icosaédrica o core y una nucleocápside helicoidal, localizada dentro de la cápside, que alberga el material genético del virus. La envuelta viral está formada por una bicapa lipídica en la que se insertan glicoproteínas de superficie (gp120) y proteínas transmembrana (gp41), codificadas por el gen de la envoltura. A continuación se encuentra la matriz formada por la proteína p17 (MA o de la matriz), seguida de la cápside viral formada por el antígeno p24 (CA o de la cápside) y estabilizada por la proteína p6.

En el interior de la cápside se encuentra la nucleocápside, de simetría helicoidal y forma cónica, que alberga el ácido ribonucleico (ARN) viral en interacción con la proteína p7 (NC o de la nucleocápside), así como enzimas esenciales para su replicación (transcriptasa inversa e integrasa) y proteínas reguladoras (Tat, Rev, Nef, Vif, Vpr, Vpu). La proteasa (PR) viral sin embargo, se encuentra entre la cápside y la matriz. (Emerman M. et al., 1998; Seelamgari A. et al., 2004; y Varmus H. et al., 1998)

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS - HIV

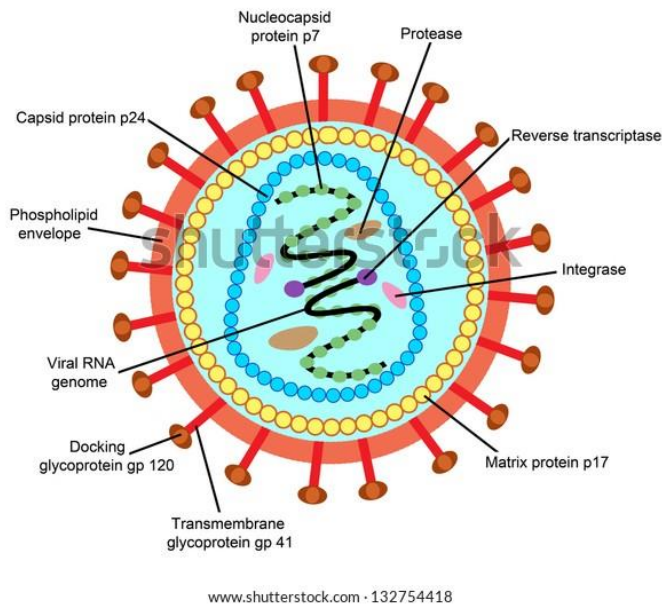


Figura 1. Estructura del VIH, recuperada de: <https://image.shutterstock.com/image-vector/structure-human-immunodeficiency-virus-hiv-600w-132754418.jpg>

2.6.2. Genoma viral

Cada molécula de ARN está formada por nueve genes codificantes (Figura 2). Tres genes principales: gag y env, que codifican las proteínas estructurales, y pol, que codifica las enzimas virales esenciales para el ciclo replicativo viral; y seis genes accesorios (tat, rev, nef, vif, vpr y vpu) que codifican las proteínas reguladoras que, entre otras funciones, permiten establecer las fases de latencia y de expresión del provirus integrado (Tabla 1). Las regiones LTR (del inglés Long Terminal Repeat), no codificantes, flanquean los extremos 3' y 5' del genoma viral, y desempeñan un papel crucial en la replicación del genoma viral así como en su integración al genoma de la célula hospedadora (Karpas A. et al., 2004).

2.8 Vías de replicación del VIH.

Se divide de la siguiente forma:

2.8.1 Entrada del virus en la célula

El VIH se une a la molécula CD4 a través de la gp120, produciendo un cambio conformacional que permite la interacción con un correceptor (perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas). Esta interacción provoca un cambio en la gp41 que induce la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. El proceso de unión del virus a la membrana celular y entrada al citoplasma se conoce como “internalización”. Codina C, Martín T, Ibarra O. (2019).

2.8.2 Transcripción inversa e integración

Tras la penetración del virus, se produce la liberación del genoma viral y se inicia la transcripción. La transcriptasa inversa cataliza la formación de la primera cadena de ADN, a partir del ARN viral. En la síntesis de la segunda cadena interviene la ribonucleasa H, generando un ADN de doble cadena. Una vez sintetizado el ADN proviral, se acopla a distintos factores celulares y virales formando el “complejo de preintegración”. Este complejo se desplaza al núcleo para integrarse en el genoma de la célula, con la ayuda de la integrasa. El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10 000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa debe completar 20 000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN. La inhibición de cualquiera de estos 20 000 pasos conduce a una infección abortiva. Por ello, la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más importantes. (Codina C, Martín T, Ibarra O. 2019).

2.8.3 Periodo de latencia

Tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada. En la mayoría de los linfocitos el virus está en forma latente. El paso de la fase de latencia a la de reactivación depende de factores celulares, como la proteína NF-kB (factor presente de forma natural en el organismo), que solamente es inducido en procesos de activación inmunológica. Tras dicha activación, el fenómeno de reactivación del estado de latencia es rápido y agresivo. (Codina C, Martín T, Ibarra O. 2019).

2.8.4 Síntesis y proceso del ARN

En la siguiente etapa el provirus mimetiza un gen. Al tratarse de un retrovirus complejo, en su regulación se implican tanto proteínas celulares, como proteínas reguladoras codificadas por el

virus. Existe una expresión genética temprana (transcripción de los genes reguladores *tat*, *rev* y *nef*) y una tardía (transcripción de los genes estructurales y enzimáticos codificados por *gag*, *pol* y *env*; así como los accesorios *vif*, *vpr* y *vpu*). Dos proteínas virales son esenciales en la síntesis y el procesamiento del ARN viral: *tat*, activador potente de la transcripción, que permite la síntesis de la totalidad del ARN viral y *rev*, regulador de la expresión del virión, que codifica una proteína que facilita el transporte de los ARN del núcleo al retículo endoplasmático, donde son traducidos en proteínas por los ribosomas celulares. El ARN del VIH se sintetiza como un único transcrito, que se transporta al citoplasma, donde es procesado en ARN de distintos tamaños. (Codina C, Martín T, Ibarra O. 2019).

2.8.5 Traducción y maduración

Una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraduccional antes de ensamblarse en partículas virales maduras. En este proceso participan las proteínas virales *vif*; *vpu*; una proteasa celular en el procesamiento de la *gp160* en *gp41* y *gp120*; y la proteasa viral, que procesa la poliproteína precursora *gag-pol* (que produce proteínas del virus, como la proteína de la matriz, de la cápside, etc). El procesamiento por la proteasa viral es esencial en la maduración del VIH, por lo que supone una diana importante en el desarrollo de fármacos. Finalmente, una vez han madurado los viriones y se han ensamblado correctamente las proteínas virales, el nucleoide se desplaza a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas de superficie adheridas a ella y es liberado por gemación. Codina C, Martín T, Ibarra O. (2019).

Factores de Riesgo

Factores de riesgo en los adolescentes y adultos

Los factores de riesgo a los que se ven expuestos los adolescentes y adultos son similares, aunque las personas jóvenes son más vulnerables a las infecciones de transmisión sexual (ITS), fundamentalmente por razones de comportamiento. Cevallos Soraya, (2020).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirman que las ITS/VIH, se están extendiendo en el mundo y constituyen a escala mundial la morbilidad más frecuente entre los adolescentes, más de la mitad de las nuevas infecciones por el VIH que se producen en la actualidad afectan a personas entre 15 y 24 años de edad, período en el que la mayoría de los individuos inician una vida sexual coital, vaginal o anal temprana o precoz. Estos riesgos se observan con mayor frecuencia en adolescentes de niveles socioeconómicos desfavorecidos, replicando las desigualdades sociales. Asimismo

están enfrentados a otros factores de vulnerabilidad tales como la falta de competencia para el ejercicio de una sexualidad responsable, la baja percepción del riesgo, el alto número de parejas sexuales (3-4 parejas sexuales o más en el último año), el abuso de alcohol y sustancias psicoactivas, el desconocimiento de los derechos sexuales y reproductivos y la deficiente e inadecuada información sobre transmisión y prevención de las infecciones de transmisión sexual como el VIH y el SIDA. Cevallos Soraya, (2020).

Factores biológicos

La inmadurez del sistema reproductivo de los adolescentes supone una mayor susceptibilidad para las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) por diferentes motivos: el epitelio poliestratificado cornificado que reviste la vulva ofrece una menor resistencia de forma fisiológica en las niñas púberes, por lo que es posible que a ese nivel asienten gérmenes como el gonococo que en la mujer adulta no lo hace. Cevallos Soraya, (2020).

Factores asociados al uso del preservativo

Inexperiencia en su uso, recelo de la pareja, ya que puede suponer pérdida de confianza en la fidelidad del otro, vergüenza y dificultades para negociarlo con la pareja, no comprensión de los beneficios que su uso puede ofrecer, imagen del preservativo asociado a la prostitución, adulterio y otras conductas no bien consideradas socialmente, negativa a utilizarlos por parte de los usuarios de la prostitución o pérdida de clientes por parte de las prostitutas en la negociación previa. Cevallos Soraya, (2020).

Por otro lado, los y las jóvenes por condiciones sociales e individuales desencadenan comportamientos representativos de su edad que los preparan físicamente para tener relaciones sexuales haciéndolos vulnerables a la infección. Cevallos Soraya, (2020).

Factores psicosociales

La adolescencia es una etapa marcada por cambios con inestabilidad psicológica y emocional e importantes contradicciones. La adolescencia es un periodo de la vida en el que la búsqueda de la propia identidad es frecuente, la experimentación, tanto a nivel de sustancias tóxicas como de relaciones sexuales con la realización de prácticas de riesgo (por ejemplo, tragar semen, coito anal en adolescentes homosexuales o bisexuales) lo que les lleva a emplear conductas de riesgo donde pueden adquirir el VIH. Cevallos Soraya, (2020).

En esta etapa se da la búsqueda de la independencia, el alejamiento de los padres y su vía de información suelen ser amigos la televisión, internet u otros medios de comunicación, lo que

genera confusión y la creación de estereotipos que no son reales y que pueden conllevar comportamientos inadecuados. La imitación del modelo adulto puede ocasionar problemas en la iniciación de la sexualidad. Cevallos Soraya, (2020).

Factores educativos

La inadecuada educación sexual actúa como un factor de riesgo para las ETS. Existe una escasa e incompleta educación sexual e información de las ETS, con una gran ignorancia por parte de los adolescentes de los aspectos relacionados con estas. Cevallos Soraya, (2020).

Factores ambientales

Existe una gran influencia por parte de los medios de comunicación social (cine, televisión, revistas, cómics, publicidad.) en donde se bombardea a los adolescentes con mensajes sobre lo atractivo del sexo sin orientar en los aspectos preventivos. El “grupo de iguales” o compañeros ejerce una gran presión sobre el adolescente, aplicando a las relaciones sexuales una serie de valores superiores como placer o sexo. Cevallos Soraya, (2020).

Definición global de riesgo

El riesgo de una actividad puede tener dos componentes: la posibilidad o probabilidad de que un resultado negativo ocurra y el tamaño de ese resultado. Por lo tanto, mientras mayor sea la probabilidad y la pérdida potencial, mayor será el riesgo. Echemendía B, (2011).

Definición del riesgo en el contexto de epidemiología

Se define como la probabilidad de que un evento ocurrirá, por ejemplo, que un individuo llegará a estar enfermo o muerto dentro de un período de tiempo o edad establecido; la probabilidad de un resultado (generalmente) desfavorable". Por otra parte, un peligro se entiende como "un factor de exposición que puede afectar a la salud adversamente". Echemendía B, (2011).

Se considera también como una definición viable del concepto la posibilidad de que un agente físico, químico o biológico cause efectos adversos en la salud, dependiendo de las condiciones en que este se produzca o se use". En ocasiones la sustancia misma es referida como peligro en vez del efecto adverso que la sustancia en cuestión puede causar. En otro momento, peligro es considerado como un “término cualitativo que expresa el potencial que tiene un agente ambiental para perjudicar a la salud. Echemendía B, (2011).

Orientación sexual

Soler en su trabajo la define como: “Tradicionalmente, la orientación sexual es definida como la inclinación o preferencia hacia miembros del sexo opuesto (heterosexualismo), del mismo sexo (homosexualismo) o de ambos sexos (bisexualismo)”. Soler F, (2005).

La Asociación Americana de Psicólogos tiene una definición muy distinta: “orientación sexual es una atracción emocional, romántica, sexual o afectiva duradera hacia otros. Se distingue fácilmente de otros componentes de la sexualidad que incluyen sexo biológico, identidad sexual (el sentido psicológico de ser hombre o mujer) y el rol social del sexo (respeto de las normas culturales de conducta femenina y masculina). Existe a lo largo del continuo que va desde la heterosexualidad exclusiva hasta la homosexualidad exclusiva e incluye diversas formas de bisexualidad. American Psychological Association, (2013).

Homosexual

El término “homosexualidad” surgió durante la revocación de la reforma sexual en Alemania a fines del siglo XIX. Posiblemente fue acuñado por el autor austro-húngaro Karl María Kerbeny en 1869, o bien por el médico alemán Benkert en la misma época, de quien se sabe que fue el primero en utilizarlo. Algunos sexólogos alemanes de esos tiempos emprendieron con gran entusiasmo la descripción del desarrollo de la conducta homosexual y definieron y categorizaron el concepto de homosexualidad como algo diferente a lo heterosexual. Kerbeny tenía la finalidad de definirla como una forma distintiva y benigna de la sexualidad, comparándola con lo que se entendía por sodomía. Aun así, el término se convirtió en una descripción medicomoral. Lozano I, (2009).

Una orientación sexual que describe a una persona que es atraída emocional y sexualmente hacia individuos de su mismo sexo. Puede usarse independientemente de la identidad de género, pero se usa más comúnmente para describir a un hombre.

Hombres que tienen sexo con hombres / Mujeres que tienen sexo con mujeres

Categorías que se utilizan frecuentemente en los ámbitos de las investigaciones científicas y de salud pública para describir a quienes participan en conductas sexuales con el mismo sexo, independientemente de su orientación sexual. Sin embargo, es muy raro que la gente se describa con los términos HSH/ MSM. National LGBTQ Health Education Center, (2015).

Bisexual

Una orientación sexual que describe a una persona que se siente atraída emocional y sexualmente tanto hacia personas de su propio género como hacia personas de otros géneros. National LGBTQ Health Education Center, (2015).

Transexual

Término usado algunas veces en literatura médica o por algunas personas transgénero, para describir a aquellos que han hecho la transición a través de intervenciones médicas. National LGBTQ Health Education Center, (2015).

Transexual femenina / mujer transgénero/ hombre-a-mujer

Una persona transgénero cuya identidad de género es femenina pudiera usar estos términos para describirse a sí misma. Algunas solo usan el término ‘mujer’. National LGBTQ Health Education Center, (2015).

Transexual masculino / hombre transgénero / mujer-a-hombre

Una persona transgénero cuya identidad de género es masculina pudiera usar estos términos para describirse a sí misma. Algunos solo usan el término ‘hombre’. National LGBTQ Health Education Center. (2015).

Seropositivos

Denominado seropositivo a la persona que presenta en la sangre anticuerpos específicos contra un determinado agente infeccioso. Se aplica a un estado inmunitario caracterizado por la presencia de un anticuerpo específico en la sangre, creado frente a un antígeno, que puede provenir de un agente infeccioso (parásito, bacteria, hongo, virus e incluso priones) al que se ha visto expuesto el organismo, o frente a un agente no infeccioso (sobre todo en padecimientos de origen autoinmune). Robert et al, 2001.

Este estado se comprueba mediante la aplicación de pruebas de laboratorio que buscan detectar los anticuerpos. La utilidad del mismo radica en establecer la existencia de una determinada infección en la persona examinada, e indica que, de no presentarse síntomas, la enfermedad se encuentra en condición de latente (como en infección por VIH, herpes, papiloma, etc.) o, según la prueba, confirmar su existencia previa (pruebas treponémicas en la sífilis). Robert et al, 2001.

La población transgénero, gais y en cierta medida también los/as trabajadores/as sexuales (TS), y privados de la libertad son poblaciones que presentan las mayores prevalencias de VIH, y han sido tradicionalmente violentados discriminados y estigmatizados en el país, lo que configura importantes barreras para su acceso a los servicios de prevención, atención, tratamiento y apoyo frente al VIH e incrementan su vulnerabilidad. Cevallos Soraya, (2020).

De la misma forma, existe una vulnerabilidad específica para las mujeres, aquellas que están particularmente en riesgo porque son trabajadoras de la salud, las compañeras sexuales de personas que tienen prácticas de riesgo, las parejas sexuales de personas que viven con el VIH, las mujeres expuestas a situaciones especiales de riesgo como abuso sexual, violencia, transfusiones sanguíneas sin precaución, y las mujeres indígenas/rurales, migrantes o parejas de migrantes, las mujeres privadas de la libertad o parejas de personas privadas de la libertad, entre otras.

Una gran proporción de mujeres pertenece a uno o más de estos “grupos”, y tiene así “vulnerabilidades acumuladas”. Un ejemplo de esta situación es el de las mujeres migrantes, que además de la vulnerabilidad específica de género que las convierte constantemente en víctimas de violencia y abuso y a veces de infección por el VIH, pierden al migrar sus derechos de ciudadanía, sus redes sociales y sus recursos, lo que muchas veces las obliga a practicar sexo de supervivencia o a tolerar maltratos que, en una situación de menor vulnerabilidad, no tolerarían. Cevallos Soraya, (2020).

Por otro lado, la llamada bisexualidad masculina, algunas veces tiene como contracara y causa indirecta a la homofobia, es decir, el rechazo social a la homosexualidad, que puede llegar a adquirir rasgos de violencia extrema. Este rechazo obliga a algunos hombres, que de lo contrario asumirían con mayor libertad sus preferencias sexuales, a llevar una doble vida, teniendo en algunas ocasiones prácticas homosexuales, al mismo tiempo que mantienen una imagen social de heterosexuales y padres de familia, incluso ante sí mismos. Más aún, en ciertos contextos culturales, muchas veces se cree que el tomar la parte “activa” en una relación entre hombres no solamente deja intacta la identificación con la heterosexualidad, sino que antes bien, refuerza la hipermasculinidad (machismo). Cevallos Soraya, (2020).

En determinados grupos de la sociedad esta compleja configuración de la sexualidad masculina constituida por prácticas bisexuales no reconocidas implica aún más riesgo: el no asumir abiertamente esta preferencia sexual, hace que muchos hombres asistan a lugares semiclandestinos donde mantienen relaciones sexuales sin protección, comúnmente precedidas

por un fuerte consumo de alcohol o drogas, como sustancias que liberan, pero a la vez relajan los cuidados. El reprimir este deseo hace que no se vaya “preparado” a tener una relación sexual ocasional, por ejemplo, llevando y usando condones, lo que incrementa el riesgo de infectarse o de infectar a otros(as). Cevallos Soraya, (2020).

En lo que corresponde a las personas privadas de libertad, barreras jurídicas, estigma y marginalización social dificultan el acceso a los servicios sanitarios en el sistema carcelario y contribuyen al aumento de enfermedades transmisibles entre la población privada de libertad. Estas se destacan entre las poblaciones específicas y en situación de mayor vulnerabilidad. Son varios los factores que contribuyen a eso, especialmente: sitio de alto riesgo, mayor exposición a todos los tipos de violencia, transmisión de enfermedades infecciosas, estímulo a comportamientos sexuales inadecuados en virtud del confinamiento y del abarrotado, incluso problemas relacionados con el acceso a la red de atención sanitaria, precaria vigilancia epidemiológica y no priorización de políticas públicas dirigidas al enfrentamiento del VIH en esta población.

El uso del alcohol altera la capacidad de discernimiento, dificultando la percepción de los riesgos sanitarios para la adopción de comportamiento seguro en la prevención del VIH, aumentando el potencial de vulnerabilidad a esa infección, los efectos vasoconstrictores de la droga pueden disminuir la secreción rectovaginal, consecuentemente aumentando la posibilidad de fisuras y escoriación de tejidos, que pueden llevar a sangrados, incrementando la posibilidad de la transmisión del VIH. Cevallos Soraya, (2020).

Factores de riesgo para la infección por VIH

Se puede decir que, de manera general, los factores de riesgo más conocidos para la infección del VIH son:

Penetración anal

La práctica sexual con más riesgo para la transmisión del VIH es la penetración anal sin preservativo. El riesgo es más elevado para la persona que es penetrada (0,5 %) que para la que penetra (0,06 %). El riesgo aumenta para la persona penetrada si hay eyaculación (0,8 %-3 %). La zona de exposición rectal de la persona penetrada es mayor que la del prepucio y uretra de la persona que penetra. También existe la posibilidad de que se produzcan heridas y microabrasiones que faciliten la entrada del virus contenido en el semen y el líquido preseminal. Durante la penetración anal, el recto segrega un moco lubricante y protector que,

aunque facilita la penetración, de ningún modo protege de que se produzcan microheridas ni en el recto ni en el glande o el prepucio. Las secreciones de la mucosa rectal también pueden transmitir el VIH a la persona que penetra. Cevallos Soraya, (2020).

Penetración vaginal

Durante la penetración vaginal sin preservativo, el riesgo estimado también es mayor para la persona penetrada (0,1 %) que para quien penetra (0,05 %). Además, el tiempo de exposición a fluidos que puedan contener VIH (semen y líquido preseminal) es mayor. Durante la fase lútea del ciclo menstrual que da inicio tras la ovulación y que se prolonga hasta el día anterior del siguiente ciclo menstrual el grosor del epitelio cervical y las propiedades físicas y biológicas de las secreciones cérvico-vaginales se ven alteradas y se aumenta el riesgo de contraer el VIH. Cevallos Soraya. (2020).

Sexo oral

Por lo general, el sexo oral es una actividad de bajo riesgo. Es posible que en la mayoría de las circunstancias la posibilidad de transmisión del VIH sea nula o casi nula, debido a que la saliva no está ligada a la transmisión del VIH y si no existe semen o líquido preseminal, el riesgo es cero. Cevallos Soraya, (2020).

Aunque la boca es muy resistente a la infección, la presencia de cortes, llagas o encías sangrantes puede constituir una ruta de infección. La mayor parte de las ocasiones en que el sexo oral se considera un riesgo de infección por el VIH se debe a que existen problemas en la boca. Los problemas en las encías son habituales (entre el 10 % y el 50 % de los adultos). Cevallos Soraya, (2020).

Carga viral

La carga viral del VIH está relacionada de forma directa con el riesgo de transmisión del virus. A mayor carga viral, mayor riesgo de transmisión del VIH. Cuando la carga viral es indetectable, el riesgo de transmisión puede llegar a ser mínimo, pero si existen otras infecciones de transmisión sexual pueden aumentar la carga viral en el tracto genital. Incluso sin ITS, el 10 % de las personas que toman tratamiento en ocasiones presentan niveles detectables de virus en los fluidos genitales. Cevallos Soraya, (2020).

Penetración con dedos y/o puño vaginal y anal

La práctica del “fingering” (penetración con dedos), genera riesgo para ambas personas cuando una de ellas introduce el puño y tiene cortes en las manos o en la piel que rodea las cutículas de las uñas. El riesgo se reduce utilizando guantes de látex y abundante lubricante. Realizar una penetración sin condón después del “fisting” (puño) es una práctica de alto riesgo. Cevallos Soraya. (2020).

Compartir juguetes sexuales

El riesgo que puede implicar compartir juguetes sexuales empleados para la penetración anal y vaginal se explica por la posibilidad de arrastrar con el juguete fluidos con capacidad de transmitir el VIH (secreciones anales y vaginales) y ponerlas en contacto con las mucosas del interior del ano o la vagina de la otra persona por lo que los aparatos deben estar higienizados correctamente y no intercambiarlos durante el juego sexual sin la protección del condón. Antes de usarlos, una buena lubricación evitará heridas y traumatismos. Cevallos Soraya, (2020).

Número de parejas sexuales

Los últimos datos levantados por las organizaciones de salud indican que se ha experimentado un aumento significativo en el número de parejas sexuales al año lo que genera un riesgo para infectarse del VIH. Cevallos Soraya, (2020).

2.9 Estadios de la infección

La replicación del VIH es un proceso activo y dinámico que empieza con la infección aguda y perdura durante toda la infección, incluso en la fase de latencia clínica. Se distinguen en su mayoría las siguientes etapas (Codina C, Martín T, e Ibarra O, (2019).

2.9.1 Primoinfección

Tras la entrada en el organismo, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. En esta etapa de primoinfección (periodo ventana de 4-12 semanas), no es posible detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero sí existe una actividad citotóxica, que sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos. El paciente infectado puede persistir asintomático o presentar un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido (30-70 % de pacientes, a menudo pasa inadvertido). Es una etapa donde inicialmente los niveles de viremia (carga viral) son altos, así como el número de CD4 infectados. A los 10-20 días del

contagio irá apareciendo el antígeno p24 circulante (2-6 semanas). Paulatinamente aparecerán diferentes tipos de anticuerpos e inmunidad celular, coincidiendo con la desaparición del antígeno p24 y el descenso de virus circulante y CD4 infectados. Los linfocitos infectados y los viriones libres quedan atrapados en la red de células dendríticas de Langerhans de los ganglios linfáticos produciendo una hiperplasia folicular. Como consecuencia de la virulencia de las cepas infectantes y de la intensidad de la respuesta antiviral generada por el huésped, se alcanza una carga viral basal tras la primoinfección, dato de gran valor pronóstico en la evolución de la infección. Aun así, esta respuesta antiviral no consigue erradicar el virus. (Codina C, Martín T, e Ibarra O, (2019).

2.9.2 Fase crónica asintomática

La viremia disminuye respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose, sobre todo en tejido linfoide, el gran reservorio de la infección. Solo en una proporción muy baja de los linfocitos infectados (<1 %) el VIH se replica de forma activa; en el resto permanece de forma latente. La carga viral en los órganos linfoides es entre 10 y 10.000 veces superior a la circulante, con tendencia progresiva a igualarse. Los niveles de CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente. Esta fase es asintomática, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos. (Codina C, Martín T, e Ibarra O. (2019).

2.9.3 Fase avanzada o SIDA

Con el tiempo se da una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral, que junto a la emergencia de variantes más agresivas (cepas X4) que aumentarán la destrucción inmunológica, desplazará ese equilibrio entre virus y huésped a una fase de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión. El deterioro del sistema inmune (“agotamiento”), se refleja en la disminución de la respuesta humoral y celular: disminuyen los niveles de anticuerpos p24, anticuerpos neutralizantes, actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Esta etapa se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y síntomas constitucionales, descenso de los niveles de CD4+ (menor de 200/ μ l) y aumento de la carga viral, igualándose la carga viral circulante y la de los ganglios linfáticos. La mediana de progresión a sida es de 10 años, alrededor del 20 % progresan a sida en menos de 5 años y un 10 % no habrá progresado a los 20 años (progreso lento). Los factores asociados a la no progresión pueden ser de carácter inmunológico (respuesta CTL anti-VIH más potente y niveles altos de anticuerpos neutralizantes), virológico (niveles bajos o indetectables de viremia,

infección por cepas virales menos virulentas) o de carácter genético (predisposición genética para sintetizar con mayor eficacia factores solubles inhibidores de la replicación viral). (Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019).

2.11 Estadío Clínico

Uno de los puntos importantes en la evaluación inicial del paciente infectado por VIH, es determinar el estadio de la enfermedad. El sistema más utilizado es la revisión de 1993 de la CDC (Center Disease Control), que sustituye la clasificación de 1986:

Categorías según CD4	Categorías clínicas		
	A	B	C (SIDA)
500 μ l	A1	B1	C1
200-499 μ l	A2	B2	C2
< 199 μ l	A3	B3	C3

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes (LGP). La categoría B se aplica a pacientes que presenten síntomas de enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH (enfermedad de Muguet, candidiasis vulvovaginal persistente, displasia cervical, fiebre o diarrea de más de un mes, leucoplasia oral vellosa, herpes zoster, púrpura trombocitopénica idiopática, listeriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, neuropatía periférica).

La categoría C incluye pacientes que presenten las patologías incluidas en las enfermedades diagnósticas de sida. Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de sida. La supervivencia de estos pacientes no supera el 15 % - 30 % a los 3 años. Las enfermedades diagnósticas de sida correspondientes a la clasificación de 1993, cuando el paciente tiene una infección por VIH demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas, son las siguientes: Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar, candidiasis esofágica, carcinoma de cerviz invasivo, coccidioidomicosis diseminada (en localización diferente a pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares) criptococosis, extrapulmonar, criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes, infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de más de un mes de edad, retinitis por citomegalovirus, encefalopatía por VIH, infección por virus del herpes simple que causa una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución o

bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad, histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares), isosporidiasis crónica (más de un mes), sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt o equivalente, linfoma inmunoblástico o equivalente, linfoma cerebral primario, infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar o diseminada. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar. (Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019).

Manifestaciones clínicas debidas al VIH

Las principales enfermedades asociadas directamente con la infección por VIH son las siguientes:

- Pulmonares: neumonitis.
- Oftalmológicas: retinopatía microvascular.
- Cutáneas: exantema maculopapular de la primoinfección, tricomegalia.
- Orodigestivas: enteropatía, úlceras orales, úlceras esofágicas.
- Neurológicas: encefalopatía, neuropatía periférica, mielopatía vacuolar, meningitis aséptica.
- Renales: nefropatía.
- Cardiovasculares: miocarditis y miocardiopatía, vasculitis, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Hematológicas: trombopenia, síndrome de infiltración linfocitaria CD8+ masiva.
- Reumatológicas: artritis, miopatía, síndrome seco.
- Otras: síndrome retroviral agudo, linfadenopatía generalizada persistente, enfermedad constitucional (pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, fatiga, diarrea crónica de más de un mes de evolución). Codina C, Martín T,- e Ibarra O, 2019.

Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas se pueden clasificar en aquellas que no causan enfermedad en el huésped inmunocompetente (ejemplo, *Pneumocystis carinii*), aquellas que causan enfermedad leve en el huésped inmunocompetente (ejemplo, *Toxoplasma gondii*, virus herpes simples) y

aquellas que debido a la inmunodepresión producen una enfermedad debilitante en el huésped (ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*). Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019.

Una de las infecciones oportunistas más frecuentes es la toxoplasmosis cerebral. Dentro de las infecciones fúngicas la incidencia depende del país o región, pero entre las micosis de distribución mundial, tenemos la neumocistosis, la candidiasis y la criptococosis. Las infecciones víricas más frecuentes son el Herpes simple (VHS) tipo 1 y 2, el Virus Varicella Zoster (VVZ), el Citomegalovirus (CMV), el Virus Herpes tipo 8 (VHH-8) y el Virus JC (causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva).

Como infecciones oportunistas de origen bacteriano más frecuentes están las neumonías bacterianas (relacionadas con *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), la salmonelosis y la endocarditis (*Staphylococcus aureus* en la mayoría de las ocasiones). Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019.

En cuanto al desarrollo de tuberculosis, la infección por VIH constituye el principal factor de riesgo. Hasta hace poco, en España, la tuberculosis ha sido la primera causa diagnóstica de sida. La profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas ha demostrado disminuir la incidencia de estas infecciones de forma significativa. Se recomienda iniciar la profilaxis cuando el recuento de células CD4 es bajo, habitualmente inferior a 200 copias/ μ L.

Las profilaxis de mayor prioridad son la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis y tuberculosis. Hoy en día, con la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad, se están modificando las estrategias de profilaxis. En las últimas recomendaciones de GESIDA/ PNS11 se considera la interrupción de la profilaxis en CMV, *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii* cuando el nivel de CD4 es superior a 200 copias/ μ L. Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019.

Neoplasias asociadas al SIDA

Cualquier estado de inmunodeficiencia presenta entre sus complicaciones una mayor incidencia de neoplasias. Los pacientes con VIH durante la evolución de la infección desarrollarán en el 30 % -40 % de los casos distintas neoplasias malignas. El sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin y el cáncer cervical invasivo, se consideran neoplasias definitorias de SIDA, ya que su incidencia es significativamente mayor que en la población general. Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019.

Manifestaciones clínicas en la era TARGA

Hoy en día y con la utilización de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha cambiado el espectro de manifestaciones clínicas relacionadas con la infección, respecto a las etapas iniciales de la epidemia. El grado de reconstitución inmune en la mayoría de los pacientes es el suficiente para evitar las infecciones oportunistas clásicas, en cambio, emergen nuevos trastornos, como las complicaciones hepáticas y los tumores asociados a virus y las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral:

- Complicaciones hepáticas en pacientes infectados por VHC y/o VHB como descompensación hepática, hepatocarcinoma, exacerbación de la hepatitis B tras retirada del 3TC o resistencia.
 - Tumores asociados a virus del papiloma humano-tumor de cerviz, virus herpes-linfoma no Hodgkin.
 - Complicaciones relacionadas con el tratamiento—toxicidad de antirretrovirales como hepatotoxicidad, lipodistrofia, toxicidad mitocondrial, etc.
 - Síndrome de reconstitución inmune como reacciones inflamatorias debidas a la reactivación inmune asociada al inicio del TARGA (infecciosas, tumorales, autoinmunes, etc).
 - Síndrome de retirada del tratamiento antirretroviral: elevación brusca de la carga viral y descenso de CD4+, resultando un cuadro clínico superponible al de la primoinfección.
- Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019.

2.10 Métodos diagnósticos

Métodos directos: demuestran la presencia de virus o de sus constituyentes (proteínas y ácidos nucleicos).

- Cultivo viral.
- Detección de ácidos nucleicos: PCR, bDNA, NASBA, etcétera.
- Antigenemia (p24).

Métodos indirectos: demuestran la respuesta inmunitaria (humoral o celular).

- Detección de anticuerpos específicos (pruebas serológicas).
- Pruebas de selección: ELISA, aglutinación, etcétera.

- Pruebas de confirmación y suplementarias: WB, RIPA, IFI, LIA, etcétera.
- Investigación de la inmunidad celular específica.

La determinación de anticuerpos en suero es la metodología más utilizada para el diagnóstico de la infección por VIH. Como prueba de selección se utiliza mayoritariamente el enzimoimmunoanálisis (ELISA), que determina anticuerpos IgG específicos anti-VIH. Se basa en la captura sobre una base antigénica, específica del VIH, de los anticuerpos anti-VIH presentes en la muestra de suero. Presenta una gran sensibilidad (superior del 98 % con las técnicas desarrolladas actualmente) pero el número de falsos positivos en grupos de bajo riesgo puede ser significativo. Por ello, una prueba de ELISA positiva ha de ser repetida y posteriormente confirmada mediante alguna de las pruebas de confirmación. Habitualmente por la técnica de Western Blot o inmunolectrotransferencia, que tiene similar sensibilidad a ELISA, pero mayor especificidad. La carga viral (CV) es el número de copias de ARN viral (cada virión tiene dos copias de ARN, dividiendo entre dos la CV tendremos el número de viriones circulantes en plasma). Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019.

Los resultados de carga viral se expresan en copias/ μL , en \log_{10} , en cambios en el porcentaje o el número de veces que se incrementa o reduce la carga viral. En la actualidad se utilizan tres métodos de detección de la CV en plasma: retrotranscripción y amplificación o RT-PCR (Amplicor HIV-1 Monitor, Roche); método de ADN ramificado o bDNA (Quantiplex HIV RNA Assay, Chiron) y replicación secuencial de ácidos nucleicos o NASBA (Nuclisens, Organon Teknika).

Las técnicas ultrasensibles actuales consiguen detectar entre 20 y 50 copias/ml. Este test posee gran sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (validez interna) y reproducibilidad (validez externa), por lo que resulta un buen marcador. Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019.

Las características más importantes de la CV son que puede detectarse en casi la totalidad de los pacientes infectados, es la resultante del equilibrio dinámico entre los distintos compartimientos virales y entre las distintas cuasiespecies y las determinaciones son reproducibles. Se debe tener en cuenta la existencia de factores colaterales a la infección que pueden alterar significativamente los niveles de CV, que no existe equivalencia directa entre los distintos métodos y que cada método tiene su límite de detección, fuera del cual los valores pierden su fiabilidad.

En la práctica clínica la CV se utiliza para determinar el síndrome compatible con una infección aguda por VIH, la valoración inicial de una infección por VIH, la decisión de iniciar tratamiento y como marcador de respuesta terapéutica. El nivel de CV es el mejor marcador para predecir la progresión a SIDA y la supervivencia. Las cifras de CD4+ tienen un menor valor pronóstico, quizás porque los cambios se producen con retraso respecto a los cambios en la viremia. La reducción de la CV por debajo de 50 copias/ml se ha asociado a mayor duración de la supresión de la replicación viral. El “nadir” o punto más bajo alcanzado es importante para definir el riesgo de rebote de la CV y la posibilidad de resistencias. (Codina C, Martín T, e Ibarra O, 2019).

2.11 Tratamiento

La terapia antirretroviral, aunque no puede erradicar la infección por el VIH, mantiene suprimida la replicación viral, restaura y preserva el estado inmunológico incrementando el número de linfocitos CD4+, disminuye la morbimortalidad -tanto la relacionada con el VIH como con otras comorbilidades- mejora la calidad de vida y previene la transmisión sexual del virus.

La administración de la terapia antirretroviral (TAR) actualmente está recomendada en todos los pacientes con infección por el VIH, independientemente del recuento de linfocitos CD4+, aunque en función de este valor varía la fuerza de la evidencia. Hay consenso en recomendar siempre TAR a las personas infectadas por el VIH con valores de CD4 inferiores a 500 CD4+/ μ L. Sin embargo, para valores por encima de este nivel la decisión debe ser individualizada, ya que actualmente no existen datos concluyentes actualmente en relación con la mortalidad; si bien dada la tolerabilidad y simplicidad de los tratamientos actuales, y que el incremento de la población tratada disminuye las tasas de transmisión, se recomienda iniciar el tratamiento especialmente en aquellos grupos de pacientes con mayor riesgo de progresión: CVP superior a 105 copias/mL, mayores de 55 años, cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, RCV elevado, trastornos neurocognitivos o tumores no relacionados con el SIDA.

Por otro lado, existen circunstancias en las que la TAR debe recomendarse siempre como en mujeres embarazadas, coinfección por hepatitis B subsidiaria de tratamiento antiviral o parejas serodiscordantes. Se consideran una excepción para el inicio de TAR de forma generalizada los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En estos casos no existe información que permita valorar el efecto beneficioso de la TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación de tratamiento.

Por tanto, antes de tomar la decisión deben confirmarse las cifras de linfocitos CD4+ y la CVP, preparar al paciente ofertando y adaptando las distintas opciones terapéuticas al estilo de vida y comorbilidades, informar sobre posibles interacciones y valorar el riesgo de mala adherencia terapéutica

2.12 Grupos de antirretrovirales

2.12.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido

Son profármacos que requieren activación intracelular previa. Se fosforilan en el interior del citoplasma por la acción de enzimas celulares, convirtiéndose en nucleótidos (forma trifosfato).

Debido a la similitud con los nucleótidos naturales, compiten en la incorporación a la cadena de ADN provírico naciente, proceso mediado por la transcriptasa inversa. Presentan ligera limitación como clase debido a su potencia comparativa baja, debida en parte a la necesidad de actividad intracelular y también a la inhibición competitiva frente a abundantes sustratos naturales. El efecto adverso grupo-específico más importante de los ITIAN es la acidosis láctica y esteatosis hepática de incidencia baja pero que puede ser mortal, probablemente relacionada con la toxicidad mitocondrial.

2.12.2 Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Actúan inhibiendo la enzima transcriptasa inversa. No necesitan ser fosforilados para su activación y no se incorporan a la cadena de ADN en formación, sino que actúan por unión no competitiva en un lugar cercano al centro catalítico de la enzima. Como ventaja presentan un índice terapéutico amplio, alcanzándose niveles plasmáticos muy superiores a la concentración inhibitoria del virus, pero por debajo de niveles tóxicos. La rápida aparición de resistencias es una de sus limitaciones. (Olatz I, 2018).

2.12.3 Inhibidores de la proteasa

La proteasa es un homodímero simétrico, formado por dos cadenas idénticas de 99 aminoácidos, esencial en la etapa de maduración viral. Cuando el ADN viral se transcribe se forman unas poliproteínas no funcionales (gap y gag-pol). Para que los viriones maduren es necesario que la proteasa del VIH divida la poliproteína en proteínas más pequeñas y funcionales, son proteínas estructurales y enzimas virales. La inhibición de la proteasa lleva consigo la formación de partículas virales desorganizadas estructural y funcionalmente, y por tanto, sin capacidad infectante.

La biodisponibilidad oral es escasa y varía en función del metabolismo de primer paso hepático y de los alimentos (comida con elevado contenido graso aumenta la biodisponibilidad, excepto con indinavir que la disminuye y ha de tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera). Los efectos secundarios más característicos de los IP están la intolerancia gastrointestinal, la hiperlipidemia, resistencia a la insulina y alteraciones en la redistribución de grasa corporal o lipodistrofia. Olatz I, (2018).

2.12.4 Inhibidores de la integrasa

La integrasa actúa a tres niveles en el ciclo: ensamblaje, procesamiento, y transferencia de strand. La integrasa es necesaria para el mantenimiento del genoma viral y la célula infectada, y para la expresión de los genes virales de forma eficiente. Entre las reacciones adversas más comunes se reportan: disminución de la densidad mineral ósea, dislipemia, intolerancia gastrointestinal: náuseas, diarrea y reacciones de hipersensibilidad. Olatz I, (2018).

2.12.5 Inhibidores de la fusión

El proceso de interacción entre el VIH y la superficie de la célula, para la entrada del virus al interior de esta, se divide en tres partes. Cada una de estas tres etapas es una diana potencial para los inhibidores de la replicación viral, aunque los más desarrollados actualmente son los inhibidores de fusión. Puede actuar en cualquier de los siguientes pasos: unión de la proteína gp120 del VIH a la molécula CD4 de la superficie de la célula, cambio conformacional en gp120, que permite la unión de la cubierta viral a los correceptores (quimosinas): CCR5 o CXCR4. Inhibidores de los receptores de quimosinas CCR5 y CXCR4 o por fusión de las membranas celular y viral, a través de un cambio estructural de gp41. (Olatz I, 2018).

2.12.6 Antagonistas del correceptor CCR5

Impiden la entrada del VIH. Son activos si el virus tiene tropismo por el CCR5. Se han notificado casos de hepatotoxicidad, así como reacciones de hipersensibilidad, dolor abdominal, tos, mareos, fiebre, infecciones del tracto respiratorio superior, hipotensión ortostática en pacientes con insuficiencia renal. (Olatz I, 2018).

Tratamiento de emergencia en situaciones de delitos sexuales

En nuestro país la utilización de este tipo de tratamientos se podía emplear en los casos en los que sucedía una violación. La Caja Costarricense de Seguro Social tiene todo un protocolo pautado para poder brindar cobertura a las víctimas, aunque se necesita seguir una serie de requisitos. La recomendación se hace según el riesgo de adquirir la infección por VIH con base

en la exposición sufrida por la persona (ver figura 3). Se considera imprescindible que la persona esté dispuesta a seguir el tratamiento y los controles necesarios durante todo el tiempo de seguimiento. (Olatz I, 2018).

El consentimiento informado es esencial. La evaluación para la definición si se prescribe o no los ARV deberá ser muy exhaustiva, dando a conocer en forma muy clara los riesgos y beneficios de esta. La prescripción inicial de los fármacos se hará en el servicio de Emergencias y se dará solamente por 5 días de tratamiento farmacológico. Las entregas posteriores se harán por el servicio de Consulta Externa con solicitud de evaluación por la clínica de atención del VIH del hospital de jurisdicción, al menos una vez durante los 28 días. (Olatz I, 2018).

La prescripción debe acompañarse de una referencia al servicio de farmacia que especifique el diagnóstico de violación, la cual deberá entregarse en dicho servicio. La farmacia coordinará la educación de la persona víctima en cuanto a la toma del tratamiento y seguimiento, así como posteriores entregas del mismo. (Olatz I, 2018).

Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral

La frecuencia de la toxicidad producida por los fármacos antirretrovirales es un problema creciente en los últimos años debido, entre otras causas, a la mayor supervivencia de los pacientes, a la necesidad de realizar tratamiento de por vida y al gran número de fármacos disponibles en la actualidad y autorizados en muchas ocasiones de forma acelerada. Según un estudio suizo realizado en el año 2001, un 47 % de los pacientes tratados sufren efectos clínicos adversos y un 27 % alteraciones de laboratorio, siendo el 9 % y el 16 % de ellos respectivamente, de grado importante. Santos E, Fuertes A, (2006).

La toxicidad es la primera causa de interrupción y modificación del TARGA, superando al fracaso virológico y a la falta de adherencia. En un ensayo realizado por Riesler y Cols., de entre los pacientes con infección por el VIH y tratamiento antirretroviral, 11,4 % pacientes/año presentan efectos adversos grado 4 (riesgo vital). Las más frecuentes son las alteraciones hepáticas, seguidas de neutropenia, anemia y alteraciones cardiovasculares. Santos E, Fuertes A, (2006).

Entre los numerosos factores de riesgo analizados en relación con el desarrollo de toxicidad, los más frecuentemente encontrados son el seguir una terapia con ritonavir a dosis terapéutica y el pertenecer al sexo femenino. Esto podría deberse a que las mujeres alcancen concentraciones más elevadas de fármaco en sangre, a que sean más susceptibles a los efectos

tóxicos o a que comuniquen más dichos efectos que los pacientes de sexo masculino. Otros factores de riesgo estudiados tales como la edad, la tasa de CD4 o la carga vírica, parecen tener una menor relevancia clínica. Santos E, Fuertes A, (2006).

Los efectos adversos relacionados con los fármacos antirretrovirales se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios. 1. Tiempo de aparición: precoces si aparecen dentro de los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento (ejemplo: hipersensibilidad) y tardíos si aparecen con posterioridad (ejemplo: lipodistrofia). 2. Especificidad: toxicidad inespecífica producida por varios antirretrovirales independientemente del grupo al que pertenezcan (ejemplo.: gastrointestinales, hepatitis, ginecomastia) y toxicidad específica, relacionada únicamente con un determinado grupo o fármaco individual. Santos E, Fuertes A, (2006).

Tabla 2.

EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES SEGÚN TIEMPO DE APARICIÓN	
Precoz	Tardíos
Gastrointestinales	Daño Mitocondrial
Hipersensibilidad	Metabólicos
Neuropsíquicos	Lipodistrofia
Hepatitis	Hepatitis
	Nefrolitiasis e insuficiencia renal
	Osteopenia y osteoporosis
	Necrosis ósea aséptica.

Fuente: Santos E, y Fuertes A, (2006).

Aunque a lo largo de los últimos años, ha aumentado el número de fármacos disponibles frente al VIH, el tratamiento antirretrovírico de gran actividad suele estar formado por una combinación de fármacos de tres grupos fundamentales de antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) e inhibidores de la proteasa (IP). Los efectos adversos específicos de cada grupo de antirretrovirales se exponen en la siguiente tabla. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Tabla 3.

TOXICIDAD ESPECÍFICA SEGÚN GRUPO DE ANTIRRETROVIRALES	
1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)	→ Toxicidad mitocondrial
2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)	→ Hipersensibilidad y hepatotoxicidad
3. Inhibidores de la proteasa (IP)	→ Alteraciones metabólicas y lipodistrofia

Fuente: Santos E, y Fuertes A, (2006).

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIAN)

En cuanto a la toxicidad específica de los ITIAN, es necesario destacar la producción de daño mitocondrial. Las mitocondrias son los orgánulos celulares clave en la producción de energía en forma de adenosín trifosfato (ATP). Adicionalmente están implicadas en otras funciones biológicas. La alteración de la función mitocondrial, ya sea hereditaria o adquirida (por mutaciones espontáneas del ADNmit o por toxicidad), dará lugar a diversos cuadros clínicos. La toxicidad mitocondrial puede expresarse clínicamente de diferentes maneras, pero predomina la afección de tejidos altamente dependientes de la función mitocondrial (músculo esquelético y cardíaco, hígado, páncreas, etc.). Santos E, y Fuertes A, (2006).

Asimismo, cada ITIAN posee mayor afinidad por determinados tejidos y no siempre los mecanismos patogénicos están bien definidos, aunque la inhibición del ADN polimerasa mitocondrial, que produce una alteración en la síntesis de las enzimas mitocondriales, parece ser el más aceptado. Los efectos adversos más graves relacionados con la toxicidad mitocondrial son la acidosis láctica y la pancreatitis. Santos E, y Fuertes A, (2006).

La elevación de las cifras de lactato en sangre es el resultado de una alteración en el metabolismo mitocondrial del piruvato y representa el fracaso energético de la célula. La hipótesis patogénica más aceptada afirma que el inicio del problema radica en la inhibición del ADN polimerasa mitocondrial (polimerasa γ) en el hígado.

Como consecuencia de la alteración de esta enzima, necesaria para la replicación del ADN, no se lleva a cabo la síntesis enzimática para realizar el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Aunque los ITIAN son los antirretrovirales que más se relacionan con la producción de hiperlactatemia, no son los únicos. Se ha detectado hiperlactatemia leve en el 21 % de los pacientes tratados con ITIAN, siendo la mayoría de ellas asintomáticas. La hiperlactatemia sintomática es menos común, su incidencia varía de 1,7 a 25,2 casos por 100 personas/año. Solo una minoría de pacientes desarrolla la forma más grave de hiperlactatemia, asociada a acidosis y a una elevada mortalidad. En general, el aumento de ácido láctico es un efecto adverso de los ITIAN a largo plazo que suele aparecer tras varios meses de tratamiento. Santos E, y Fuertes A, (2006).

No se conoce la causa, sin embargo, las mujeres embarazadas tienen un riesgo mayor de hiperlactatemia y acidosis láctica. Según un estudio publicado en el año 2003 por Bonnet y Cols., existen además dos factores que se relacionan con un riesgo elevado de desarrollo de acidosis láctica: el aclaramiento de creatinina < 70 mL/min y un bajo recuento de CD4. Sin embargo, la única variable asociada a la mortalidad son los niveles de ácido láctico en sangre >10 mmol/L (11). Las manifestaciones clínicas suelen estar ausentes si las cifras de lactato no superan los 5 mmol/. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Cuando aparece sintomatología clínica, esta suele ser de carácter inespecífico: astenia, pérdida de peso (ocasionalmente aumento), náuseas, mialgias, dolor abdominal, disnea, etcétera. En la exploración física puede encontrarse hepatomegalia blanda, edema periférico, distensión abdominal, ascitis, encefalopatía, etc. En cuanto a los hallazgos analíticos es característica la aparición de aumento moderado de las transaminasas, hipoalbuminemia, hiperglucemia, hiperamilasemia, aumento del anión GAP, descenso del bicarbonato y en algunos casos acidosis. Las pruebas de imagen pueden evidenciar la existencia de una esteatosis hepática. Santos E, y Fuertes A, (2006).

La determinación de los niveles de ácido láctico en sangre debe realizarse en condiciones adecuadas para evitar la presencia de falsos positivos y es necesario descartar otras posibles causas de hiperlactatemia (12). Dado que la hiperlactatemia leve-moderada asintomática es común, pero que raramente existe desarrollo de enfermedad grave, la determinación rutinaria de ácido láctico en pacientes tratados con ITIAN debe realizarse únicamente en el caso de

mujeres embarazadas y pacientes en los que se reintroduce algún ITIAN tras un episodio de hiperlactatemia. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Dentro de las demás manifestaciones clínicas producidas por la toxicidad mitocondrial, la incidencia de pancreatitis se estima alrededor de un 4,7 %, pero es un efecto adverso dosis dependiente y se ha observado un aumento de la misma al incrementar la dosis de ddI (14). Los fármacos más relacionados con su aparición son la didanosina y el d4T. La incidencia de miopatía está relacionada con el uso de zidovudina. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Es clínicamente difícil de distinguir de la miopatía producida por el VIH, sin embargo, histológicamente la producida por zidovudina presenta característicamente “ragged red fibers” (fibras rojas irregulares), que resultan de la acumulación subsarcolémica de las mitocondrias. La zidovudina (aunque también otros ITIAN) puede producir alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia y trombocitopenia. El mecanismo implicado puede ser la inhibición de la síntesis mitocondrial del grupo, probablemente por la inhibición del ADN polimerasa γ . Santos E, y Fuertes A, (2006).

Es necesario tener en cuenta la gran frecuencia con que se detecta macrocitosis en estos pacientes, especialmente en relación con análogos de timidina (ZDV, d4T). También se ha observado la aparición de una neuropatía axonal periférica en relación con el uso de ddI, d4T y ddC, que se caracteriza por la aparición de disestesias en dedos de manos y pies, disminución de los reflejos osteotendinosos, pérdida de sensibilidad a nivel distal y debilidad muscular moderada. Las concentraciones de lactato en sangre podrían ser útiles para distinguir la neuropatía asociada al VIH, de la producida por los fármacos antirretrovirales. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Por último, aunque la lipodistrofia se ha asociado principalmente con el uso de IP, también los ITIAN pueden producirla debido a la redistribución de la grasa corporal secundaria a las alteraciones mitocondriales). Sobre todo, se ha asociado a la utilización de d4T y se manifiesta clínicamente como lipoatrofia. El tratamiento de estas manifestaciones consiste básicamente en la retirada de los antirretrovirales. Esto, junto con el tratamiento sintomático necesario, que a veces incluye soporte en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), es la base del manejo terapéutico de la toxicidad mitocondrial. Al igual que en las enfermedades mitocondriales congénitas, se han realizado intentos de tratamiento con algunos fármacos como vitaminas esenciales, aceptores de electrones o L-carnitina, con resultados muy limitados. Santos E, y Fuertes A, (2006).

La utilización del abacavir se relaciona con la aparición de reacciones de hipersensibilidad (RHS), las cuales constituyen su efecto adverso más característico y limitante de su uso. La mayor incidencia de RHS en relación con el abacavir se cifró en el 14% en un ensayo publicado en el año 2000. La afectación cutánea no constituye el síntoma principal del cuadro clínico. Lo más característico y lo que ocasiona mayor gravedad, son los síntomas sistémicos (fiebre, náuseas/vómitos, artromialgias, cefalea, diarrea, dolor abdominal, disnea, etc.), que se instauran bruscamente, empeoran con la continuación del tratamiento y mejoran en pocos días tras la suspensión del mismo. Santos E, Fuertes A. (2006)

Es necesario retirar el fármaco y en ningún caso reintroducirlo, ya que este hecho se relaciona con una rápida y muy grave reinstauración del cuadro de hipersensibilidad. Los ITIAN con menores efectos secundarios son 3TC y emtricitabina, que constituyen, por este motivo, la base de cualquier tratamiento nuevo en la actualidad. Santos E, Fuertes A. (2006)

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINAN)

Los efectos adversos más frecuentemente producidos por los ITINAN son el exántema cutáneo por hipersensibilidad y las alteraciones del perfil hepático. Los ITINAN son los antirretrovirales más relacionados con la aparición de alteraciones cutáneas por hipersensibilidad. Sin embargo, también el abacavir (ITIAN) y el amprenavir (IP) causan frecuentemente reacciones de este tipo. Son más frecuentes con nevirapina, pudiendo llegar a suponer una incidencia del 16 %-17 % en los pacientes tratados. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Suelen aparecer tras una a tres semanas de tratamiento en forma de una erupción eritematosa, maculopapulosa, pruriginosa y confluyente, acompañada o no de manifestaciones constitucionales como fiebre, mialgias, artralgias, etc. En algunas ocasiones estas manifestaciones pueden estar presentes antes que las reacciones cutáneas o sin ellas. En menos de un 0,5 % de los casos pueden aparecer manifestaciones más graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmicatóxica o síndrome DRESS. Santos E, y Fuertes A, (2006).

El diagnóstico se basa en la clínica, aunque en muchas ocasiones es difícil de diferenciar de otros procesos como la infección, la enfermedad maligna o la reconstitución inmunitaria que hay que descartar. La patogenia no está definida, aunque se han sugerido múltiples mecanismos (4). Aproximadamente el 50 % de las RHS se resuelven de manera espontánea a pesar de mantener el tratamiento y únicamente debe retirarse ante la aparición de vesículas, exfoliación,

disfunción hepática importante, afectación de mucosas, fiebre de $> 39^{\circ}$ o prurito intenso. Santos E, y Fuertes A, (2006).

En el caso de la nevirapina, dada su mayor incidencia, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja, e incluso añadir antihistamínicos en los primeros días. En todos los casos de hipersensibilidad leve o moderada se puede probar una nueva exposición. En cuanto a las alteraciones de la función hepática, todos los fármacos antirretrovirales pueden producirlas, especialmente cuando existen infecciones concomitantes por los virus de la hepatitis B o C y con alguna frecuencia conducen a la suspensión del tratamiento. Santos E, y Fuertes A, (2006).

La aparición de hepatitis es especialmente importante con nevirapina, siendo la incidencia del 1 % en los pacientes tratados con dicho fármaco. En un 6 % de los casos, se observa un aumento asintomático de las enzimas hepáticas. Se ha registrado una incidencia 12 veces superior de alteraciones hepáticas sintomáticas con el empleo de nevirapina en mujeres (entre ellas, las embarazadas) con recuentos de $CD4 > 250$ células/mm³ previos al inicio de tratamiento antirretroviral. La incidencia también aumenta, aunque con menor intensidad en varones con recuentos de $CD4 > 400$ células/mm³. Santos E, y Fuertes A, (2006).

La hepatotoxicidad puede ir desde una leve y asintomática alteración de las pruebas de función hepática, hasta un fallo hepático fulminante. Por todo ello, se recomienda que al prescribir nevirapina como tratamiento inicial en mujeres con recuentos de $CD4 > 250$ células/mm³ y en varones con $CD4 > 400$ células/mm³, se realice una estrecha vigilancia de los síntomas clínicos y las alteraciones analíticas, especialmente durante los tres primeros meses de tratamiento. Si se produce un aumento asintomático de los enzimas hepáticas 2 veces mayor a su valor basal, no se suspenderá el tratamiento, pero será necesaria vigilancia estricta. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Si el aumento es 5 veces mayor, a pesar de la aparición o no de síntomas, se suspenderá el fármaco transitoriamente hasta que se normalicen los valores analíticos. Si tras reintroducir la nevirapina se produce un nuevo aumento de los enzimas hepáticas, será necesaria la suspensión permanente de la misma (directrices de la Agencia Europea del Medicamento, EMEA/11260/00). Santos E, y Fuertes A, (2006).

Es necesario destacar en este grupo, los efectos adversos específicos del efavirenz a nivel de la esfera neuro-psicológica. Este es el fármaco que presenta una mayor incidencia de reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central. En un ensayo clínico realizado, se observó que el

52 % de los pacientes tratados sufrieron trastornos neuropsíquicos, pero solo en el 2,6 % de los mismos fue necesario retirar el fármaco. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Las principales manifestaciones clínicas son cefalea, pensamientos extraños, déficit de concentración, despersonalización, ansiedad, convulsiones, confusión, estupor, catatonia, depresión e incluso ideas suicidas. Suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecer espontáneamente a las 2-4 semanas, por lo que no suele ser necesaria la suspensión del fármaco, pero sí la vigilancia estrecha sobre todo en aquellos pacientes con antecedentes de depresión u otras alteraciones mentales. Por otra parte, a partir de la comunicación de teratogenia en primates superiores, su uso está contraindicado (categoría D de la FDA) durante el embarazo. La contraindicación es especialmente importante en el primer trimestre, por lo que es un fármaco no aconsejable en mujeres que deseen tener un hijo. Santos E, y Fuertes A, (2006).

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

En cuanto a los IP hay que destacar las alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, así como el gran problema estético que supone la aparición de lipodistrofia, todos ellos efectos adversos tardíos. Tanto la dislipemia, como la lipodistrofia y la intolerancia a los hidratos de carbono, se pueden presentar asociados y tener un efecto negativo en el cumplimiento del tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Se piensa, además, que estos cambios metabólicos pueden producir en un futuro no muy lejano, una epidemia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes sometidos al tratamiento antirretrovírico. Los IP se han relacionado con un aumento de los niveles de triglicéridos y de colesterol total y LDL, disminuyendo el HDL colesterol. Los más nuevos, como el atazanavir, producen menos efectos tóxicos metabólicos. Santos E, Fuertes A. (2006).

Aunque los mecanismos etiopatogénicos no son bien conocidos en la actualidad, se han propuesto diversas teorías tales como la regulación a la baja de los receptores de LDL en los monocitos, el aumento en la producción de lipoproteínas hepáticas y la regulación al alta de los receptores de HDL en los macrófagos. En la mayoría de los casos las alteraciones lipídicas no son importantes. Sin embargo, en los pacientes en los que son mayores y/o se asocian a otros factores de riesgo cardiovascular, es importante un diagnóstico y tratamiento precoz. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Existen guías prácticas para el manejo terapéutico de las dislipemias en pacientes VIH (34). A la hora de su aplicación hay que tener en cuenta algunas consideraciones especiales (32): en primer lugar, que en algunas ocasiones no se pueden poner en práctica las recomendaciones dietéticas debido a la delgadez e incluso caquexia padecida por algunos pacientes y en segundo lugar que los hipolipemiantes son hepatotóxicos, lo que supone un riesgo añadido en pacientes que en muchas ocasiones ya tienen una alteración hepática. En caso de decidir pautar tratamiento farmacológico, se aconseja elegir fibratos o estatinas, mejor pravastatina o atorvastatina por menor riesgo de interacciones medicamentosas. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Será además necesario en estos casos, el control periódico de los enzimas de daño hepático. Muy frecuentemente se ha objetivado resistencia a la insulina en pacientes tratados con IP. Hasta en un 15 % - 40 % de ellos se ha descrito intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus tipo 2 en un 8 % -10 % de los casos.

El mecanismo patogénico se desconoce, aunque parece estar relacionado con una inhibición de la captación celular de glucosa por parte de estos fármacos. Sin excluir un origen multifactorial, diversos estudios señalan que el bloqueo del GLUT-4, principal transportador de glucosa en el músculo y el adipocito es el mecanismo fundamental responsable de las alteraciones del perfil glucémico producidas por los IP. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Los resultados de los estudios que intentan relacionar las alteraciones hidrocarbonadas, con la distribución de la grasa corporal y los niveles de adipocitokinas son aún dispares. En caso de que sea necesario su tratamiento es importante evaluar las posibles interacciones farmacológicas con los medicamentos empleados en estos pacientes. Así, se desaconseja el uso de metformina porque puede aumentar el riesgo de hiperlactatemia y acidosis láctica y en pacientes con alteración de los enzimas hepáticas, no se aconseja la utilización de tiazolidindionas por el riesgo de aumentar la hepatotoxicidad. Santos E, y Fuertes A, (2006).

La lipodistrofia causada por el tratamiento antirretroviral, puede presentarse de dos formas clínicas diferentes, que pueden aparecer asociadas en un mismo paciente. La lipohipertrofia que se caracteriza por la acumulación de grasa central (en vísceras, abdomen, mamas y “cuello de búfalo”) y la lipoatrofia que se define por la pérdida de grasa periférica (cara, glúteos y extremidades). Se ha objetivado que la aparición de lipodistrofia es más frecuente en los pacientes de mayor edad, con infección avanzada, con mejor respuesta al tratamiento antirretroviral en mujeres y en pacientes de raza blanca. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Los individuos delgados tienden a desarrollar lipoatrofia, mientras que los obesos lipohipertrofia. Aunque se han sugerido diversos mecanismos, no se conoce con exactitud la etiopatogenia de este proceso. Recientes estudios sugieren que los IP podrían producir una disminución de la adipogénesis y alteraciones en el aclaramiento lipídico. Algunos estudios sugieren que el tratamiento farmacológico de forma individual, no es suficiente para producir cambios en la redistribución de la grasa corporal y se han postulado, a su vez, interacciones con citokinas y otros mediadores. Santos E, y Fuertes A, (2006).

En resumen, la patogenia de la lipodistrofia parece obedecer a un origen multifactorial, aún no bien conocido. En la práctica diaria, la impresión clínica es la base del diagnóstico a pesar de la precisión de diversas pruebas como la tomografía o la resonancia magnética. El principal problema de la lipodistrofia es la gran implicación estética, y a solucionarlo es a donde se dirigen los mecanismos terapéuticos. Santos E, y Fuertes A, (2006).

En primer lugar, se puede intentar el cambio de régimen de antirretrovirales por otro con menor efecto a este nivel. Otros procedimientos incluirían la cirugía plástica, la liposucción y los implantes de grasa autóloga u otros materiales sintéticos. Sin embargo, aunque se ha visto que los resultados a corto plazo son buenos, no se conocen las implicaciones a largo plazo. Santos E, y Fuertes A, (2006).

En relación con la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH y en tratamiento antirretroviral, se han estudiado numerosos factores de riesgo: HTA, lipoproteína aLp(a), homocisteína, disfunción endotelial o aterosclerosis. Aún no existen datos sobre la prevalencia de HTA en estos pacientes. En cambio sí se ha observado que aproximadamente un 65 % de sujetos infectados por el VIH, independientemente de recibir o no tratamiento antirretroviral, presentan cifras de lipoproteína ALP elevadas (> 30 mg/dL). Santos E, y Fuertes A, (2006).

La homocisteinemia plasmática también podría ser hasta tres veces superior en pacientes que reciben tratamiento. Se ha descrito una disfunción endotelial en pacientes con infección por el VIH, relacionada bien con el propio virus, con el tratamiento antirretroviral o con las alteraciones metabólicas secundarias al mismo. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Algunos autores han puesto de manifiesto mediante ecografía doppler un aumento del grosor de la íntima-media arterial y la presencia de placas ateromatosas en pacientes en tratamiento antirretroviral, relacionando este con alteraciones a nivel de la pared vascular (34,48). Por otra parte, se ha evidenciado una mayor prevalencia de isquemia miocárdica silente en

sujetos que reciben IP con respecto a la población general, pero no se ha objetivado aún de forma clara una mayor frecuencia de síndromes coronarios agudos en estos pacientes. Santos E, y Fuertes A, (2006).

En conclusión, es aún pronto para determinar si el tratamiento antirretroviral será responsable de un aumento de la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo. Sin embargo, considerando la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de eventos cardiovasculares en estos pacientes respecto a la población general, es importante insistir en el diagnóstico y control precoz de los factores predisponentes. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Asimismo, es de gran interés la elección del régimen terapéutico más adecuado y la posible aparición de interacciones medicamentosas (34). Es importante conocer que los IP también producen efectos secundarios precoces con frecuencia, especialmente gastrointestinales, sobre todo diarrea con nelfinavir y lopinavir/ritonavir y otros menos frecuentes como dolor abdominal, cefaleas, etc. Finalmente destacar que existen efectos secundarios precoces específicos de alguno de estos fármacos, entre los que cabe destacar la nefrolitiasis por indinavir (hoy en día poco utilizado) y la hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, producida por este mismo fármaco y por atazanavir, que en raras ocasiones obliga a suspender el tratamiento. Santos E, y Fuertes A, (2006).

OTROS EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos (tenofovir), aunque menos estudiados, se han asociado a la producción de acidosis tubular renal por un mecanismo de daño mitocondrial. No se recomienda su uso en pacientes con afectación de la función renal. Otros procesos, como la osteonecrosis y la osteoporosis que aparecen de forma intensa y acelerada en algunos pacientes con infección por el VIH, se relacionan tanto con el propio virus, como con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (50-52). En la actualidad se dispone de un nuevo antirretroviral, enfuvirtida o T-20, perteneciente a un grupo farmacológico diferente, inhibidores de la fusión. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Tiene pocos efectos secundarios, los más importantes derivados de problemas en el punto de inyección (nódulos cutáneos), debido a que debe utilizarse por vía subcutánea. Aunque poco frecuente, la neumonía bacteriana y las reacciones sistémicas de hipersensibilidad, también se han descritos en pacientes tratados con enfuvirtida. Santos E, y Fuertes A, (2006).

Terapia antirretroviral a utilizar en situaciones de emergencia (delitos sexuales)

La evidencia ha demostrado que la PPE administrada antes de 72 horas y continuada por 28 días puede reducir el riesgo de adquirir la infección por VIH después de la exposición mucosa y no ocupacional. Entre más pronto se inicie la terapia profiláctica, más probabilidad de interrumpir la infección sistémica. CCSS, (2006).

Se recomienda la siguiente combinación de antirretrovirales como parte de la terapia profiláctica: en el caso de adultos y adolescentes (> 12 años), mayores de 50 kg, iniciar con dos ARV Zidovudina 300 mg, 1 comprimido cada 12 horas/ Lamivudina 150 mg, 1 comprimido cada 12 horas. En el caso particular que se conozca que el agresor sexual es VIH positivo, se debe prescribir este esquema y documentar el alto riesgo en el expediente. Zidovudina 300 mg, 1 comprimido cada 12 /Lamivudina 150 mg, 1 comprimido cada 12 horas. Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg c/12 horas. CCSS. (2006).

Como alternativa al Lopinavir/ Ritonavir se podría utilizar Efavirenz 600mg HS (en hombres) o Nelfinavir 1250 mg c/12 h (en mujeres).

Si se va a utilizar la terapia antirretroviral postexposición, el consentimiento informado por parte del personal médico tratante debe incluir la siguiente información:

- a. Las conocidas toxicidades de los antirretrovirales.
- b. La necesidad de seguimiento médico periódico.
- c. Los beneficios de la adherencia a las dosis recomendadas.
- d. La necesidad de la iniciación temprana del tratamiento profiláctico antirretroviral según el algoritmo respectivo, para optimizar los beneficios potenciales (lo más pronto posible posterior a la violación sexual y máximo 72 horas después de la misma).
- e. Compromiso por parte de la víctima en el proceso de la adherencia farmacológica.

Mujeres embarazadas abusadas sexualmente. En los últimos años se ha acumulado experiencia sobre el uso seguro y apropiado de antirretrovirales durante el embarazo, tanto por el beneficio en la salud de la mujer infectada por VIH como en la prevención de la infección en el recién nacido. Debido a su teratogenicidad potencial, efavirenz NO debe utilizarse en ninguna terapia profiláctica postexposición durante el embarazo o en mujeres en edad reproductiva que puedan quedar embarazadas durante la terapia profiláctica. En estas circunstancias se puede utilizar un

régimen basado en un inhibidor de la proteasa (ejemplo: Lopinavir/ritonavir + lamivudina+ zidovudina). CCSS. (2006).

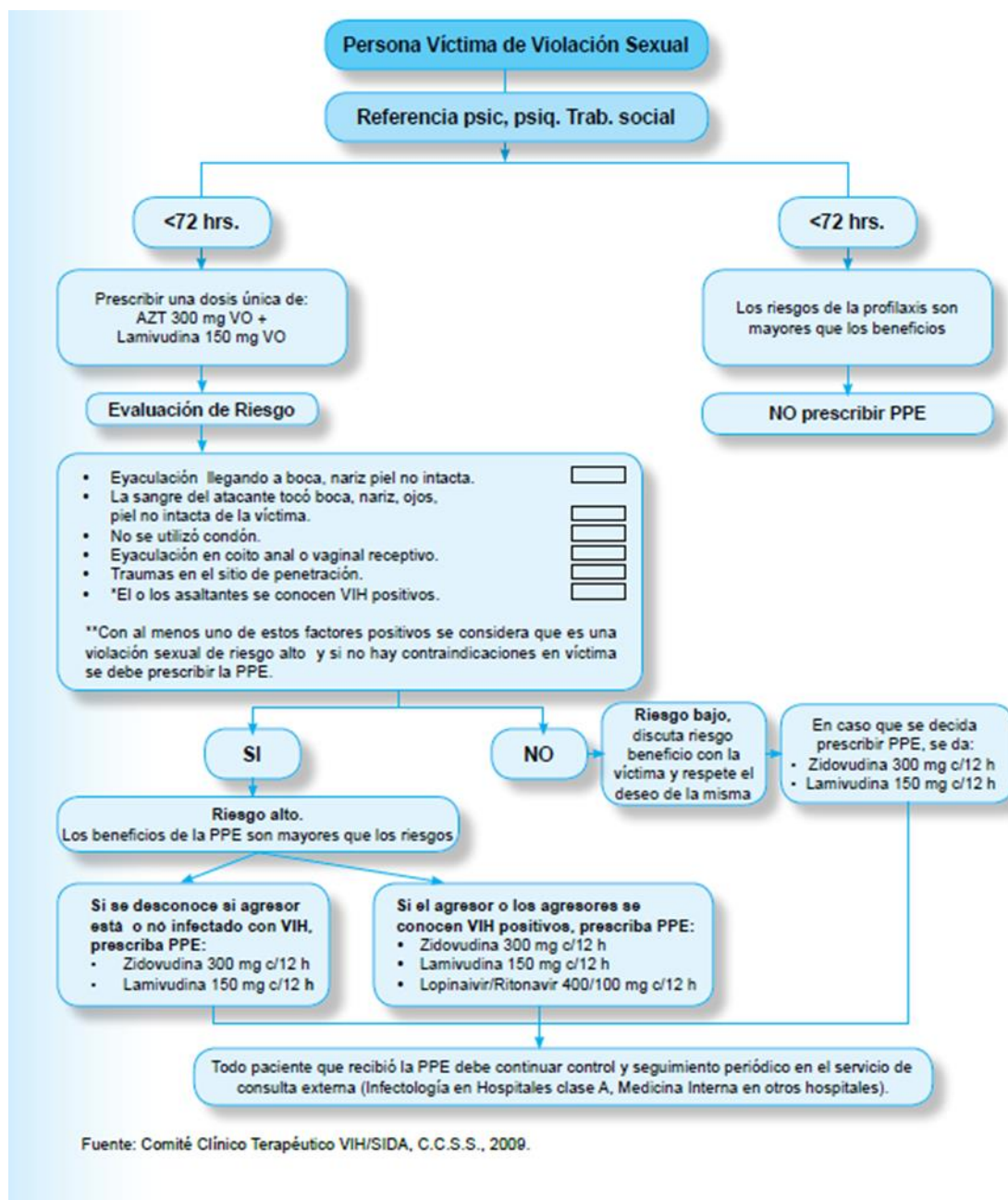


Figura 3. Algoritmo para determinar la necesidad de tratamiento antirretroviral. CCSS. (2006).

Tras una revisión de la literatura protocolizada de diversos países a nivel mundial, más específicamente a nivel de América Latina, el seguimiento de los medicamentos que se utilizan en estos son muy similares a los empleados en nuestro país, lo que demuestra un consenso mundial sobre el proceder, siempre procurando salvaguardar la integridad del paciente.

2.13 Profilaxis preexposición (PrEP)

La PrEP es el uso de medicamentos antirretrovirales para evitar el contagio del VIH. Añade una opción adicional de prevención del VIH al uso de condones y lubricantes, asesoramiento conductual, profilaxis posterior a la exposición, tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, circuncisión médica masculina voluntaria y terapia antirretroviral para las parejas que viven con el VIH. Los medicamentos de la PrEP utilizados con más frecuencia son una combinación de tenofovir (TDF, 300 mg) y emtricitabina (FTC, 200 mg). (ONUSIDA, 2016).

2.13.1 ¿Quién se beneficiaría de su uso?

La PrEP es una herramienta de prevención adicional para las personas que han dado negativo en las pruebas de VIH en riesgo sustancial de exposición al VIH, que no siempre pueden mantener relaciones sexuales más seguras y que están dispuestas a someterse un seguimiento continuo de pruebas regulares de VIH. "Riesgo sustancial" no tiene una definición estricta y depende de prioridades epidémicas nacionales. Algunos grupos de hombres homosexuales, trabajadores sexuales en lugares de mayor incidencia, mujeres jóvenes, niñas y hombres en puntos de incidencia muy elevada y las parejas sexuales de las personas que viven con el VIH tienen una incidencia excepcionalmente alta de VIH, alrededor del 2-3 %. Para los individuos que pertenecen a estas poblaciones, los marcadores de riesgo sustancial pueden incluir el sexo frecuente sin condón, infección repetida de transmisión sexual y uso repetido de la profilaxis posterior a la exposición. (ONUSIDA, 2016).

Precauciones y reacciones adversas más frecuentes del PrEP

Solo se debe utilizar Truvada para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en individuos no infectados por VIH confirmados. Se debe volver a confirmar que los individuos no están infectados por VIH con frecuencia (por ejemplo, al menos cada 3 meses) con una prueba combinada de antígeno/anticuerpo mientras tomen Truvada para la profilaxis preexposición. CIMA, (2020).

Pacientes con infección por el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes infectados por VIH-1 con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del

VIH para un manejo de la infección del VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) CIMA, (2020)

Enfermedad hepática

No se han establecido la seguridad y eficacia de Truvada en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La farmacocinética de tenofovir se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y no se requiere ajuste de dosis. La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Tomando como base el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación renal de emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis de Truvada en pacientes que presentan insuficiencia hepática. CIMA, (2020).

Interacción Renal

Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Con el uso de tenofovir disoproxilato se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal. Dosis dependiente y con su uso prolongado, así como en pacientes con alguna lesión renal previa. CIMA, (2020).

Monitorización renal

Antes de iniciar Truvada para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para su uso en la profilaxis preexposición, se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los individuos. (6) En los individuos sin factores de riesgo para enfermedad renal se recomienda que se monitoree la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de uso, tras tres meses de uso y cada tres a seis meses a partir de entonces. En los individuos que presentan riesgo de enfermedad renal es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal. CIMA, (2020).

Control renal en la profilaxis pre-exposición

Truvada no se ha estudiado en individuos no infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min y, por lo tanto, no se recomienda su uso para esta población. Si el valor del fosfato sérico es $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye < 60 ml/min en cualquier individuo que reciba Truvada para la profilaxis preexposición, la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. CIMA, (2020).

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Truvada en individuos que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina < 60 ml/min o disminución del fosfato sérico $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Truvada en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa. CIMA, (2020).

Efectos óseos

Las anomalías óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez puede contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilo. Tenofovir disoproxilo también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO). Si se detectan o hay sospechas de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada. CIMA, (2020).

Evidencias óseas con el uso del PrEP.

En estudios clínicos de individuos no infectados por VIH-1 se observó una pequeña disminución de la DMO. En un estudio de 498 hombres los cambios medios de la DMO desde el valor basal hasta la semana 24 oscilaron entre $- 0,4 \%$ y $- 1,0 \%$ en la cadera, la columna vertebral, el cuello femoral y el trocánter en los hombres que recibieron profilaxis diaria con Truvada ($n = 247$) frente a placebo ($n = 251$). CIMA, (2020).

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

Este capítulo orientará al lector a dilucidar el tipo de investigación que se utilizó, así como las categorías y particularidades que se tomaron en cuenta para valorar el tema. Pretende explicar también de qué manera funciona el proceso de recopilación de datos y cuál fue el enfoque y, por último, el diseño utilizado en la investigación.

El presente estudio empleó una metodología descriptiva y cualitativa, randomizada y no experimental. El método descriptivo pretende explicar generalidades acerca de la profilaxis preexposición, entre las que se pueden mencionar: seguridad, adherencia al tratamiento, efectos secundarios reportados por los diferentes autores y en la utilidad que podría implicar para disminuir la transmisión en poblaciones de riesgo.

Contiene también el análisis del tipo cualitativo, teniendo como base artículos que aborden tópicos acerca de la efectividad PrEP y tuviesen datos estadísticos sustanciosos que pudiesen respaldar su uso frente a la comunidad científica. De carácter transversal debido a la revisión de artículos sobre el tema que comprendió el período del 2015 al 2020.

La selección de la literatura empleada en la construcción del presente trabajo tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados en los últimos cinco años de revistas médicas con adecuada evidencia científica.
- Artículos que incluyan palabras claves tales como: PrEP, eficacia, VIH, serodiscordante, tratamiento.
- Idioma exclusivo de los artículos en inglés y español.
- Población mayor de 18 años y hasta los 65 años que sean considerados grupo de riesgo de contagio de VIH en condición serodiscordante.
- Estudios realizados en Costa Rica, América y Europa.

Criterios de exclusión

- Artículos realizados en otro idioma que no sea el español o el inglés.
- Población considerada riesgo de contagio menor de 18 años o mayor de 65 años.
- Estudios provenientes de otros continentes que no fueran el americano o europeo.

Estrategias utilizadas para la búsqueda de estudios

Se trabajó con artículos o estudios recientes de la medicina basada en evidencia al utilizar los recursos digitales como lo son: PubMed, Scielo, Elsevier, BINASS, Google Académico, HIV/AIDS free journals. De esta manera se realizó la selección de 15 artículos para el desarrollo de la discusión resumidos en el siguiente cuadro.

Tabla de artículos

Artículo	Resumen
<p>Pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain: Moreno S, Antela A, García, del Amod J, Boixe V, Collf P, Fortuny C, Gómez J.L, Gutiérrez F, Iribarren, Llibre J, de Quirós JC, Losa J E, Lozano A, Meulbroek M, Olalla J, Pujol F, Pulido F, Casal M C, García J G, Aldeguer J L, Pérez J.A , Podzameczer D, Rivero A, 2016.</p>	<p>En el trabajo de Moreno et al en 2016, se resume la situación del VIH en España, así como la valoración de las posibilidades de implementarse como una herramienta basada en los ensayos clínicos más famosos que trataron de probar la efectividad de este tipo de terapias. Añadiendo además una serie de recomendaciones generales así como aspectos básicos del propio medicamento que le otorgarían validez al momento de implementar este tipo de tratamiento.</p>
<p>Pre-exposure prophylaxis: a useful tool to prevent human immunodeficiency virus infection? Pialoux G, Delaugerre C, Cotte L, Raffi F, Cua E, Molina J, 2016.</p>	<p>Pialoux G, Delaugerre C, Cotte L, Raffi F, Cua E, y Molina J, en 2016, realizaron un trabajo que se concentraba en revisar artículos que abordasen aspectos farmacológicos del tratamiento, tanto así como las diversas pruebas y ensayos clínicos que se hicieron alrededor del mundo con el objetivo de probar la efectividad del tratamiento.</p>

	<p>Se recalca entre las conclusiones la necesidad de implementar otro tipo de método de protección para así disminuir el riesgo de enfermedades de transmisión sexual. Se plantea además de un posible brote a raíz de prácticas no seguras por lo que es conveniente delimitar también cuales son los grupos de riesgo.</p>
<p>Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. Sagaon L, Monti M, Demoulin B, Capitant C, Lorente N, Préau M, Mora M, Rojas D, Chidiac C, Chas J, Meyer L, Molina JM, Spire B, 2016.</p>	<p>Sagaon et al ante la emergente estrategia para la prevención del VIH decidió realizar una prueba aleatoria en conjunto con uno de los primeros grandes ensayos clínicos que realizaron estudios sobre este tipo de terapia. Se tomó una muestra de alrededor de 400 personas, con diferentes características, pero teniendo únicamente en común el pertenecer al grupo de riesgo más marcado a contraer el virus que causa el SIDA. Se reportó en el estudio que en general la protección en aquellos hombres que ingerían PrEP y empleaban condón al momento de tener sexo, disminuía en un 80 % de probabilidades de no contraer ningún tipo de enfermedad venérea.</p>
<p>Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainties. Sanchez M, Vivancos MJ, Guillén S, 2017.</p>	<p>La recopilación de Sánchez et al (2017) recopila en su ensayo toda una información pertinente con el tratamiento profiláctico del VIH,</p>

	<p>recogiendo a la perfección los datos de los primeros grandes ensayos clínicos que se hicieron en diversos países con respecto a la efectividad de la terapia. Entre los detalles que más resaltan están aquellos acerca de la seguridad del fármaco, haciendo un importante hincapié en un hallazgo bastante relevante. Una de las premisas más grandes en el uso de este tipo de tratamientos estaba íntimamente relacionada con el temor de la aparición de mutaciones del virus que fue desmentido ya que la proporción que en este se evidencia no indica una relación del profiláctico con la aparición de mutaciones genéticas.</p>
<p>The Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)-Stigma Paradox: Learning from Canada's First Wave of PrEP Users. Grace D, Jollimore J, MacPherson P, Strang M, Tan D, 2017.</p>	<p>Grace et al (2017) Tomó un grupo de estudio de 16 personas, teniendo todos en común pertenecer al grupo de riesgo de hombre que tiene sexo con hombre así como conformar parte de un ensayo clínico en Canadá que pretendía evaluar la efectividad de la terapia. Se empleó una entrevista guiada que constaba de 16 ítems en donde se evaluaban aspectos generales con respecto al PrEP. El aspecto más importante que se resalta de este trabajo y que los implicados en el mismo rescatan es en la sensación de liberación que</p>

	<p>ofrecía el empleo de este tipo de método al tener la certeza de que minimizaba el riesgo de contagio por VIH.</p>
<p>Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. Tetteh R, Yankey B, Nartey E, Lartey M ,Leufkens H, Doodoo A, 2017.</p>	<p>En el artículo Tetteh et al 2017, se hace referencia a aspectos más que fundamentales sobre la droga, siendo su principal preocupación la seguridad del medicamento. Se tomaron como referencia para la elección de la bibliografía artículos que se enfocaban en el aspecto de la seguridad. Se abordan además diferentes aspectos desde el punto de vista farmacológico que son importantes a la hora de tomar en cuenta para poder evaluar la efectividad de un tratamiento. Las conclusiones reportadas enaltecen la seguridad de la droga a pesar del poco tiempo que esta fue puesta a prueba.</p>
<p>Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. Molina J , Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, Tremblay C, Rojas D, Cua E, Pasquet A, Bernaud C, Pinto C, Delaugerre C, Sagaon-Teyssier L, Le Mestre S, Chidiac C, Pialoux G, Ponscarne D, Fonsart J, Thompson D, Wainberg M, Doré V, Meyer L, 2017.</p>	<p>Molina et al realizó un estudio transversal, en donde tomaba como muestra a cerca de 400 personas que estuvieron también relacionadas con el programa de IPERGAY que ya se ha mencionado en varias ocasiones con anterioridad. Se les instruyó a los participantes del programa que se tomaran la dosis de la siguiente forma: combinación de dosis fija de 300 mg de tenofovir</p>

	<p>disoproxil fumarato y 200 mg. emtricitabina por pastilla. Por cada relación sexual, una dosis de carga de dos píldoras con comida 2–24 horas antes del sexo, una tercera píldora 24 horas después de la primera ingesta de drogas y una cuarta píldora 24 horas después. En caso de múltiples relaciones sexuales consecutivas, una píldora por día hasta las últimas relaciones sexuales y luego tomar las dos pastillas profilácticas postexposición. En las principales conclusiones se vio una disminución evidente de la infección con el virus.</p>
<p>Pre-exposure prophylaxis, a new approach for HIV prevention: experience from the HIV Bartovská Z, Zlámal M, Janská P, Holub M, 2018.</p>	<p>El estudio correspondía a una selección de un grupo de 99 personas, de nacionalidad checoslovaca que tenía como objetivo corroborar el efecto de la terapia profiláctica. En los resultados más llamativos y representativos de esta investigación fue el alza en las cifras de otras enfermedades de transmisión sexual que es también un fenómeno frecuentemente asociado a este tipo de tratamiento.</p>
<p>Sex, PrEP, and Stigma: Experiences with HIV Pre-exposure Prophylaxis Among New York City MSM Participating in the HPTN 067/ADAPT Study.</p>	<p>El trabajo de Franks et al (2018), corresponde a un ensayo clínico en donde se tomaron 197 personas de</p>

<p>Franks J, Hirsch-Moverman Y, Loquere Jr A, K. Amico R, Grant R, Dye B, Rivera Y, Gamboa R, Mannheimer S, 2018.</p>	<p>todo tipo de etnias, seleccionados mediante un cuestionario que evaluaba diferentes aspectos a la hora de identificar cómo los sujetos en estudio estaban tomando el medicamento. Lograron identificar que la mayoría de los implicados lo veían como una cuestión situacional, por lo que no tomaban en cuenta la adherencia como un factor determinante al momento de la efectividad. Recalcan además la importancia de instruir a la población en la importancia de educar acerca de la regularidad con la que se debe de ingerir el medicamento así como el uso rudimentario de alguna medida de protección adicional.</p>
<p>A systematic review of adherence to oral pre-exposure prophylaxis for HIV – how can we improve uptake and adherence? Sidebottom D, Ekström A, Strömdahl S, 2018.</p>	<p>Sidebottom D, Ekström A, Strömdahl S, enfocaron su labor en discernir la relevancia que tiene la efectividad en cuanto a la adherencia al tratamiento. Mediante una revisión de diferentes artículos se concentraron en los beneficios de un adecuado consumo del medicamento. Entre las revisiones más representativas se repasan los más grandes ensayos aleatorios que se hicieron con el fármaco a nivel mundial. Existía una discrepancia real ya que debido a la diferencia</p>

	<p>entre los ensayos empleados, en ninguno se determinaba una cantidad exacta de dosis o un patrón definido de ingesta. La recomendación final resultó en que la adherencia aseguraba la efectividad del tratamiento.</p>
<p>Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study.</p> <p>Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira R, Kallas E, Madruga J, Goulart S, Leite I, Freitas L, Martins L, Torres T, Vasconcelos R, De Boni R, Anderson, Liu A, Luz Paula, Veloso V, 2018.</p>	<p>Grinsztejn B et al realizó un estudio aleatorio en Brasil que consistió en la atención a grupos que tenían más riesgo de contraer la enfermedad, distribuidos en tres centros de atención en donde se les daba el tratamiento y se pretendía monitorizar de esa forma su evolución. Después de la visita de inscripción, los participantes tuvieron visitas en semanas 4, 12, 24, 36 y 48 para la provisión del medicamento, chequeo clínico y revisión de exámenes de laboratorio. Los hallazgos resultaron concordantes con el resto de estudios a nivel mundial, dando por efectivo el fármaco.</p>
<p>Eackle R, Venter F, Rees F. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) in an era of stalled HIV prevention: Can it change the game? 2018.</p>	<p>Este trabajo resume las propiedades del tratamiento profilaxis preexposición. Resume gran parte de las investigaciones que funcionaron como parteaguas para así poder obtener los resultados que sustentan la seguridad y los beneficios de esta terapia como</p>

	<p>prevención del VIH . Lo relevante en comparación con el resto de la literatura consultada es la aproximación enfocada en el costo-efectividad, en como el precio puede incidir en la adherencia y por consiguiente incurrir en errores terapéuticos.</p>
<p>Deutsch M, Pre-Exposure Prophylaxis in Trans Populations: Providing Gender-Affirming Prevention for Trans People at High Risk of Acquiring HIV, 2018.</p>	<p>La autora tiene una aproximación en la que se aborda el tema de las personas transgénero quienes por lo general no son tomados como parte de esa población en riesgo y que terminan resultando una parte importante de ese porcentaje de nuevos contagios. Se tomó como base a personas transgénero que participaron previamente en alguno de los estudios grandes abordados en la fase de experimentación del fármaco. Se resalta como resultado la evidente falta de concienciación sobre el tema.</p>
<p>The non-positive antiretroviral gay body: the biomedicalisation of gay sex in England. Martínez A, 2019.</p>	<p>El artículo de Martínez sintetiza la historia del PrEP en Inglaterra, desde sus inicios en el año 2012, en donde se inició un ensayo clínico aleatorio conocido como el PROUD, buscando corroborar la efectividad del PrEP. En el año 2015 se realizaron las primeras publicaciones acerca del estudio,</p>

	<p>dándole así validez a nivel de la comunidad científica. Una perspectiva general de los participantes estaba en los beneficios que el no contraer VIH podría darle a su vida sexual, demeritando de esta forma el resto de patologías de transmisión sexual, todo orientado a que el resto tiene una perspectiva mucho más positiva ya que en su mayoría son enfermedades tratables.</p>
<p>Experiences of Anticipated and Enacted Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Stigma Among Latino MSM in Los Angeles. Brooks R, Landrian A, Nieto O, Fehrenbacher A, 2019.</p>	<p>Brooks R, Landrian A, Nieto O, Fehrenbacher A, en su trabajo seleccionaron a 29 prospectos de la comunidad latina habitantes de la región de Florida de manera aleatoria para así comprobar que el tratamiento fuera efectivo. Evaluaron las desigualdades del sistema de salud estadounidense además de la vulnerabilidad evidente de la población en estudio. Muchas de las prácticas sexuales que los involucrados demostraban eran riesgosas, más la adherencia al tratamiento y el tiempo que duró el mismo obtuvo buenos resultados. Las conclusiones más representativas englobaban todo lo que el estigma social podría causar al momento de decidir empezar el tratamiento. Se rectifica, sin</p>

	<p>embargo, el valor de la profilaxis como una acción preventiva en cuanto al contagio del VIH respecta.</p>
<p>Goedel W, Chan P, King M, Prospero M, Marshall B, Galárraga O, Cost-Effectiveness of a Statewide Pre-Exposure Prophylaxis Program for Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men, 2019.</p>	<p>Los autores realizan un análisis del costo-efectividad del tratamiento en el panorama económico de Estados Unidos, brindando datos en referencia al costo del medicamento empleado para profilaxis, los gastos que pueden incurrir en laboratorios u otro tipo de estudios en comparación con los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes con VIH positivo, tomando en cuenta factores como hospitalizaciones posteriores o complicaciones propias de la infección. Hacen hincapié en que se especifica la necesidad de individualizar, mejorar la accesibilidad para diferentes grupos distantes del habitual.</p>
<p>Pacífico N, Pinto C, Fonseca R, Dutra R, Menezes A, HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) awareness and acceptability among trans women: a review, 2019-</p>	<p>Los autores consideran como gran medida el implementar educación a la población transgénero. Se tomó en cuenta los diversos estudios que se habían realizado hasta el momento, notando la evidente falta de contemplación de las mujeres transgénero. Inquietudes que estas podrían tener como la interacción con las hormonas en las que se basa</p>

	<p>su terapia, recomendando además la adherencia al tratamiento que garantiza la eficacia de la profilaxis.</p>
<p>Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh R, Matser A, Schim van der Loeff M, Boyd A, Van Duijnhoven Y, Bruisten S, Oostvogel P, Davidovich U, Hogewoning A, Prins M, De Vries H. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPrEP: 2 year results from a demonstration study (2019)</p>	<p>Hoornenborg et al realizó un estudio de observación basado en AMPrEP, que duro dos años e incluyó a pacientes adultos en su mayoría hombres que tienen sexo con hombres y personas transgénero de más de 18 años y con estatus seronegativo. Se incluyó un total de 376 pacientes, en un periodo comprendido entre el 2015 y el 2016, con un régimen de dosificación diaria en el que se pretendía alcanzar un alza en los niveles de concentración protectores. Del todo no se vio ninguna infección nueva por el virus del VIH, pero en su contraparte si se lograron documentar enfermedades de transmisión sexual a las que se les asoció enteramente a un comportamiento de riesgo adoptado por los inscritos.</p>
<p>Nathália Pacífico N, Pinto C, Fonseca R, Dutra D, Menezes C. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) awareness and acceptability among trans women: a review. 2019.</p>	<p>Las mujeres transgénero son constantemente mencionadas en los grandes estudios pero su participación se veía ampliamente mermada a pesar de implicar un enorme porcentaje en infecciones por el virus de la inmunodeficiencia</p>

	<p>humana adquirida. Pacífico et al, hace una recopilación acerca de los estudios que se han efectuado hasta el 2019, dando un abordaje a esta población, las incertidumbres con respecto al tratamiento y el deseo también de formar parte de un plan que pudiera protegerlas del VIH.</p>
<p>Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention Among Men Who Have Sex with Men (MSM): A Scoping Review on PrEP Service Delivery and Programming. Hillis A, Germain J, Hope V, McVeigh J, Van Hout MC, 2020.</p>	<p>Hillis et al trató de resumir de manera efectiva toda la información que podría resultar de utilidad para el que va a realizar la prescripción de los fármacos. Así como ofrecer una especie de guía sobre la manera de prescribirle basándose en literatura que respalda cada una de sus recomendaciones. Enfatizan en la exploración clínica, realizar además el mapeo de su estatus previo a iniciar el tratamiento así como posteriormente seguir enfatizando en el chequeo constante y realizarse pruebas de función renal. Resaltan además la necesidad de una buena interacción entre médico paciente así como la vitalidad de informar sobre el apego al tratamiento.</p>
<p>Pretorius et al, Modelling impact and cost-effectiveness of oral pre-exposure prophylaxis in 13 low-resource countries, 2020.</p>	<p>El artículo aborda sobre el tratamiento profiláctico así como explora diversas opciones que podían o no verse empleadas,</p>

	<p>realizando una comparación con la necesidad exponencial de poder ser accesibles para diferentes los grupos que se han visto frecuentemente asociados a la infección con VIH, como los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y las trabajadoras del sexo, haciendo hincapié en la creciente población afectada. Además, se estudiaron diferentes estilos de economía tanto como accesibilidad específicamente en el continente africano tanto como la creciente demanda en temas de prevención en esa zona geográfica.</p>
<p>Ferrario L, Foglia E, Garagiola E, Pacelli V, Cenderello G, Di Biagio A, Rizzardini G, Errico M, Iardino R , Croce D. The impact of PrEP: results from a multicenter Health Technology Assessment into the Italian setting. 2020.</p>	<p>El análisis preparado por Ferrario et al comprendió diferentes reportes de diferentes ensayos clínicos que comprendieron al menos 36 clínicas que daban seguimiento a enfermedades infectocontagiosas a nivel de Italia, dándole un acercamiento hacia el aspecto de reacciones adversas con una aproximación a el coste valorado de cada tratamiento o implicación eventual rodeando a la profilaxis preexposición, el impacto precedido de su introducción y los posibles escenarios con los que hay que lidiar. Las infecciones de transmisión sexual resaltaron entre la serie de</p>

	<p>diagnósticos incidentales con los que hay que lidiar posteriormente. Se incluyó entonces un modelo de tal forma que se disminuyeran esas reacciones incidentales y disminuyese también el peso económico que de manera previsoramente se pudieran tener.</p>
<p>Sun L, Liu A, Li J, Shao Y, Li Q, Ye J, Zhang H, Li Z, Wang H. Is PrEP necessary during natural conception in HIV-1-serodiscordant couples on ART with suppressed viral load? A retrospective cohort analysis. <i>BMC Infectious Diseases</i>. 2020.</p>	<p>Debido a la eficacia demostrada por el PrEP, Sun et al decidió colocar a prueba la efectividad en el contexto de pacientes serodiscordantes, planteándose como reto el deseo de poder concebir sin tener el riesgo de infectar a su pareja y además al producto. Se realizó un estudio de cohorte en el que se analizaron a 246 parejas, entre ellos hombres seropositivos y mujeres seronegativas a las que se les sometió al régimen diario de la profilaxis, previo a admitir las relaciones sexuales sin protección. Con resultados favorables en el contexto de la terapia, ya que no se registró ningún tipo de infección por VIH, tanto en el grupo placebo como en el grupo PrEP. Lo que demuestra su efectividad y la de las personas positivas al tomar su medicación de manera adecuada.</p>
<p>Leech A, Biancarelli D, Aaron E, Miller E, Coleman J, Anderson P, Nkwihoreze H, Condron B, Sullivan M.</p>	<p>Con la efectividad que se demostró a raíz del tratamiento efectivo con</p>

<p>HIV Pre-Exposure Prophylaxis for Conception Among HIV Serodiscordant Couples in the United States: A Cohort Study. 2020.</p>	<p>PrEP, Leech et al, evaluó entonces el factor protector en el contexto de parejas serodiscordantes que deseaban tener a hijos. Con una muestra de 50 personas divididas de la siguiente manera: 24 mujeres con estatus seronegativo y 25 hombres con estatus seropositivo. Todos basados en un régimen diario y dirigido a postevento. Del total de la población estudiada ninguno resultó con diagnóstico de infección reciente por el virus de la inmunodeficiencia humana, añadiendo como conclusión entonces el que la terapia beneficiaría en ese contexto a parejas serodiscordantes.</p>
---	---

CAPÍTULO IV

Resultados y discusión

A continuación se presentarán los resultados de la investigación acerca del porcentaje de las personas adultas entre 18 a 65 años quienes en diversos estudios fueron sometidos a tomar el medicamento para poder validar su efectividad, los análisis de diversos ensayos clínicos que fueron realizados a nivel mundial con una población diversa y en contextos muy diferentes el uno del otro. Como base para el desarrollo de los objetivos planteados en el capítulo I, se irán planteando de manera esquemática para satisfacer y conseguir abarcar todos los puntos importantes del mismo, contribuyendo así a dilucidar de manera apropiada el tópico en cuestión.

Reacciones adversas del PrEP

La combinación TDF/FTC (Truvada) o TDF, planteado como PrEP, muestra un perfil seguro y tolerable. Realizando una revisión sobre los diversos estudios, los efectos adversos experimentados no difirieron significativamente de los participantes del grupo del placebo, con diferencia muy sutil entre ambos grupos. Los eventos adversos principales son básicamente de origen gastrointestinal, frecuentemente asociadas al inicio del tratamiento, con el comienzo de su uso, y desaparecen a lo largo del primer mes. De entre las molestias gástricas más comunes documentadas se encuentran: dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. Los eventos adversos informados cuya principal queja no era gastrointestinal fueron: mareos, dolor de cabeza, fatiga, pérdida de peso, dificultad para respirar, tos, ansiedad, fiebre o dolores articulares y musculares. Se evidenciaron resultados similares en ambos grupos, pocos significativos. Tetteh R et al, 2017.

Reconocidos factores de riesgo a largo plazo incluyen: la edad, la duración de tratamiento con Tenofovir disopropil fumarato, niveles elevados de creatinina basal, tratamiento con un inhibidor de la proteasa potenciado con combinaciones de ritonavir, tener descendencia caucásica. Reacciones adversas consideradas potencialmente graves con el uso diario de Truvada son: problemas de función hepática, lesión renal, trastornos hidroelectrolíticos como hipofosfatemia, proteinemia o glucosuria, pancreatitis, adelgazamiento de los huesos y acidosis láctica. Síntomas parecidos a la gripe, hipertrigliceridemia, aumento de la creatinina fosfoquinasa y sueños inusuales que tienen más relevancia con el uso prolongado de Emtricitabina. Tetteh R et al 2017.

Dentro de los principales efectos adversos que fueron observados con el uso de tenofovir/emtricitabina fueron: náuseas (2 % en iPrex, 18,5 % en TDF-2), vómitos y mareos. En la prueba clínica IPERGAY los principales eventos adversos informados fueron: problemas digestivos (n: 33, 13 % tenofovir/emtricitabina versus 6 % de placebo) y aumentó niveles de creatinina, documentándose así una lesión renal aguda grado I PIALOUX et al 2018.

El ensayo enfocado en aspectos de seguridad de Partners PrEP, el iPrex y los estudios Bangkok, registraron un aumento de los niveles de creatinina sérica, pero los análisis indicaron que eran estadísticamente insignificantes en comparación con placebo. Sin embargo, los cambios en tasa estimada de filtrado glomerular experimentaron una pequeña pero estadísticamente valorable disminución en la tasa de filtración glomerular esperada, que no fue progresiva y que se resolvió al haber suspendido el uso de las pastillas. El tenofovir disopropil fumarato en su presentación individual provocó problemas hepáticos y pancreáticos, así como depresión. TETTEH R, et al 2017.

El ensayo FEM-PrEP presentó eventos adversos de medicamentos: náuseas y vómitos, que fueron transitorios, y una leve elevación de las enzimas hepáticas fue mucho más común con el grupo TDF/FTC que el del grupo placebo, con la salvedad de que no se tuvo ningún cambio en la función renal. El ensayo clínico VOICE evidenció un aumento de los niveles de la creatinina que se observó en el grupo control de TDF/FTC contra el grupo placebo oral. No hubo diferencias significativas entre los productos activos y los grupos de placebo para otros resultados de seguridad. TETTEH R et al 2017.

PIALOUX et al 2018, en su estudio dio una diferente aproximación a los datos analizados en los diferentes grandes ensayos clínicos. La tolerancia renal y ósea con tenofovir/emtricitabina ha sido evaluada durante muchos años en pacientes infectados por el VIH. En los diferentes grupos han sido evaluados una serie de casos que han informado sobre el desarrollo de nefrotoxicidad durante los primeros meses de tratamiento, con casos de insuficiencia renal aguda y posible síndrome de Fanconi. En el ensayo clínico Partners la diferencia en la disminución del aclaramiento de creatinina fue significativo, pero no clínicamente relevante, entre tenofovir y emtricitabina (n=1545) versus un grupo de placebo (n =1547) cuantificándose la afección en 1,59 ml/min/1,73 m², limitado al primer mes posterior al inicio del PrEP, con una tendencia hacia la estabilización durante los siguientes 12 meses.

En el estudio CAPRISA 004 hubo un brote hepático definido como un evento con un aumento abrupto de alanina aminotransferasa por encima de cinco veces el límite superior de lo normal, un hallazgo realizado en aquellos pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B y

se considera que es un efecto secundario de la restricción del antígeno leucocitario humano y de la respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos contra el virus de la hepatitis B. El evento sucedió en dos de los participantes, ambos portadores del virus de la hepatitis B, aunque no fue necesaria la suspensión del fármaco. En el estudio Partners-PrEP no hubo datos relevantes en este ámbito, los resultados comparativos entre el grupo placebo versus el grupo preventivo no fueron significativas. Tetteh R et al 2017.

Un gran diferencial general con la aproximación datada por otros ensayos clínicos fue la del análisis que se le dio sobre la suspensión de los medicamentos debido a los diversos efectos adversos, específicamente en el grupo iPrEx, el que tuvo precedente de una disminución marcada en la densidad mineral ósea en la semana 24, aunada a la toma del PrEP. A las 25 semanas fueron evidentes los hallazgos en el grupo del PrEP versus el placebo (n: 247/498). La disminución de la densidad mineral ósea parecía estar relacionada con la frecuencia de toma de PrEP. Pialoux et al 2018.

El estudio iPrEx dentro de sus principales hallazgos evidenció un efecto modesto en la densidad mineral ósea datando una reducción en los hombres implicados en el estudio. Se comparó la vertiente que consumió placebo, y la opuesta cuyas concentraciones sanguíneas de tenofovir difosfato asociado con 90 % de eficacia y con el régimen de uso de dos a tres tabletas por semana. Hubo una disminución total del 1 % en la cadera y 1.8 % en la columna al final del estudio en aquellos con concentraciones óptimas de difosfato de TDF, pero tuvo resolución, llegando a los parámetros normales después de año y medio posterior a haber suspendido el PrEP. Tetteh R et al 2017.

La pérdida de densidad mineral ósea tiene su base fisiopatológica en la pérdida de fosfatos o es la explicación que podría dársele y con el tiempo, conducir a posibles fracturas óseas, implicando esto un problema para la PrEP basada en TDF. TDF/FTC fue bien tolerado, presentando aisladamente en un par de participantes náuseas, aunque hubo muy poca diferencia entre los participantes y los que tomaron placebo: (9 % vs. 5%). No se documentaron efectos secundarios graves en ninguno de los grupos, únicamente se evidenciaron leves diferencias en las pruebas de laboratorio del grupo activos vs. el grupo placebo. Tetteh R et al 2017.

El ensayo de seguridad de US MSM no presentó diferencia en la frecuencia general de eventos adversos entre los grupos TDF y placebo, pero en un pequeño grupo de hombres de San Francisco se evidenció que con el uso de la terapia hubo una correlación directa con una

discreta, pero estadísticamente significativa disminución en la densidad mineral ósea en el cuello femoral (1,1 %) y cadera total (0,8 %) pero no se detectaron fracturas óseas. En el estudio realizado en Bangkok las reacciones adversas más representativas dentro del rango de los primeros dos meses del estudio, fueron náuseas y vómitos. Limitado únicamente a ese periodo ya que la tolerancia mejoró con el tiempo. Estos ensayos tuvieron en común también el no tener incidencia de reacciones adversas que fueran potencialmente mortales. Tetteh R et al 2017.

Sánchez et al 2017, dio una aproximación a la temática de la resistencia al tratamiento. Desde el inicio de la terapia antirretroviral, se vio una asociación de tratamiento con niveles subóptimos y terapias (monoterapia o dual) asociadas con una alta tasa de desarrollo de mutaciones de resistencia. Se ha estudiado ese potencial efecto adverso con la utilización del PrEP y se ha convertido en uno de los principales inconvenientes que podrían presentarse. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no han demostrado un aumento en el desarrollo de resistencias con el uso de PrEP.

En una revisión que analizó 10 045 personas incluidas en diferentes estudios, 305 personas fueron infectadas durante la profilaxis, y 18 de ellos (0,18 % del total de personas incluidas) presentaban mutaciones de resistencia, haciendo la salvedad de que la mitad de los infectados cursaban con primoinfección en el momento de su inscripción al proyecto. Teniendo en cuenta estos hechos, y excluyendo a este grupo, hubo un desarrollo de resistencia del 0,9 % entre el total de sujetos incluidos. Se documentó a lo largo del proyecto, una persona infectada por VIH mientras que estaba recibiendo la terapia con sus debidos seguimientos mediante pruebas sanguíneas que orientaban hacia un apego correcto. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S, 2017.

Los estudios que se han realizado abarcan en sus tópicos análisis acerca de posibles resistencias, con el descubrimiento de que los inhibidores de la integrasa son los principales que tienen o demuestran reacciones adversas, aunque estos no se encuentran incluidos dentro de la fórmula activa del PrEP. Truvada no tuvo ningún componente ante el que se asocie resistencia. La conclusión principal es que no fue debido a una falla terapéutica. Este evento aislado se puede deber a que previamente el sujeto estuvo en contacto con un virus que tenía mutaciones y es algo que no puede ser contemplable, aún con el adecuado tratamiento del régimen. Sánchez M, Vivancos MJ, y Guillén S, 2017.

La replicación viral en los primeros estadios de la infección es muy alta, por lo que factores como la monoterapia o terapia dual subóptima pueden inferir en el posterior desarrollo de mutaciones. Se estima que más >25 % de los reportados como resistentes hayan tenido ya el

virus o en su defecto creado una resistencia debido a los factores ya previamente mencionados. Esta tasa aparece en contraste con el 0,09 % dicho anteriormente. Como era de esperar, las mutaciones inducidas con mayor frecuencia fueron M184V/I y K65R, ambos en el gen de la transcriptasa inversa. Para esto razón, se debe realizar un seguimiento a aquellas personas que inician la PrEP, dado el riesgo potencial de desarrollar mutaciones de resistencia en la etapa temprana de una eventual seroconversión. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017.

Dado que ningún ensayo clínico o estudio ha demostrado una 100 % de eficacia en PrEP, se debe de contemplar brevemente la probabilidad de transmisión del VIH incluso cuando la profilaxis se haya prescrito y administrado adecuadamente. Este hecho es tan inusual que la confirmación de una infección por VIH en el contexto de tratamiento adecuado en una sola persona es importante notificar a la comunidad científica. Este caso ha sido observado en Ámsterdam: un hombre HSH con una media de 16 contactos sexuales al mes, consistente en tener relaciones de riesgo, específicamente sexo anal sin uso de preservativo alguno. Hubo una media de 3.7 parejas sexuales en cada contacto. Esta exposición repetida a relaciones de alto riesgo sin protección es la causa más probable de infección por VIH independientemente de una PrEP adecuada. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017

Otra posible controversia en el contexto de la implementación de la PrEP es el probable aumento en la transmisión de otras ETS. En un estudio efectuado por la Universidad de California (UCLA), basado en 18 estudios de cohortes que comparan una población de HSH con prescripción de profilaxis preexposición versus HSH que no estaban recibiendo PrEP, con un enorme riesgo 45 veces mayor de ser diagnosticado con enfermedades de transmisión sexual comunes, entre ellas sífilis, clamidia y gonorrea, frente a ese grupo de HSH que no recibió el fármaco. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017.

A pesar de la inocuidad parcial mostrada por el medicamento siguen existiendo riesgos, entre ellos un aumento en el diagnóstico de ETS en paralelo con la utilización de la terapia profiláctica, predisposición a incurrir en errores que lleven a resistencia al tratamiento o posibles infecciones por exposición repetida independientemente de PrEP con adecuado apego y cumplimiento del tratamiento. Este comportamiento refuerza la necesidad de continuar realizando exámenes periódicos de ITS, VIH y hepatitis, además de un adecuado seguimiento por parte de los médicos tratantes y la necesidad del acompañamiento con alguna medida de protección de barrera. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017.

Tabla.4

Tab. II. Safety profile.

Drug-related adverse events: Incidence and costs					
Drug-related adverse events	Men who have sex with other men [3, 4]	Serodiscordant couples [3, 4]	Injection drug users [3-5]	Cost for the NHS	Cost for citizen
Nausea	8%	8%	8%	€ 52.74	€ 22.15
Vomiting	2%	2%	5%	€ 52.74	€ 22.15
Diarrhea	4%	4%	11%	€ 1,822.21	€ 306.26
Abdominal pain	7%	7%	9%	€ 50.00	€ 21.00
Bone disease	2%	2%	2%	€ 661.44	€ 527.40
Creatinine Increase	18%	10%	7%	€ 1,474.61	€ 549.73
Headache	8%	8%	8%	€ 20.07	€ 8.43
Rash	8%	8%	8%	€ 760.13	€ 264.72
Other sexually transmitted/blood borne infections	% PREP [3, 4]	% NO PREP [2]	Cost for the NHS	Cost for citizen	
HCV	1%	2%	€ 8,545.97	€ 950.89	
Syphilis	10%	9%	€ 117.75	€ 49.55	
Chlamydia	27%	22%	€ 76.00	€ 31.98	
Gonorrhoea	38%	37%	€ 88.67	€ 37.31	
Rectal or vaginal Infection	36%	32%	€ 267.72	€ 112.66	

Ferraro L, Fogliai E, Garagiola E, Pacelli V, Cenderello G, Di Biagio A, Rizzardini G, Errico M, Iardino R, Croce D. (2020). The impact of PrEP: results from a multicenter Health Technology Assessment into the Italian setting.

A pesar de que el PrEP mantiene una protección significativa contra el VIH infección, la seguridad está estrictamente relacionada con las conductas de alto riesgo de la población en estudio específico. Por ello, términos de prevención de desarrollo de otras enfermedades de transmisión sexual si se utiliza es necesario usar otras estrategias preventivas. La tabla ejemplifica en general muchas de las diversas reacciones adversas, sin incluir la discreta elevación de función hepática y disminución de la densidad mineral ósea. Ferraro et al 2020.

Tabla 5.

	Overall				Daily PrEP		Event-driven PrEP		P _{interaction} *
	Positive tests, n	Participants with ≥1 positive test, n	aIRR (95% CI)	p value	aIRR (95% CI)	p value	aIRR (95% CI)	p value	
Any STI	630	255	1.00 (0.93-1.07)	0.94	0.99 (0.92-1.06)	0.74	1.04 (0.94-1.15)	0.46	0.28
Any anal STI	421	192	1.00 (0.92-1.09)	0.95	1.00 (0.92-1.09)	1.0	1.02 (0.89-1.17)	0.74	0.72
Any chlamydia	300	180	0.99 (0.90-1.09)	0.80	0.98 (0.89-1.08)	0.66	1.04 (0.89-1.20)	0.64	0.40
Anal chlamydia	233	147	0.97 (0.87-1.09)	0.65	0.97 (0.87-1.09)	0.59	1.01 (0.85-1.20)	0.93	0.63
Urogenital chlamydia	75	64	0.99 (0.82-1.21)	0.95	0.96 (0.78-1.17)	0.66	1.16 (0.88-1.53)	0.31	0.13
Pharyngeal chlamydia	29	25	1.07 (0.78-1.45)	0.69	1.08 (0.79-1.49)	0.62	1.01 (0.67-1.52)	0.98	0.69
Any gonorrhoea	352	186	0.99 (0.90-1.08)	0.84	0.99 (0.90-1.08)	0.80	0.99 (0.86-1.15)	0.92	0.94
Anal gonorrhoea	240	133	1.00 (0.90-1.12)	0.98	1.00 (0.89-1.12)	0.97	1.02 (0.85-1.23)	0.80	0.76
Urogenital gonorrhoea	64	46	1.05 (0.84-1.30)	0.69	1.04 (0.84-1.30)	0.71	1.03 (0.73-1.46)	0.85	0.95
Pharyngeal gonorrhoea	171	120	0.97 (0.85-1.10)	0.62	0.97 (0.85-1.10)	0.61	0.98 (0.80-1.19)	0.80	0.93
Syphilis (stage 1 or 2)	83	75	0.99 (0.83-1.19)	0.95	0.94 (0.78-1.13)	0.50	1.16 (0.91-1.47)	0.23	0.058

Incidence was adjusted for calendar year, age, and number of STI tests per year. PrEP- pre-exposure prophylaxis. aIRR- adjusted incidence rate ratio. STI- sexually transmitted infection. *Interaction between 3 month time intervals and PrEP regimen.

Table 2: STI incidence (per 3 month time interval) during the first 2 years on PrEP

Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh R, Matser A, Schim van der Loeff M, Boyd A, Van Duijnhoven Y, Bruisten S, Oostvogel P, Davidovich U, Hogewoning A, Prins M, De Vries H. (2019).

En el primer año de tratamiento, 193 (53 %) de 367 participantes fueron diagnosticados con una o más ETS. Durante el segundo año en PrEP, 175 (51%) de 343 participantes fueron diagnosticados con una o más ITS correspondiente a una tasa de incidencia global de 90.4 por cada persona. Hoornenborg et al 2019.

De los 357 participantes con disponibilidad a resultados de ITS anal, 188 (51 %) tenían al menos una ITS anal (incidencia en el primer año 62.1 por persona. La incidencia en el segundo año fue de 57,5 por persona. La incidencia general de infección por gonorrea anal fue más alta (34.1 por 110 por persona), seguida de anal clamidia (33 personas), faríngea gonorrea (24,9 por 100 persona) y sífilis (12 personas). Diagnosticamos 31 con anal infecciones por linfogranuloma venéreo (13,8% de 224 infecciones anales por clamidia; datos no mostrados). 68 (23 %) de 290 infecciones por clamidia, 96 (28%) de 340 infecciones de gonorrea y 25 (30 %) de 82 sífilis infecciones fueron diagnosticadas durante estudios adicionales, fuera del estudio en visitas a nuestra clínica (anexo pág. 7). Los síntomas fueron informados durante 93 (60 %) de 155 visitas que no son del estudio y durante 47 (10 %) de 454 visitas de estudio en las que se detectó una ITS diagnosticado 102 (28 %) de 367 participantes informaron al menos un diagnóstico o tratamiento de ITS fuera del ensayo clínico. Hoornenborg et al 2019.

Discusión sobre efectos adversos del tratamiento

Igual que cualquier otro tratamiento farmacológico no existe del todo inocuidad con respecto a la profilaxis preexposición. Durante la recopilación de la información recolectada para la elaboración de este trabajo salió a la luz una serie de diversas reacciones reportadas por usuarios a lo largo del mundo, que iban de la mano con diferentes tipos de investigaciones directamente en el campo.

La basta revisión realizada a nivel del marco bibliográfico denota una apropiada documentación sobre las grandes campañas clínicas que abordaron la efectividad del PrEP en un inicio, citadas en el trabajo de Tetteh et al en 2017, a pesar de la evidente efectividad esta no se encontraba del todo exenta de presentar algún tipo de reacción adversa o secundaria con el uso del medicamento, aunque ninguno llegó a reportar efectos que fuesen graves o comprometiesen en gran medida la vida del usuario.

Las manifestaciones agudas más representativas resaltadas en se dividieron en dos vertientes: aquellas con compromiso del sistema gastrointestinal y el resto que no tuvieran relación con estos. Entre las aflicciones gástricas más comunes estaban: dolor abdominal, náuseas, vómitos

o diarrea. Otras fueron: mareos, dolor de cabeza, fatiga, pérdida de peso, dificultad para respirar, tos, ansiedad, fiebre o dolores articulares y musculares.

Ambos componentes activos de la truvada evidenciaron diversos tipos de reacciones adversas, Tenofovir disoproxil fumarato, reportó afección leve a la función hepática, lesión renal, trastornos hidroelectrolíticos como hipofosfatemia, proteinemia o glucosuria, pancreatitis, adelgazamiento de los huesos y acidosis láctica. Emtricitabina demostró más bien síntomas parecidos a la gripe, hipertrigliceridemia, aumento de la creatinina fosfoquinasa, sueños inusuales con su utilización a largo plazo.

En comparativa el ensayo clínico de Piolux et al 2018; ahonda un poco más con respecto a la afección renal y la disminución sobre la densitometría ósea, brindando además un contexto más cualitativo. En el que se comparó entre los grupos de tenofovir y emtricitabina el cual contaba con 1545 personas versus un grupo de placebo 1547 cuantificaron la afección renal, partiendo de una elevación de la creatinina sérica en 1,59 ml/min. La disminución mineral ósea inició en la semana 24, aunada a la toma del PreP. A las 25 semanas fueron evidentes los hallazgos en el grupo del PreP versus el placebo en el que existieron 247 afectados del total en estudio que eran 498. Revelando con datos matemáticos la posibilidad de que algunos usuarios en una proyección a mayor escala se vean afectados.

Partners, iPrex y el estudio de Bangkok reportaron incidentalmente la elevación de la creatinina sérica, proceso que encontraba resolución al momento de la suspensión de la terapia preexposición. Otro hallazgo relevante fue la pérdida de densidad mineral ósea, está también con el empleo más crónico y con sus bases fisiopatológicas en la interacción con el fosfato. Medidos por densitometría ósea la pérdida total fue de del 1 % en la cadera y 1.8 % en la columna, con respuesta al momento en que se realizaba la suspensión del fármaco.

CAPRISA 004 documentó un brote hepático definido como un evento con un aumento abrupto de una las enzimas hepáticas, en concreto la alanina aminotransferasa por encima de cinco veces el límite superior de lo normal, haciendo la salvedad de que los principales afectados en este contexto eran aquellos con infección crónica por el virus de la hepatitis B, con fundamento en sus bases fisiopatológicas como un efecto secundario de la restricción del antígeno leucocitario.

El resto de ensayos clínicos con muestras poblacionales muy cuantiosas siguen todo un patrón consistente de eventos agudos los cuales resuelven con el paso del mes o con la adaptación del usuario al medicamento. Muchos de los usuarios emplean la terapia en un contexto situacional en el que no implicaría un problema el suspender su uso. Además, las proporciones entre los

diferentes usuarios que mostraron efectos adversos eran significativamente mucho más pequeña que esos en los que no tuvieron reacción adversa alguna.

Una de las principales incertidumbres de parte de los usuarios de la profilaxis era el posterior o probable desarrollo de la resistencia al tratamiento, Sánchez et al hace mención de esto en su trabajo. Desde los inicios con la terapia ARV; y siendo los componentes del PrEP parte de los tratamientos que se pueden emplear también en ese contexto, la expresión de mecanismos de resistencia son una posibilidad reflejable, variantes objetivas en un estudio de población diverso.

La documentación de este fenómeno resulta ser bastante limitada, no fueron muchos los casos reportados en los análisis de las pruebas clínicas realizadas probando la efectividad del PrEP. En su totalidad se vieron reflejados únicamente un total de 305 personas que fueron infectadas con el uso adecuado la profilaxis. De los revisados que fueron en su totalidad 10.045 personas, hay que restar de ese número global a 18 personas que se encontraban ya en la fase de infección aguda por el VIH en el momento que estos se inscribieron en el proyecto.

La balanza se inclina siempre a favor del tratamiento. Los inhibidores de la transcriptasa que por lo general tiene muchos más efectos de reacciones adversas demostrables, además de verse una franca asociación a variantes meramente relacionadas a cada individuo, en concreto a nivel de el M184V/I y K65R, ambos en el gen de la transcriptasa inversa. Todo esto sin contemplar ciertas dinámicas que suelen adoptar muchos de los usuarios de la terapia.

Las relaciones sexuales de riesgo en el contexto de este trabajo hacen referencia a aquellas en las que ocurre por lo general penetración anal o vaginal sin algún tipo de mecanismo de barrera adicional. Los reportes de los ensayos clínicos revisados por Sánchez et al mencionan que a mayores eventos de esta índole se aumenta también exponencialmente la posibilidad de riesgo de reacciones adversas, entre las que destacan la resistencia. Uno de los primeros hallazgos registrados para la comunidad científica sucedió en Ámsterdam, en un paciente que incurrió en contactos de riesgo, un conjunto de eventos que desencadenaron en la eventual situación.

La premisa del estigma del PrEP tiene como base la asociación social hacía la promiscuidad sexual que se le atañe a la comunidad homosexual y la falsa seguridad que le otorgan la medicación. Parte de las guías que orientan a los médicos o encargados de distribución de la profilaxis son muy enfáticos en la necesidad de algún mecanismo de barrera que venga concomitante para así evitar incurrir en un creciente aumento de contagios de enfermedades de

transmisión sexual diferentes al VIH y que fue ampliamente reportado en ensayos clínicos más pequeños.

Ferraro et al 2020, llevó a cabo un análisis que involucró a 35 departamentos de enfermedades infecciosas en Italia. Su aproximación tenía un enorme impacto a nivel económico, pero repasa los beneficios y los posibles efectos adversos que existen con respecto a su utilización. Entre los principales hallazgos resalta la exacerbación a nivel de enfermedades de transmisión sexual reportadas, realzando la creencia de que eventualmente la falsa seguridad que provee el tratamiento predispone a situaciones de riesgo.

La tabla 4 resume los hallazgos realizados en cuanto a efectos adversos vistos con la utilización del medicamento, aquellos que no se contemplan como enfermedades infectocontagiosas pero que fueron reiteradamente vistas fueron: náuseas con un 8 %, vómitos 2 %, diarrea 4 %, dolor abdominal 7 %, enfermedad ósea 2 %, aumento de creatinina 18 %, cefalea 8 %, rash 8 %, siendo esto las mismas cifras en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres y en el de las parejas serodiscordantes.

Las enfermedades infectocontagiosas o transmitidas por la sangre más representativas en el grupo PrEP versus el no PrEP fueron las siguientes, respectivamente: virus de la Hepatitis C 1 % vs. 2 %, Sífilis 10 % vs. 9 %, Chlamydia 27 % vs. 22 %, Gonorrea 38 % vs. 37 %, infección rectal o vaginal 36 % vs. 32 %.

Los usuarios de PrEP basados en esta premisa podrían incurrir en muchísimas más relaciones de riesgo que los predispongan a infecciones, si bien el tratamiento demostró su efectividad y protección contra el VIH aún existen diferentes variables a tomar en cuenta contra las que deberían de tener su debido cuidado también.

Hoorneborg et al, en su observación del proyecto clínico AmPrEP tomó como base a esta población para determinar la efectividad, aunque como en todo estudio clínico no estuvo exento de recibir información valiosa sobre diversos efectos adversos. Sus resultados orientaban más en la dirección del trabajo de Ferraro, resaltando las enfermedades infectocontagiosas como las más representativas y prevalentes en la población en estudio, un total de 376 participantes.

La tabla 5 logra sintetizar las diversas enfermedades que se vieron relacionadas en este contexto. Se muestra que 255 del total de los participantes resultaron positivos por alguna enfermedad de transmisión sexual; 199 del total tuvieron una prueba positiva por alguna enfermedad de compromiso anal, 147 con exámenes positivos por chlamydia anal, 64

urogenital y 25 faríngea. Usuarios con compromiso por gonorrea medido por exámenes positivos fueron 186, gonorrea anal 133, urogenital 46, faríngeo 120. Con respecto a la sífilis se vieron en total 75 pruebas positivas del total.

Tomando en cuenta la muestra en estudio, se puede aseverar en medida que en efecto muchos de los usuarios del PrEP podrían o no estimar que la protección contra el VIH le brinda libre albedrío con respecto a todo tipo de interacción adicional o quizás el pensar que el resto de enfermedades infectocontagiosas tienen una cura no implican un problema para la salud a largo plazo.

Igual que cualquier medicamento, no existe del todo una inocuidad. El cuerpo humano y la composición genética de cada individuo le confieren ciertos riesgos. Así como existen personas en las que no se presentará ningún tipo de aflicción están también esas que pueden presentar reacciones más agudas, de tipo gastrointestinal u otras más nobles, así como existen otras a largo plazo, con compromiso renal, hepático u óseo, siendo estas las más frecuentemente vistas.

En el aspecto más infeccioso, la frecuencia con la que se presentan diferentes tipos de enfermedades de transmisión sexual en los diferentes estudios analizados es bastante alta. No solamente por el factor económico tiene relevancia sino también por las implicaciones sociales/médicas que esto pudiese tener. Aunque es una posibilidad remota ya por lo demostrado en los diversos estudios que se han realizado con respecto a la profilaxis preexposición, existe el riesgo también de que se reúnan factores en donde algún mecanismo resistente predisponga también a infección por VIH.

Población beneficiada del PrEP

En el siguiente apartado se recopiló la información de los diversos estudios realizados en América y Europa en los últimos años, enfocado en el concepto de conocer qué tipo de personas podrían verse beneficiados con la utilización de la profilaxis preexposición, características físicas y eventual ingreso económico, enfocado en la accesibilidad que estas personas pudieran tener al fármaco posterior a la finalización de las pruebas clínicas y enfocadas en ese contexto.

Moreno et al 2017, hace un recuento bastante amplio sobre los primeros estudios presentados a nivel mundial con respecto al PrEP, incluyendo además información bastante amplia sobre la localización que tuvieron, la cantidad de participantes que se inscribieron a las pruebas tanto como información de su inclinación sexual, adicionaron el régimen al que fueron sometidos y además la modalidad del fármaco que se les dio, si en modo de terapia dual o en monoterapia.

En España, por categoría de transmisión y situaciones de riesgo, la mayor prevalencia se registró en mujeres transgénero (24,5 %), trabajadores sexuales masculinos (19 %) y usuarios de drogas inyectadas (17 %). El predominio fue del 7,6 % en HSH, 0,9 % en heterosexuales hombres y mujeres, y 0,8 % en trabajadoras del sexo femenino. Se muestra así una población diversa, pero con un claro patrón de infección que muchas veces es bastante consecuente con lo exhibido a nivel mundial. Moreno et al 2017.

Tabla 6

Study ^{Reference} (year)	Population, place recruited	No.	Design	Intervention
iPrEx ³ (2010)	MSM and transgender women from 11 cities in the USA, South America, Africa, and Thailand	2499	Randomized 1:1 to oral TDF/FTC daily or placebo	TDF/FTC
PROUD ⁹ (2016)	MSM and transgender women in England	544	Randomized 1:1 to oral TDF/FTC daily (immediate or deferred)	TDF/FTC started immediately
IPERGAY ¹⁰ (2015)	MSM and transgender women in France and Canada	400	Randomized 1:1 to TDF/FTC "on demand" or placebo	TDF/FTC
Partners PrEP ¹¹ (2012)	Serodiscordant couples from Kenya and Uganda	4747 couples	Randomized 1:1:1 to TDF, TDF/FTC, or placebo	TDF TDF/FTC
TDF2 ¹² (2011)	Heterosexual men and women in Botswana	1219	Randomized 1:1 to oral TDF/FTC daily or placebo	TDF/FTC
FEM-PrEP ¹³ (2012)	Sexually active women in Kenya, South Africa, and Tanzania	2120	Randomized 1:1 to oral TDF/FTC daily or placebo	TDF/FTC
VOICE ¹⁵ (2013)	Sexually active women in South Africa, Uganda, and Zimbabwe	5029	Randomized 1:1:1:1 to oral TDF, oral TDF/FTC, oral placebo, vaginal TDF gel, vaginal placebo gel	TDF TDF/FTC
Thai IDU-Bangkok Study ¹⁶ (2013)	Volunteers from 17 treatment centers for IDU in Thailand	2413	Randomized 1:1 to oral TDF daily or placebo	TDF

Moreno S, Antela A, García, del Amod J, Boixe V, Collf P, Fortuny C, Gómez J. L, Gutiérrez F, Iribarren, Llibre J, ,de Quirós J. C, Losa J. E, Lozano A, Meulbroek M, Olalla J, Pujol F, Pulido F, Casal M. C, García J. G, Aldeguer J. L, Pérez J. A, Podzamczar D, Rivero A. 2016. Pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain.

El trabajo de Grace et al 2017, realizó un estudio de tipo cualitativo tomando como base y reclutando así a personas involucradas del proyecto, demostrativo PREPARATORY-5 en Toronto, que se extendió desde noviembre del 2014 hasta junio del 2016. Se realizaron en pequeños grupos y enfocados en entrevistas cualitativas individuales con 16 hombres homosexuales en Toronto, que formaron parte de los primeros usuarios canadienses interesados en usar PrEP, tanto como la diversa estigmatización que estos pudiera experimentar. Para ser elegibles debían de ser hombres homosexuales, tener 18 años o más, vivir en el área metropolitana de Toronto, tener VIH negativo y con alto riesgo de contraer el VIH.

Canadá sigue registrando índices elevados de infección por el VIH, con una carga persistentemente desproporcionada de nuevas infecciones que ocurren entre homosexuales, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Este diverso grupo representa el 54,3 % de las infecciones incidentes por el VIH. El riesgo relativo de contraer el VIH es 131 veces mayor que otros hombres canadienses, estimado en 469 por cada 100.000 personas en 2014. Grace et al 2017

Tabla 7

	<i>PrEP trial participants (n=16)</i>	
	N	%
Age group (years)		
20–29	4	25.0
30–39	7	43.8
40–49	2	12.5
50–60	3	18.8
Ethnicity		
Asian	1	6.3
Black	1	6.3
Indigenous	1	6.3
White	11	68.8
Other	2	12.5
Assigned sex at birth		
Male	16	100.0
Gender identity		
Male	16	100.0
Sexual orientation		
Gay	16	100.0
Education		
High school	1	6.3
College or undergraduate degree	10	62.5
Graduate or professional degree	5	31.3
Annual income		
<\$20,000	2	12.5
\$20,000–\$39,999	4	25.0
\$40,000–\$59,999	3	18.8
\$60,000–\$79,999	2	12.5
>\$80,000	5	31.3

PrEP, pre-exposure prophylaxis.

Grace D, Jollimore J, MacPherson P, Strang M, Tan D (2017). The Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)-Stigma Paradox: Learning from Canada's First Wave of PrEP Users

El estudio de Franks et al 2018 ya fue mencionado previamente. Este tomó como foco de estudio a un ensayo clínico en donde se tomaron 197 personas de todo tipo de etnias, seleccionados mediante un cuestionario que evaluaba diferentes aspectos a la hora de identificar cómo los sujetos en estudio estaban tomando el medicamento. Todos provenientes del estudio administrando la dosis de la siguiente forma: tomando una dosis presexo dentro de los 4 días previos al sexo y tomando una dosis posterior a la relación sexual dentro de las 24 h posteriores a la relación sexual, así como el número de tabletas de PrEP requeridas para la cobertura; y efectos secundarios.

Entre los principales hallazgos, los participantes eran 68 % raza negra, 11 % blancos, 8 % asiáticos y el 27 % identificado como de etnia hispana o latina. El sesenta y ocho por ciento (68 %) estaba desempleado. Estos reportaron como una media de 5,7 parejas sexuales (rango 1–25) y una media de 9,1 eventos en los que se consumaron relaciones sexuales sin preservativo (rango 0-55) en los 3 meses previos a la aleatorización del estudio. Los participantes del subestudio no difirieron significativamente de otros participantes principales del estudio en características demográficas y en el comportamiento sexual reportado

Tabla 8

	FG (n = 31)	IDI (n = 6)	Total (n = 37)
Mean age	34	36	34
Gender identity			
MSM	31 (100%)	5 (83%)	36 (97%)
Gender queer	0 (0%)	1 (17%)	1 (3%)
Race			
Black	21 (68%)	4 (67%)	25 (68%)
White	3 (10%)	1 (17%)	4 (11%)
Asian	3 (10%)	0%	3 (8%)
Other ^a	4 (13%)	1 (17%)	5 (14%)
Hispanic ethnicity	9 (29%)	1 (17%)	10 (27%)
Unemployed	20 (65%)	5 (83%)	25 (68%)
Educational level			
Less than high school	7 (23%)	1 (17%)	8 (22%)
High school	9 (29%)	3 (50%)	12 (32%)
Technical training	2 (6%)	2 (33%)	4 (11%)
Some college	6 (19%)	0%	6 (16%)
College	7 (23%)	0%	7 (19%)

^aIncludes European (2), not defined (2), and Native American (1)

Franks J, Hirsch-Moverman Y, Loquere Jr. A. K, Amico R, Grant R, Dye B, Rivera Y, Gamboa R, Mannheimer S. 2018. Sex, PrEP, and Stigma: Experiences with HIV Pre-exposure Prophylaxis Among New York City MSM Participating in the HPTN 067/ADAPT Study.

Las mujeres transgénero constituyen una de las poblaciones que tiene “per se” un alto riesgo de contagio. Los datos existentes impresionan un compromiso desproporcional por la infección por el VIH. Este grupo presentó una prevalencia de presentación del VIH que se estimó en un 19 % en los 15 países con datos disponibles confirmados por laboratorio, determinándose una proporción de que la probabilidades de infección aparentaban ser mucho más elevadas, hasta 49 veces mayor en comparación con la población general de reproductores años. Pacífico N. et al (2019).

PrEP ha demostrado reducir el riesgo de adquisición del VIH entre diferentes tipos de poblaciones, teniendo como uno de sus factores principales de función la utilización de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y heterosexuales. La participación de mujeres transgénero en los ensayos de PrEP ha sido mínima, a pesar de que las diversas estimaciones realizadas siempre les catalogan como un grupo de alta prevalencia de la infección por el VIH. Diversos protocolos de estudio orientaron a la elegibilidad para mujeres transgénero, sin embargo, sus experiencias y estadísticas rara vez han sido reportadas por separado. Cuando las mujeres transgénero se agrupan en una categoría más grande de HSH, sus riesgos únicos, necesidades y motivaciones pueden verse mermadas o nubladas. Pacífico N et al (2019).

Un análisis del primer ensayo clínico de PrEP: el estudio “iPrex” documentó que el PrEP no era protector en el pequeño grupo de mujeres transgénero involucradas. Sin embargo, un análisis de subgrupos adicional encontró un menor nivel de aceptación y adherencia entre mujeres transgénero en comparación con HSH, lo que podría haber contribuido a la tasa diferencial de eficacia. Aunque las mujeres transgénero pueden no haber sido debidamente representadas en los ensayos, hay pruebas consistentes de que PrEP funciona cuando se toma en diversas poblaciones de alto riesgo, incluyéndoseles como uno. Pacífico N et al (2019).

Tabla 9

Study	Participants (n of trans women)	Setting
Draper et al., 2017	MSM and trans women (103)	Yangon and Mandalay, Myanmar
Eaton, Kalichman, et al., 2017a	MSM and trans women (6)	US
Eaton, Matthews, et al., 2017b	MSM and trans women (55)	Atlanta, Detroit, Houston, Philadelphia and Washington, US
Garnett et al., 2018	MSM and trans women (58)	New York City, US
Hoagland et al., 2017	MSM and trans women (56)	São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil
Jalil et al., 2016	Trans women (345)	Rio de Janeiro, Brazil
Kuhns et al., 2016	Trans women (180)	Chicago and Boston, US
Nwagwu, 2014	Trans women (15)	US
Oldenburg et al., 2016	Trans women (168)	Ho Chi Minh City, Vietnam
Sevelius, Keatley, et al., 2016b	Trans women (30)	San Francisco, US
Soares et al., 2017	Trans women (127)	Salvador, Brazil
Uthappa et al., 2018	MSM and trans women (129)	India
Wang et al., 2017	Trans women (183)	Shenyang, China
Wilson et al., 2015	Trans women (233)	San Francisco, US
Wood et al., 2017	Trans women (25)	US
Yang et al., 2013	MSM and trans women (107)	Chiang Mai, Thailand
Zalazar et al., 2016	Trans women (337)	Argentina

MSM men who have sex with men, *PrEP* pre-exposure prophylaxis
*Measures with disaggregate results for trans women

Pacífico N, Pinto C, Fonseca R, Dutra D, Menezes C. (2019). HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) awareness and acceptability among trans women: a review. *AIDS Care*, 1, 1-8.

En los Estados Unidos (EE. UU.), los hombres latinos que tienen sexo con hombres (HSH) son un grupo afectado ampliamente por el VIH. Los datos de vigilancia nacional de los VIH más recientes, indican que en general los latinos homosexuales representan en su totalidad el 85 % de todos los nuevos diagnósticos de VIH entre hombres latinos y 74 % entre los latinos en general. Brooks R, Landrian A, Nieto O, Fehrenbacher A. 2019.

El estudio de Brooks et al, comprendió un periodo entre enero del 2017 y octubre del 2017, una muestra intencional de los usuarios latinos de PrEP (HSH) fue reclutado a través de aplicaciones de redes sociales y sexuales. Un total de 29 (HSH) latinos completaron la entrevista del estudio. Sacando así objetivamente la información de la siguiente forma en el cuadro siguiente:

Tabla 10

Characteristic	N (%) or M, SD
<i>Demographics</i>	
Age (in years)	M= 29.83, SD= 6.53
Sexual orientation	
Gay/homosexual/queer/same gender loving	25 (86.2)
Bisexual	4 (13.8)
Highest level of education completed	
High school graduate or received GED	3 (10.3)
Some college, AA degree, trade/technical school	13 (44.8)
Bachelor's degree (BA, BS)	7 (24.1)
Some graduate school	2 (6.9)
Master's degree	4 (13.8)
Employment status	
Working full-time	17 (58.6)
Working part-time	6 (20.7)
On permanent disability	1 (3.4)
Unemployed	5 (17.2)

Brooks R, Landrian A, Nieto O, Fehrenbacher A. 2019. Experiences of Anticipated and Enacted Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Stigma Among Latino MSM in Los Angeles.

El ensayo clínico de Grinsztejn 2018, contempló como base a un grupo de 450 participantes, los cuales resultaban como elegibles si cumplían una serie de criterios: ser hombre homosexual, mujer transgénero que eran VIH negativos, mayores a de 18 años, residente o habitando en Río de Janeiro o São Paulo, y que tuviesen uno o más criterios de riesgo sexual en los últimos doce meses, incluyendo sexo anal sin condón con dos o más parejas, dos o más episodios de sexo anal con una pareja infectada por el VIH o antecedentes de diagnóstico de ITS. Aquellos individuos que presentan aclaramiento de creatinina menor de 60 ml por minuto, proteinuria mediante los datos obtenidos en la tira reactiva de orina 1+ o más, antígeno de superficie de hepatitis B positiva, comorbilidad médica grave y uso de antirretrovirales, interferones o interleucinas, fueron excluidos.

Tabla 11

	Retained until study completion	Not retained	Odds ratio (95% CI)	p value
Patients	375 (83%)	75 (17%)	--	--
Site location				
Rio de Janeiro	150 (83%)	30 (17%)	1 (ref)	--
São Paulo	225 (83%)	45 (17%)	1 (0.60-1.66)	1.00
Age, years				
18-24	92 (81%)	21 (19%)	0.80 (0.40-1.58)	0.52
25-34	179 (84%)	35 (16%)	0.93 (0.51-1.72)	0.83
≥35	104 (85%)	19 (15%)	1 (ref)	--
Length of schooling, years				
<12	93 (81%)	22 (19%)	1.26 (0.73-2.18)	0.41
≥12	282 (84%)	53 (16%)	1 (ref)	--
Race (n=370)				
White	205 (84%)	38 (16%)	1 (ref)	--
Black	47 (82%)	10 (18%)	0.87 (0.40-1.87)	0.72
Mixed	118 (81%)	27 (19%)	0.81 (0.47-1.39)	0.45
Gender				
Male	354 (83%)	71 (17%)	1 (ref)	--
Transgender female	21 (84%)	4 (16%)	1.05 (0.35-3.16)	0.93
Steady partner (n=365)				
Yes	194 (83%)	39 (17%)	0.96 (0.58-1.59)	0.87
No	171 (84%)	33 (16%)	1 (ref)	--
Perceived likelihood of getting HIV in the next year, % (n=365)				
0-25	169 (82%)	36 (18%)	1 (ref)	--
50-100	196 (84%)	36 (16%)	1.16 (0.70-1.92)	0.56
Previous HIV test in the past 12 months (n=365)				
Yes	301 (84%)	58 (16%)	1.14 (0.60-2.16)	0.70
No	64 (82%)	14 (18%)	1 (ref)	--

(Table 1 continues in next column)

Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira R, Kallas E, Madruga J, Goulart S, Leite I, Freitas L, Martins L, Torres T, Vasconcelos R, De Boni R, Anderson, Liu A, Luz Paula, Veloso V. 2018. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study.

Discusión sobre la población serodiscordante beneficiada de la profilaxis.

La muestra de los diversos ensayos clínicos resulta ser diversa en cantidad, pero tiene muchos denominadores en común, dando esto una pauta sobre quien puede beneficiarse de la nobleza del tratamiento y definiendo así un grupo diverso de personas que cumplen los criterios denominados como aquellos con un riesgo elevado de contraer el virus.

Moreno et al en 2017, realizó observaciones sobre la población infectada con el virus a nivel de España, distribuyéndose de la siguiente forma: mujeres transgénero 24,5 %; trabajadores sexuales masculinos 19 % y usuarios de drogas inyectadas 17 %. El predominio fue del 7,6 % en HSH, 0,9 % en heterosexuales hombres y mujeres, y 0,8% en trabajadoras del sexo femenino. La concordancia con la literatura sigue siendo bastante verídica, siendo las mujeres transgénero y los trabajadores del sexo los principales afectados.

También su trabajo resume los primeros proyectos clínicos que se efectuaron a nivel mundial. La tabla 6 recopila la siguiente información: iPrex con una muestra de 2499 personas en las cuales resaltan principalmente hombres que tienen sexo con hombre y mujeres transgénero en 11 ciudades diferentes. PROUD con una muestra de 599 individuos en Inglaterra, siguiendo el mismo patrón de utilizar a hombres que tienen sexo con hombres y a mujeres transgénero. IPERGAY en Canadá y Francia, con un total de 400 personas que debían ser hombres homosexuales o mujeres transgénero.

Partners fue uno de los principales diferenciados en el tema, evaluando principalmente a parejas serodiscordantes de Kenya y Uganda, con un total de 4747 personas en total. TDF2 siguió este patrón, evaluando a parejas heterosexuales, sexualmente activos en Botswana con una muestra de 2120 personas. FemPreP fue el estudio que evaluó únicamente a mujeres sexualmente activas en Kenya, Sur África y Tanzania, alcanzando el estudio a 2120 personas. VOICE siguió la misma norma, en Sur África, Uganda y Zimbabwe, con un total de 5029 personas.

Grace et al 2017, resume también el panorama a nivel de Canadá en temas de salud e infección del VIH en el 2014 que afectaba principalmente a hombres homosexuales, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Este diverso grupo representa el 54,3 % de las infecciones incidentes por el VIH. El riesgo relativo de contraerlo es 131 veces mayor que otros hombres canadienses.

La muestra de su estudio fue tomada del proyecto demostrativo PREPARATORY-5, en Toronto, con 16 hombres mayores de 18 años que fueron inscritos para realizar un análisis descriptivo sobre su experiencia con el tratamiento preexposición.

En la tabla 7 se resume el perfil biofísico, así como un par de atributos sociales de los implicados. Siete de los 16 comprendían una edad entre los 30 a los 39 años. La más prevalente fue la de 20 a 29 con 4 personas, siendo estos dos los más representativos. Diez de los 16 estudiados son de raza blanca. Los de la raza negra, asiática e indígena tenían un 1 individuo respectivamente. Todos eran hombres, homosexuales, con al menos educación secundaria completada y solo cinco del total con ingresos por encima de \$80.000.

Franks et al, 2018, basó su trabajo en otro de los grandes estudios encargados de demostrar la efectividad del medicamento preexposición: el HPTN 067/ADAPT. Participaron 197 personas de varias etnias, seleccionadas mediante un cuestionario que evaluaba diferentes aspectos, aunque la primordial fue la del discernir el régimen que utilizaban. Era una población mucho más amplia y que por ende con más diversidad.

La tabla 8 evalúa diversos aspectos sociodemográficos de los participantes. Los más llamativos resultaron ser: 68 % raza negra, 11 % blancos, 8 % asiáticos y un 27 % identificados como de etnia “latina”. El 97 % se consideran hombres homosexuales y 1 % son conocidos como “queer”. El nivel de educación de los escogidos fue: del total 32 % tenían la educación secundaria completada y el 19 % con la universidad completa. El 25 % se consideraba en condición de desempleo.

Las mujeres transgénero componen una variable de afección que muchas veces se ve solapada, según el estudio realizado por Pacifico et al, 2019. A pesar de formar parte de esa población con alto riesgo, a la hora de ser contemplados en el contexto de los grandes ensayos clínicos su participación se veía bastante mermada o era poco significativa. A pesar de todo esto el cuadro 14, ilustra a la perfección los diferentes ensayos que se han hecho a nivel mundial con respecto a la situación de personas transgénero.

La falta de investigación fue corregida con el paso del tiempo. Una de las principales incertidumbres que mermaba el inicio o apego al tratamiento por parte de esta población se debe a la interacción que podría o no tener con terapia hormonal, la cual ya se ha documentado no interfiere en lo más mínimo. Aunado a ello la estigmatización y marginalización es la causante principal de que se incurra en situaciones de riesgo, la falta de trabajo les orienta a incurrir en situaciones como volverse sexoservidoras, el cual podría derivar en diversos factores de riesgo.

Brooks et al en su publicación se encargó de evaluar a la población latina en los Estados Unidos, los cuales sufren también bastante en temas de prejuicios, aunque no existe una asociación

directa con un aumento en la proporción de infecciones nuevas por VIH, las dificultades sociales y las implicaciones del sistema de salud de los Estados Unidos con la falta de recursos se vuelve complicado el inicio del tratamiento.

La tabla 9 resume la población que fue tomada como “de riesgo”. La totalidad de la muestra es de 29 personas, con una media de edad de 29 años. La orientación sexual más predominante fue la de homosexuales con un total de 25 y los otros 4 son bisexuales. En cuanto a la educación formal y empleo, 13 del total de los estudiados tenían un título universitario y 17 del total de los estudiados tenían un trabajo a tiempo completo. Aunque la muestra no fue tan grande sí denota una realidad muy semejante a la de sus iguales.

Grinsztejn et al 2018, fue el encargado de un estudio observacional en Brasil, uno de los primeros mencionados por la literatura. Determinaron una población de 375, los cuales se distribuyeron de la siguiente forma: del total de la población, la mayoría oscilaba entre los 25-34 años, (179). Unos 282 tenían estudios de más de 12 años. La distribución por razas se centró en la blanca que tuvo 205 participantes, la raza negra aportó 47 y la mixta “mixta” 118. Por sexo, 354 eran hombres y 34 eran mujeres transgénero, 194 tenían pareja fija mientras que los otros 171 no.

A la hora de describir un grupo en factor de riesgo de contraer el virus de manera contemporánea fácilmente se puede admitir que efectivamente todos tienen un riesgo potencial de verse contagiados por el virus. Sin embargo, tal como las diversas publicaciones y guías a nivel mundial lo mencionan, existe un evidente patrón en cierto grupo que tiene un mayor factor predisponente a la hora del desarrollo por las prácticas denominadas con un peligro elevado.

Los hombres que tienen sexo con hombres, las mujeres transgénero y las personas sexoservidoras se beneficiarán mucho del tratamiento profiláctico preexposición debido a la probabilidad tan elevada de incurrir en actividades tales como sexo sin ningún tipo de mecanismo de barrera, o una elevada posibilidad de tener más de una pareja sexual en el plazo de un mes. Las mujeres han ido aumentando la estadística y poco a poco se han unido a la tasa que incluye a las infecciones de nuevo. Por ende, debe de existir una apertura hacía la inclusión de estas en el espectro.

Costo-efectividad del tratamiento

Es importante darle relevancia al aspecto económico porque eso implicaría el poder de asequibilidad en el que todos los interesados en la terapia puedan accederla. En nuestro medio tenemos dos opciones, pero no es un escenario que se repita a nivel mundial. Cada sistema de

salud se compone de diferentes factores y funcionan en niveles distintos. Por ende, muchos de los interesados en la terapia tienen que ser capaces de poder tener solvencia económica a la hora de pagar por el tratamiento, el cual sigue siendo de un régimen diario para poder alcanzar niveles óptimos y así conferir su estado protector.

Eakle R, Venter F, y Rees H, en el 2018 realizaron un estudio que analizaba las variables e implicaciones del papel costo-efectivo de la terapia preexposición. Mencionaban que la Organización Mundial de la Salud y el ONUSIDA han promovido la implementación del PrEP como una prioridad para las poblaciones en “riesgo sustancial”. Varios países han desarrollado directrices y planteado la implementación de planes nacionales que contengan el tratamiento preventivo, entre ellos, Estados Unidos, Sudáfrica y Kenia con orientación e información previamente respalda por el Gobierno.

El modelado matemático ha sugerido que el PrEP podría ser ese parteaguas en la prevención del VIH, con el potencial para mejorar los esfuerzos de prevención convencionales dependiendo de la capacidad de los programas para priorizar aquellos en riesgo y administrar los costos óptimamente. La estrategia actual de PrEP oral consiste en la dosificación diaria requerida, además de un firme compromiso a ingerir la píldora, en particular para mujeres cisgénero heterosexuales que, según los múltiples artículos revisados, parecen necesitar concentraciones más altas de antirretrovirales en el tracto genital para conferir protección. Eakle et al, 2018.

Está descrito por pruebas preliminares que sugieren que para alcanzar niveles óptimos del fármaco en tejidos expuestos a una posible infección por VIH como lo son el anal o el vaginal, las mujeres requieren una adherencia casi perfecta a un régimen de siete días. Los hombres, en este contexto, homosexuales, pueden alcanzar con mucha facilidad los niveles considerados como protectores a nivel del tejido anal en tan solo cuatro días, sin la necesidad de hacerlo en forma continua. Eakle et al, 2018.

Desde antes de que los ensayos clínicos reportaran los resultados a favor de la eficacia de la terapia, empezaron los esfuerzos de modelado significativos para estimar el impacto y rentabilidad de la PrEP. Estos estudios se basaron en gran medida en los costos del servicio estimados, tanto como el precio propio de la medicación profiláctica, ya que todavía no hay datos prácticos de implementación. Desde entonces, los costos de los productos básicos han evolucionado, con precios escalonados que permiten a los países de bajos y medianos ingresos pagar menos por drogas que los países más ricos. Aunado a esto, los mercados están ahora con más apertura en la disponibilidad de opciones genéricas. Eakle et al, 2018.

Los modelos también han evolucionado, actualizándose e informando acerca de las estimaciones en eficacia y costos de prestación de servicios demostrados en los estudios. La rentabilidad, sin embargo, dependerá de la capacidad de los programas para integrar la PrEP en los servicios existentes y generar demanda adecuada y relevante para tomarlo entre las personas en riesgo más alto. Para agregar a la complejidad, sería importante considerar si la PrEP se vuelve menos rentable en el tiempo debido a la saturación y la disminución de carga de nuevas infecciones por el VIH que requieren la adición o aumento de la escala de otra intervención. Eakle et al, 2018.

Aún con el contexto tan complejo aparecen nuevos desafíos. Uno de estos es idear la manera de implementar la terapia en países en los cuales cuentan con presupuestos ajustados ya asignados a los servicios existentes, como Sudáfrica, donde se está considerando la PrEP en el contexto de un sistema de salud que cuenta con un mayor presupuesto y uno de los programas ART más grandes del mundo. En Kenia, un marco para la implementación de la PrEP fue desarrollado en costos proyectados a 5 años para la profilaxis preexposición con un poco más de \$328 millones, y una financiación brecha de alrededor de \$314 millones. Esto se basa en un modelo matemático de tasas de incidencia de población por subcondado y estimaciones destinadas a priorizar geográficamente en el riesgo más alto. Eakle et al, 2018.

La actualización realizada en 2017, otorga la facilidad de distribución para PrEP incluyendo ahora a 116 países. Estos esfuerzos deberían aliviar la presión sobre muchos presupuestos nacionales dirigidos a la prevención, así como expandir el mercado de la profilaxis en las que actualmente no están contempladas como plan nacional de salud. El costo promedio de la marca la PrEP basada en Truvada en los Estados Unidos es de \$1700 por mes, y se ha informado que es entre €500 y €850 en Europa. Eakle et al, 2018.

Goedel et al, 2019, realizó un estudio a nivel de Rhode Island, en Estados Unidos, basándose en proyecciones a futuro con la implementación del PrEP como método preventivo ante la infección del VIH. El modelo predijo el número total de nuevas infecciones por el VIH a un plazo de diez años, bajo tres escenarios de asignación del régimen terapéutico con diferentes niveles de cobertura de intervención: 5 % a 25 %, con 5 % de incremento. El primer conjunto de escenarios asignó PrEP a personas similares a las que actualmente estaban recibiendo PrEP de la Clínica de ETS de Rhode Island mientras que los otros dos escenarios incluían asignar la medicación a HSH con al menos cinco o diez parejas sexuales cada año, respectivamente. Cada escenario se simula para 1.000 iteraciones. Cada escenario resumido como el número

medio de infecciones de VIH evitadas en relación con un escenario de 'statu quo' donde la implementación de PrEP no ocurrió.

En ausencia del uso de PrEP, el modelo estimó un promedio de 830 nuevas infecciones por VIH durante diez años, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 3,5 infecciones por 10 años-persona. Si la población actual de pacientes atendidos por el programa PrEP se ampliara para cubrir 15 % de HSH durante diez años, el número acumulado de nuevas infecciones por el VIH podría reducirse en un 26,1 %. Este escenario generó un incremento de \$305.000 000 en costos relacionados con la salud y \$73 000 000 en ahorros en atención del VIH, lo que corresponde a \$260 050 por QALY ganado. Goedel et al, 2019.

Aunque aumentar la cobertura al 25 % reduciría el número de nuevas infecciones por el VIH en un 41,1 %, el costo total y la rentabilidad aumentaron debido a la disminución de los beneficios de uso adicional de PrEP. Si el 15 % de los HSH con cinco o más parejas sexuales cada año usara PrEP durante los próximos diez años, el número acumulado de nuevas infecciones por el VIH podría reducirse en un 28 %. Esta estrategia de asignación mejoró la rentabilidad, donde el costo por QALY ganado fue reducido a \$235,358. Goedel et al, 2019.

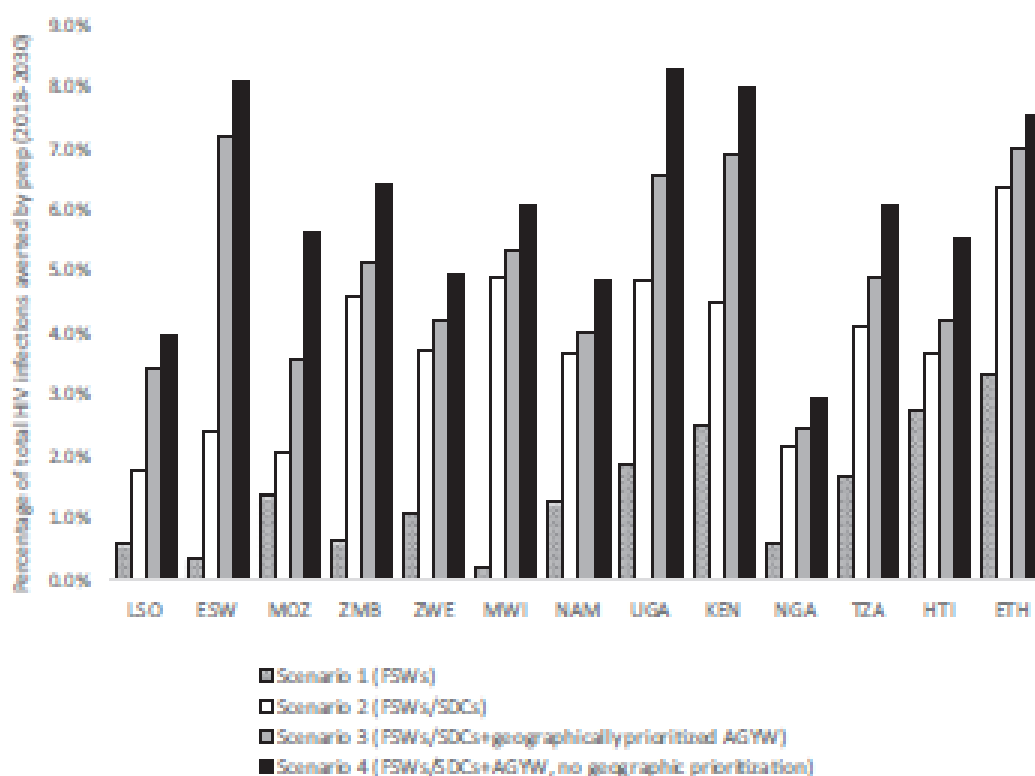
Varios otros estudios, también han encontrado que la implementación de PrEP entre HSH en los Estados Unidos se vuelve aún más rentables cuando se dirigen a las personas con mayor riesgo de infección por el VIH, basando también la rentabilidad del uso del PrEP con relación a los costos de los medicamentos asociados. Estos análisis no están exentos de limitaciones. El modelo no tiene en cuenta la posibilidad de que con su uso se facilite la aparición de resistencia a los medicamentos entre quienes inician la terapia durante la infección aguda por VIH o aquellos que adquieren la infección por VIH a causa de concentraciones medicamentosas subterapéuticas. Goedel et al, 2019.

Un estudio anterior encontró que la aparición de resistencia a los medicamentos debido a la PrEP en gran medida no afecta la rentabilidad, Además, el modelo no tiene en cuenta ITS cocirculantes. Como tal, la probabilidad de que un individuo transmita o adquiera el VIH puede ser subestimado, ya que las probabilidades suelen ser mayores de que las personas se presenten con una enfermedad de transmisión sexual bacteriana. Goedel et al, 2019.

Pretorius C et al 2020, realizó un nuevo enfoque de modelado matemático que empleó para estimar el impacto, la utilización y la costo-efectividad de los tratamientos orales. Los escenarios de implementación del medicamento contemplaron 13 países en diferentes etapas en la utilización del fármaco: Esuatini, Etiopía, Haití, Kenia, Lesotho, Malawi, Mozambique,

Namibia, Nigeria, Tanzania, Uganda, Zambia y Zimbabwe. Estos países del África subsahariana y el Caribe fueron seleccionados debido a que tienen un nivel relativamente alto de impacto por el VIH, que se encuentran en etapas de desarrollo de políticas o en vías de implementación de la prevención. No había tenido un modelo extenso para PrEP, y fueron priorizados al tratarse de países contemplados con estrategias a largo plazo para lograr el control de la epidemia a través de ONUSIDA. Una meta que sugiere una urgencia evidente debido a que estos conforman un 34 % del total de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Gráfico 1.



Pretorius C, Schnure M, Dent J, Glaubius R, Mahiane1 G, Hamilton M, Reidy M, Matse S, Njeuhmeli E, Castor D, Kripke K. (2020). Modelling impact and cost-effectiveness of oral pre-exposure prophylaxis in 13 low-resource countries. *Journal of the International AIDS*.

El gráfico número 1 ejemplifica los diferentes escenarios que estos contemplaron como parte de que todo cambiaría el impacto y la rentabilidad de la implementación de la PrEP oral en el escenario de implementación 4, como población objeto, principalmente siendo estas mujeres sexoservidoras, parejas serodiscordantes y mujeres en edad joven de todas las regiones. Los dos primeros escenarios asumían 90 % de cobertura de circuncisión masculina entre hombres de 10 a 29 años y que cumplen los objetivos al utilizar terapia antirretroviral ampliamente en aquellos infectados para evitar la propagación entre el año 2020 o 2030.

Un tercer escenario asume circuncisión y terapia antirretroviral. La cobertura se mantiene, aunque con los niveles semejantes a los de 2017. El gráfico 1 extraído de su trabajo sirve para ilustrar como la terapia preventiva es mucho más rentable y evita más infecciones por el VIH en comparación a la terapia antirretroviral y la circuncisión masculina médica voluntaria en caso de que estas no alcanzaran sus objetivos como lo planificado. Pretorius C et al 2020,

Tabla 12

Risk group	Oral PrEP Unit Cost	Cost per HIV infection averted
SDCs	\$293	\$3,983
FSWs	\$195	\$9,116
AGYW	\$293	\$21,803

Costs are shown in 2017 USD.

Pretorius C, Schnure M, Dent J, Glaubius R, Mahiane1 G, Hamilton M, Reidy M, Matse S, Njeuhmeli E, Castor D, Kripke K. (2020). Modelling impact and cost-effectiveness of oral pre-exposure prophylaxis in 13 low-resource countries. *Journal of the International AIDS*.

Este conjunto de análisis se basa en modelos anteriores de estudios con respecto a la medicación oral. Varios estudios han demostrado que la vía oral solo es efectiva cuando se proporciona a personas con alto riesgo de contraer el virus. Otros han clasificado PrEP rentable en el contexto de utilización de otro tipo de intervenciones a nivel país en la lucha contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La tabla 16 consigue resumir la disminución eventual del costo en relación con el costo de la prevención. Pretorius C et al 2020,

El trabajo de Leech et al.2020, recomienda para las parejas con el mismo o diferente estatus de VIH y que están tratando de concebir, la terapia antirretroviral sola para la pareja infectada es una opción de prevención suficiente. Otro método valorable e igual de útil incluye la medicación diaria de tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina (TDF/ FTC) para la profilaxis del VIH previa a la exposición para la pareja no infectada.

Estas recomendaciones también aconsejan la consideración de la reproducción asistida para parejas compuestas por una mujer no infectada por el VIH y su pareja, un masculino infectado por el VIH. Antes de la PrEP, las parejas en esta posición no tenían muchas opciones para una concepción más segura además de lavado de esperma con inseminación intrauterina o la fertilización in vitro. Leech et al 2020.

Las diversas estrategias que limitan las relaciones sexuales sin protección al período de ovulación proporcionan mejores resultados a un menor costo por QALY, ganado en comparación con las estrategias que no limitan relaciones sexuales sin protección. PrEP con relaciones sexuales sin protección limitadas impidió dos y 0,04 infecciones infantiles por VIH por cada 10 000 mujeres tratadas en comparación con TARV. Solo tuvo un costo incrementado descontado de \$1,159 por persona. Como resultado, cuando el hombre era consistente en la terapia de supresión, PrEP no era económicamente atractiva en comparación con la terapia antirretroviral sola.

En comparación con TARV solo, se documentó que la PrEP era rentable y potencialmente ahorradora de costos en escenarios en los que la probabilidad de supresión del VIH en la pareja masculina era baja y se asumieron precios genéricos de PrEP. De hecho, la PrEP fue un método favorable incluso a un precio más alto que el genérico cuando no existe supresión de la viral de la pareja seropositiva. Como la adherencia a la terapia antirretroviral disminuyó, el valor de PrEP aumentó. Incluso cuando la pareja masculina era virológicamente suprimida, el 75 % de las veces, la PrEP fue rentable en comparación con TARV (\$50 600/ QALY) al precio genérico estimado de \$200/mes y ahorro de costos por debajo de este precio. Leech et al.2020

Discusión sobre costo efectividad

A nivel mundial se efectuaron todo tipo de estudios que trataban de poner en contexto la viabilidad económica de la terapia, en cómo es capaz de rendir frutos a raíz de su efecto protector “per se” que llevase a una disminución en los gastos incurridos en los que puede traer como consecuencia una infección por VIH, que a gran escala suele ser mayor que con medidas preventivas.

Un gran común denominador que es mencionado en el trabajo de Eakle et al es la comparativa con respecto a los diferentes sistemas de salud presentes a nivel mundial y el cómo este repercute en la incorporación de mecanismos preventivos que son la clave para la medicina actual. Su trabajo se enfoca en la observación y proyecciones matemáticas con respecto al efecto que tendría una adecuada implementación del PrEP en el contexto de países bajo cuyo nivel de incidencia de infección aguda es alta, así como el costo que estos podrían tener.

Uno de los resultados principales de su estudio fue que en Kenia se fue coordinando la implementación en proyectos a plazo de 5 años por poco más de \$328 millones, y una financiación brecha de alrededor de \$314 millones. El costo del medicamento en Estados Unidos para ese punto era de \$1700 dólares al año y en Europa de €500 y €850 euros.

Un distintivo evidente es la proporción de ingresos por país y la asequibilidad de su población para poder acceder a la droga.

Goedel et al, en el año 2019, también implementó un método matemático en el que se realizaban proyecciones con los individuos en una clínica en Rhode Island, las que se enfocaban en analizar las proyecciones a futuro con la implementación de PrEP e inclusive incluir aún más en dicho grupo de población para así poder asegurar que en el futuro las reducciones de infecciones se vieran realmente reflejadas y a su vez con un costo accesible para que pudiese abarcar a tanta población como fuera posible.

En ausencia de la terapia preventiva se estimaba un promedio de 830 nuevas infecciones por VIH durante diez años. Con la cobertura del 15 % se conseguía una disminución de \$73 mil millones en ahorros en atención del VIH, pero un incremento de \$305 mil millones en costos relacionados con la salud. El ampliar la cobertura al 25 % de la población el número de nuevas infecciones por el VIH en un 41,1 %, con un ahorro de un total de \$235,358 al año.

Existen aún discrepancias de todo tipo sobre el miedo a la diversa gama de reacciones adversas que se pueden presentar tanto como el alza en la cantidad de enfermedades de transmisión sexual de tipo bacteriana que son también una gran parte de lo que puede suceder como un efecto directo de la ocurrencia en eventuales prácticas de riesgo. Aunque en general la disminución de los costes se ve reflejada gracias a la implementación del PrEP.

Pretorius et al en 2020, estableció una aproximación meramente matemática de la situación de 13 países denominados como pobres a nivel mundial y el costo de la implementación de la terapia en el contexto de un pueblo tan azotado a causa del virus de la inmunodeficiencia humana adquirida. El estudio fue realizado en los Estados Unidos, tomando información acerca de las diferentes propuestas con respecto a la salud “per se”.

La grafica 1 es capaz de ejemplificar a la perfección, y en ese contexto, el trabajo amplio de las consideraciones que se tuvieron. Se plantearon entonces cuatro escenarios diferentes. El principal, que era el 4, contemplaba a mujeres en alto riesgo de contagio y ante los cual se beneficiarían de su uso. Los resultados en la aproximación fueron mucho más gratificantes a favor del empleo de PreP que consiguió mayores niveles registrados de disminución de la propagación de la enfermedad en mujeres sexoservidoras, mujeres jóvenes y parejas serodiscordantes.

La tabla 12 resume además la disminución global que puede otorgar la utilización del medicamento en cuanto al contexto económico. La dosificación para parejas serodiscordantes tiene un costo de unidad de \$293, pero con un ahorro por prevención de infección por el VIH de \$3983. Siguiendo el mismo patrón, las mujeres trabajadoras del sexo tienen un costo de \$195 con reducción de \$91,16 en tratamientos para personas infectadas y la prevención a nivel de mujeres jóvenes tiene un costo de \$293 con reducción al año de \$21.803 por paciente infectado.

Leech et al evalúa la población serodiscordante con deseos de concebir una familia, con interrogantes que son bastante comunes para este tipo de población los cuales también desean una disminución del riesgo en el caso de que su pareja sea serodiscordante y el consumir un producto que no tenga posibilidad alguna de infectarse por transmisión vertical del retrovirus. En sus descubrimientos principales se menciona que es una opción muy inocua, sin riesgo de teratogenicidad.

El coste en su totalidad fue de \$1159 por persona, mientras que se vio una evidente reducción de \$50 600. En cuanto a este tipo de población debido a la heterogeneidad que presentaban, tanto como las opciones de tratamiento, conceptualizando sin embargo a esos que tienen ahorros más limitados y con arduos deseos de poder concebir es una opción más que viable para evitar así la contaminación cruzada. Ya con la demostración de que la prevención implica un pilar angular para la disminución de los costos y accesibilidad al mismo.

Efectividad del PreP

Diferentes ensayos clínicos han puesto a prueba la efectividad del tratamiento preexposición. Desde los 12 años se han efectuado diversos tipos de análisis en personas serodiscordantes para así determinar parámetros de riesgo que fueran modificables, conductas asociadas a mayor probabilidad de contagio tanto como las bondades varias del medicamento y su tasa de éxito.

Diversos estudios científicos serán abordados a continuación, siempre con el afán de encontrar la proporción que permita demostrar que, en efecto, en un escenario de serodiscordancia el factor protector del medicamento va a ser capaz de poder brindar adecuadamente su protección y así poder disminuir el proceso de contagio, una ardua labor que lleva ya un par de años en su realización y que continúa siendo una lucha del día a día.

Tabla 13

Study (r ²)	Subjects	Drug	Efficacy (CI95)
iPrEx	MSM and TGW	FTC/TDF	44% (15, 63)
FEM-PrEP	Women	FTC/TVD	6% (-52, 41)
TDF2	HTX women	FTC/TVD	49% (-22, 81)
TDF2	HTX men	FTC/TVD	80% (25, 97)
Partners	HTX women	TDF	63% (20, 83)
Partners	HTX men	TDF	71% (37, 87)
Partners	HTX women	FTC/TVD	66% (28, 84)
Partners	HTX men	FTC/TVD	84% (54, 94)
Voice	HTX women	TDF	-49% (-129, 3)
Voice	HTX women	FTC/TVD	-4,4% (-149, -27)
Bangkok	PDA's	TDF	49% (9, 72)
Proud	MSM	FTC/TDF	86% (64, 96)
Ipergay	MSM and TGW	FTC/TDF	86% (40, 98)

Fuente: Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainties. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017.

Uno de los primeros estudios que fueron publicados con resultados con respecto al fármaco fue el iPrEx, publicado en el año 2013. Se consideraron como parte del proyecto a 2499 sujetos HSH que eran VIH negativos o mujeres transgénero que mantuvieran relaciones sexuales con hombres. Fueron asignados aleatoriamente para recibir una combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato (FTC/TDF) o placebo una vez al día. Los principales hallazgos indican que después de un año de seguimiento, 36 personas en el grupo FTC-TDF se habían infectado por el VIH, frente a 64 en el grupo placebo, con una tasa de reducción del 44 % de nuevas infecciones. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017.

El ensayo clínico Partners, en Uganda, contempla también a parejas serodiscordantes. En esta se incluyó a 4.757 parejas heterosexuales serodiscordantes, distribuidos en grupos de la siguiente forma: TDF solo, FTC/TDF en combinación o placebo. Los principales resultados a lo largo de los 23 meses de seguimiento, resaltan 82 infecciones por VIH de nuevo, 17 en el que se brindó solo TDF, 13 en el que se utilizó terapia combinada FTC/TDF y 52 en el grupo placebo. Por lo tanto, el uso de TDF ofreció una protección del 67 % en comparación con el de placebo, y hubo una protección del 75 % para el FTC/TDF. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017.

Se han recopilado también datos de estudios realizados en Europa. Entre los más representativos resalta el estudio PROUD. Este contó con la presencia de 544 personas HSH asignados al azar para recibir FTC/TDF dividido en dos grupos, uno inmediato y otro tardío.

A los participantes se les brindaron capacitaciones que incluían los riesgos que podrían venir con la utilización de únicamente el tratamiento en ausencia de algún tipo de método de barrera coadyuvante. El estudio fue interrumpido por el Comité de Seguridad, cuando se confirmó que aquellas personas con un retraso en el inicio del tratamiento tenían un mayor riesgo de infección de VIH que los que recibieron el tratamiento inmediato. Hubo 3 contagios en el grupo de tratamiento inmediato, frente a 20 en el grupo tardío, y con una reducción del 86 % en la tasa de infección. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017.

El otro estudio de relevancia a nivel europeo y que comprendió también el continente americano, es el IPERGAY, realizado en Francia y Canadá, que incluía como población de muestra a 400 hombres homosexuales y mujeres transgénero (TGW) no infectadas por VIH y alto riesgo de infección. Fueron divididos en dos grupos, uno que recibía el tratamiento y el otro que se basó en recibir placebo. La medicación fue distribuida de la siguiente forma: de 2 tabletas FTC/TDF entre las 2 y 24 horas antes de tener una relación sexual, seguido de 1 tableta a las 24 horas, y otro comprimido a las 48 horas de dicha relación. En el caso de que continuaban teniendo relaciones sexuales, continuaban recibiendo 1 tableta diaria hasta 48 horas después de la última relación sexual. Al igual que en el IPROUD, se les brindó información y métodos de barrera, viéndose un alza en la tasa de infecciones de enfermedades de relación sexual. El Comité de Seguridad interrumpió este estudio 9 meses después de su inicio, porque hubo 2 infecciones por el VIH durante el seguimiento en el grupo de FTC/ TDF y 14 en el grupo de placebo, demostrando así una eficacia de la profilaxis del 86 %. Sánchez M, Vivancos MJ, Guillén S. 2017.

Adicionalmente al estudio Partners, efectuado en el año 2019, existieron otros realizados en población heterosexual entre ellos se incluye el TDF2, VOICE y FEM-PrEP, los que lamentablemente, para ese punto han detallado en contexto, tuvo una eficacia menor que los realizados en población que evaluaban a la ya denominada de riesgo, o los hsh, debiéndose esta diferencia a diversos elementos. En el estudio TDF2, la eficacia protectora de la combinación TDF/FTC contra el placebo fue del 62,2 % sin observarse diferencias demostrativas en descenso de la tasa de infección entre los dos sexos. Sin embargo, la tasa de abandono de este ensayo fue de aproximadamente el 33 % en ambas vertientes, motivo por el cual el estudio se cerró de forma anticipada, siendo esto una importante limitación para la interpretación de los resultados. Por su parte, los estudios VOICE y FEM-PrEP no han conseguido demostrar una clara eficacia de la PrEP.

El estudio VOICE fue aleatorio con 3.019 mujeres africanas en recibir TDF/FTC oral, TDF en monoterapia oral, o placebo. La incidencia de VIH por año fue del 6 %, el 4,3 % y el 4,2 %, respectivamente (17). EL FEM-PrEP también hizo un estudio aleatorio a 2.129 mujeres africanas a recibir TDF/FTC oral diario versus placebo y la incidencia observada fue del 4,7 % y el 4,8 %, respectivamente. Sin embargo, los niveles protectores del medicamento se consiguieron solamente en entre un 28 % y un 37 % de las pacientes.

Tabla 14

Table 1. Sexually transmitted diseases (STDs) in PrEP candidates

STDs	In past medical history	baseline testing
gonorrhoea	16	9
syphilis	12	2
HB	5	0
gonorrhoea + syphilis	5	0
gonorrhoea + chlamydia	4	1
chlamydia	2	6
gonorrhoea + HB	1	0
chlamydia + HB	1	0
chlamydia + syphilis	1	1
HIV	0	2
total of candidates with STDs	47	21

STDs – sexually transmitted diseases; HB – hepatitis B; HIV – human immunodeficiency virus
PrEP candidates (99)

Fuente: Bartovská Z, Zlámál M, Janská P, Holub M. (2018). Pre-exposure prophylaxis, a new approach for HIV prevention: experience from the HIV.

Un total de 99 candidatos a la PrEP fueron examinados entre el 1 de octubre de 2017 y 31 de marzo de 2018 en el Departamento de Enfermedades Infecciosas, en la principal facultad de medicina del Hospital Universitario Charles y el universitario militar de Praga. Algunos fueron referidos de un centro de atención social no gubernamental. Todos los candidatos tenían entre 20 y 61 años (promedio de 34 años) e incluyó 98 HSH y una mujer, con entrevistas serias que tenían como intención el descartar la posibilidad de riesgo de infección por VIH o tener alguna otra ETS. PrEP fue prescrita a todos los casi 100 candidatos en el transcurso de los

primeros 18 meses desde el lanzamiento de la PrEP en la República Checa en una dosis única al día.

Durante el período de seguimiento, ninguno de los implicados se encontró recién infectado con el VIH, y sin efectos secundarios de la medicación suministrada, lo que destaca la eficacia y seguridad del tratamiento. Los hallazgos primordiales que los autores sugieren han demostrado su eficacia, indica buena tolerancia y sugiere que la PrEP está jugando un papel en la disminución de la incidencia del VIH. Bartovská Z, Zlámál M, Janská P, Holub M. 2018.

Franks et al, basó su trabajo en otro de los grandes estudios encargados de demostrar la efectividad del medicamento preexposición: el HPTN 067/ADAPT Este estudio brinda cobertura evaluando eventos de relación sexual de riesgo, administrando la dosis de la siguiente forma: tomando una dosis presexo dentro de los 4 días previos al sexo y tomando una dosis posterior a la relación sexual dentro de las 24 horas posteriores a esta, el número de tabletas de PrEP requeridas para la cobertura y los efectos secundarios. Incluyó principalmente a HSH y mujeres transgénero (TGW) sin VIH, de Harlem, Nueva York y Bangkok, Tailandia. En específico, la revisión de los autores se centra en la realizada en Estados Unidos. Se incluyeron 179 personas administrando previamente el medicamento durante 24 semanas y posteriormente completaron 3 meses del estudio, utilizándolo con el régimen previamente descrito de la mano con protección de barrera. Los resultados principales son congruentes con los descritos en otros estudios, siendo de un 86 % de protección en el contexto de este estudio.

Grinsztejn et al 2018 realizó un estudio aleatorio sobre PrEP en Brasil, tomando como base a un grupo de 450 participantes con hombres homosexuales y mujeres transgénero, los cuales iniciaron PrEP durante un plazo de 48 semanas, llegando al final de todo el ensayo clínico únicamente 375 (83 %) abordados todos en tres centros de referencia para la prevención y atención del VIH en Río de Janeiro (Fundación Oswaldo Cruz), y São Paulo (Universidad de São Paulo y Centro de Referencia de tratamiento de ETS y VIH). Estos fueron revisados además en las semanas 4, 12, 24, 36 y 48 para que se despachará más dosis de PrEP, evaluación clínica, controles con exámenes de laboratorio tanto como con pruebas seriadas de VIH. A lo largo del estudio se detectaron únicamente dos individuos seroconvertidos durante el seguimiento (uno identificado en la semana 24 y otro en la semana 36) el 98 % alcanzó una protección adecuada.

Discusión sobre la efectividad del tratamiento

Múltiples medicamentos han sido puestos a prueba desde el inicio de la pandemia por VIH. Las últimas generaciones de estos han demostrado efectividad e inocuidad con respecto a esos primeros desarrollados en los años 80. Actualmente la estrategia de la UNAIDS u ONUSIDA radica en un pilar primordial de la medicina el cual sería la prevención. En correlación con ello se empezaron a implementar diversos estudios que también plantearan esa vertiente, poniendo a prueba el PrEP.

Sánchez, Vivancos y Guillen en 2017, en su trabajo recopilatorio realizaron un cuadro comparativo que resume los primeros estudios realizados a nivel mundial que buscaban comprobar que el tenofovir y la emtricitabina conseguían efectuar ese efecto deseado de salvaguardar de nuevas infecciones por VIH. Se tomaron en cuenta aquellas que se realizaron en el continente americano o europeo.

El primero en ser evaluado es el iPrex, contando con una muestra muy significativa de 2499 personas, tomando en cuenta la población de riesgo, siendo hombres que mantienen relaciones con hombres y mujeres transgénero. Se les dividió en dos grandes grupos a los que se les distribuyó el placebo tanto como otro que recibía emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. Se demostró así una reducción del 44% en nuevas infecciones, aunque tomando en cuenta la muestra poblacional es una muestra significativa con la que se puede asegurar que el medicamento demostró su efectividad en cuanto a la reducción del riesgo de infección.

Partners, también referenciado en el trabajo de Sánchez et al, fue el primer estudio que se basó en parejas serodiscordantes, incluyendo a población sudafricana, siendo uno de los pioneros en abordar además a parejas heterosexuales serodiscordantes. Siguiendo el mismo patrón se dividieron a los inscritos en el programa a dos grupos diferentes en el que uno tomaba el medicamento PrEP y el otro un placebo. La reducción de un 75 % resultante en una población diversa a la usualmente contemplada en estos tipos de ensayos clínicos, parejas heterosexuales, siendo esto una de las principales variantes llamativas de la investigación.

En Europa hubo varios estudios que también pusieron a prueba la efectividad del medicamento. PROUD contó con 544 personas que incluyó a las denominadas con factores de riesgo de contagio por el virus. Fueron separados en dos grupos, uno que iniciaba el tratamiento de forma inmediata y otro tardío. El comité de infecciones canceló el progreso de la investigación debido al alza en la incidencia de casos nuevos, con un notable resultado de protección del 86 %.

Similar a esto, el IPERGAY, fue también efectuado en territorio europeo, radicando su diferencia en la muestra de la población un tanto menor, contando con un total de 400 personas, con un esquema un tanto más particular y segmentado que el que se planteaba en otros estudios. Desafortunadamente debido a las mismas razones que PROUD tuvo que ser cancelado, pero los precedentes que decantaban la balanza a favor del tratamiento preexposición eran claros, con un 86% de certeza de seguridad a la hora de evitar el contagio.

A raíz de la aprobación de la FDA en el año 2013 diversos estudios fueron publicados a lo largo de los años, con muestras no tan significativas pero que en sí mismas coinciden en dilucidar y reafirmar la teoría del adecuado funcionamiento de tenofovir y emtricitamiba.

Bartovská Z, Zlámal M, Janská P, Holub tuvieron a su cargo uno de los estudios a menor escala en Praga, en dos centros de salud los cuales reclutaron a 100 personas, en su mayoría hombres que tienen sexo con hombres y una mujer. Se realizaron pruebas para determinar básicamente quien hubiera contraído enfermedades de transmisión sexual. Véase la tabla 5. 47. Los inscritos en el proyecto tenían en su historial médico algún tipo de enfermedad de transmisión sexual, siendo las dos más representativas gonorrea y sífilis.

Setenta y uno de los sujetos estudiados decidieron adoptar un régimen diario del medicamento, y 10 usaron PrEP a libre demanda, sin un esquema predeterminado. Durante el seguimiento ninguno de los estudiados resultó con un diagnóstico positivo por VIH, con el adicional de no presentar ningún tipo de efectos secundarios con relación a las drogas utilizadas. Del total de la muestra, 16 candidatos optaron por posponer el uso de PrEP debido al tratamiento de ETS. Nuevamente otorgando un punto a favor en cuanto al ámbito preventivo.

Otro de los prospectos analizados fue el ensayo clínico realizado por Grinsztejn et al en el año 2019, los cuales reclutaron a personas en Brasil, distribuyendo la población en tres diversos centros de salud localizados en Río de Janeiro y Sao Paulo, se realizaron chequeos seguidos en los que a los participantes se les medían las concentraciones del medicamento en sangre, una de las variables más importantes del trabajo el cual lo basaron en concentración óptima para alcanzar así la protección propuesta por los académicos en las diversas guías.

Tabla 15. Concentraciones del medicamento.

Concentration of TPV-DP at week 4, doses per week			
<4	17	50.8%	1 (ref)
≥4	88	81.7%	4.43 (1.66-11.80)

Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira R, Kallas E, Madruga J, Goulart S, Leite I, Freitas L, Martins L, Torres T, Vasconcelos R, De Boni R, Anderson, Liu A, Luz Paula, Veloso V. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. (2018).

Como se ilustra en la tabla anterior, la dosificación y certeza terapéutica fueron medidas con pruebas de laboratorio, en concreto la concentración a nivel sanguíneo del medicamento. Aunque reportan que al final del proyecto de las 450 personas, solo 375 se comprometieron a continuar con los chequeos. Según los reportes en la cuarta semana un total de 88 participantes pudieron alcanzar una concentración protectora como un total de más de 4 dosis semanales del medicamento, el cual lo alcanzaron un 81.7 %. Es un resultado bastante similar al de sus contrapartes a nivel mundial.

El HPTN 067/ADAPT abrió una nueva perspectiva hacia una población en mayor necesidad que la usualmente referenciada por sus congéneres. Harlem, en Nueva York, como una valiosa adición a sus estrategias existentes de prevención del VIH, que se basaban en parte en su capacidad para discernir riesgo en sus parejas y ajustar su comportamiento en consecuencia. Los participantes frecuentemente puntualizaron una mayor conciencia de prevención mientras se mantiene PrEP y adopta medidas de protección adicionales. Comportamientos, tal vez en parte debido a la consejería regular y pruebas de VIH que recibieron como parte de la participación en el estudio.

Al mismo tiempo, debido a la falsa sensación de protección comentaron la creciente necesidad por participar en un aumento de disposición a participar en encuentros sexuales que podrían considerarse como riesgo de infectarse con el VIH. Semejante a ello se observó una reducción en el uso de condones entre algunos pacientes de PrEP que han sido observados en entornos de práctica clínica. Una experiencia de hallazgos y corrección, estrategia de aprendizaje que sigue patrones evidenciados en otro tipo de estudios cualitativos de PrEP.

Según la bibliografía revisada, se puede afirmar entonces que efectivamente el tratamiento cumple con su labor protectora. Tanto a gran escala como en grupos mucho más reducidos,

diversos factores que serán evaluados más adelante en el trabajo resumen además factores que puedan incidir en este factor protector.

Eficacia en parejas serodiscordantes

Diversos trabajos pusieron a prueba el PrEP en un contexto de parejas serodiscordantes. Diferencias fehacientes existen entre los objetivos de personas homosexuales y de personas heterosexuales pero la finalidad sigue siendo el recurso de seguridad que exhibe su utilización. En cuanto a la información recabada con respecto a parejas heterosexuales, la gran mayoría de los datos recaudados se delimitan en el contexto de una satisfactoria intransmisibilidad aunada al deseo de una procreación en la cual el producto no resulte afectado por posibles efectos adversos de la droga o eventualmente una infección por el virus. En el contexto homosexual el objetivo primordial es el de evitar infección.

AMPrEP es un estudio demostrativo cuyo principal objetivo era el de probar la incidencia del VIH, las ITS bacterianas y el comportamiento sexual entre usuarios de PrEP en la clínica de ITS del Servicio de Salud Pública de Ámsterdam (Países Bajos). Entre la muestra poblacional se designaban como elegibles a aquellos adultos mayores de 18 años, cuyo estatus de VIH fueran negativos, que tuvieran sexo con hombres (HSH) y personas transgénero en las que se documentara uno o más de los siguientes aspectos: tener en los últimos 6 meses sexo anal sin condón con parejas ocasionales, al menos una ITS bacteriana, uso de profilaxis posterior a la exposición después de un incidente de riesgo sexual o una pareja sexual VIH positiva con carga viral detectable en sus pruebas de laboratorio. Hoornenborg et al (2019).

Tabla 16

	Year 1			Year 2			Overall		
	HIV infections, n	Person-years of follow-up	Incidence rate per 100 person-years (95%CI)	HIV infections, n	Person-years of follow-up	Incidence rate per 100 person-years (95%CI)	HIV infections, n	Person-years of follow-up	Incidence rate per 100 person-years (95% CI)
Overall	2	357.1	0.56 (0.14-2.24)	0	316.3	0 (0-1.17)	2	673.4	0.30 (0.07-1.19)
Daily PrEP	2	263.9	0.76 (0.19-3.03)	0	233.1	0 (0-1.58)	2	496.9	0.40 (0.10-1.61)
Event-driven PrEP	0	93.2	0 (0-3.96)	0	83.3	0 (0-4.43)	0	176.5	0 (0-2.09)

PrEP=pre-exposure prophylaxis.

Table 1: HIV incidence by PrEP regimen

Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh R, Matser A, Schim van der Loeff M, Boyd A, Van Duijnhoven Y, Bruisten S, Oostvogel P, Davidovich U, Hogewoning A, Prins M, De Vries H. (2019). Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPrEP: 2 year results from a demonstration study.

De los 367 incluidos en el análisis inicial, 365 participantes eran HSH y dos participantes eran mujeres transgénero. Se les distribuyó de la siguiente manera, según la preferencia que estos

tuviesen acorde al esquema de toma del medicamento: 269 (73 %) eligieron diariamente PrEP y 98 (27 %) participantes eligieron PrEP posteriormente a algún evento (consumar relaciones sexuales sin protección). Otros 260 participantes continuaron su etapa inicial régimen de PrEP, 69 cambiaron de régimen una vez y 38 cambiaron más de una vez. Entre los descubrimientos más representativos destacan dos personas en el grupo de una dosis diaria que resultaron ser seropositivas a un año de haber iniciado el tratamiento preventivo. Las características, sin embargo, orientan a un comportamiento de poca adherencia. Uno de los contagiados dejó el fármaco varios meses del diagnóstico agudo de infección por VIH, mientras que el segundo individuo fue consistentemente tomando PrEP diariamente. Se reconoce así un patrón de protección basado en la adherencia al tratamiento. Hoornenborg et al (2019).

PrEP ha demostrado ser una opción eficaz para prevenir la transmisión del VIH. En diversos estudios se informó una reducción del 99 % en el riesgo de infección por VIH cuando se tomó en un régimen de tratamiento PrEP los 7 días de la semana. Un subestudio dentro del estudio Partners PrEP analizó la adherencia a la profilaxis antirretroviral en la población africana que estaba siendo estudiada, evaluando la respuesta protectora contra el VIH en parejas serodiscordantes, descubriendo que la validez de PrEP fue del 100 % entre los usuarios de PrEP altamente adherentes. Sun et al, 2020.

Los mecanismos naturales de reproducción se están convirtiendo en una opción viable para algunas parejas VIH-serodiscordantes con limitado acceso a otro tipo de recursos como lo serían las tecnologías reproductivas asistida, que entre ellas resaltan la fecundación in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides con espermatozoides debido a su alto costo al cual no muchos tienen acceso o simplemente debido a la incapacidad de contemplar a personas seropositivas dentro del esquema. Sun et al, 2020.

Las relaciones sexuales sin preservativo limitadas a periodos de fertilidad, íntimamente asociadas con la utilización del PrEP de manera adherente, coherente y responsable ha probado ser segura y efectiva. Respaldado este fundamento por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos como una opción más que viable en el contexto de parejas serodiscordantes que sientan deseos de procrear. Sin embargo, existe la posibilidad de que algunas parejas pueden no elegir la PrEP por razones meramente relacionadas con los costos o su evidente preocupación por la inocuidad de la TDF/FTC, así como los efectos secundarios que pudiesen tener. El estudio analizó el uso del medicamento durante el proceso de la concepción en parejas serodiscordantes (donde mayoritariamente el hombre era el portador del

virus y la mujer sana) que añadido a esto, a la persona por lo general se le controlaban los niveles de carga viral. Los principales resultados mostraron que no se identificaron casos de seroconversión en ambos grupos contemplados en el estudio, tanto en los que utilizaron el medicamento como los que no. Sun et al, 2020.

El trabajo de Leech et al 2019 se dio en el intervalo entre julio de 2014 y mayo de 2016, en el que se inscribieron 25 mujeres seronegativas y 24 hombres seropositivos con deseos de concebir, comprendiendo cuatro centros médicos académicos urbanos en Boston, Massachusetts, Baltimore, Maryland, Filadelfia, Pensilvania, Chicago e Illinois. Dos de las clínicas estaban incluidas dentro de la clínica de ETS (Boston y Filadelfia) y dos contempladas en las de obstetricia y ginecología (Baltimore y Chicago). El requisito para ingresar en el estudio era ser personas heterosexuales, en su mayoría mujeres, con estatus seronegativo que conviviesen con su pareja, por lo general, hombres que viviesen con el virus del VIH y seleccionar la terapia profilaxis preexposición como método de concepción más segura. Asimismo, que la pareja de la mujer en estudio se involucrara y tuviese un control estricto de su carga viral y que estuviese menor a <100 copias/mL durante el período de estudio.

Los proveedores plantearon la estrategia de adoptar un régimen de tenofovir/emtricitabina al menos 30 días antes del coito sin condón programado durante fertilidad máxima y se recomienda que las pacientes continúen con la ingesta durante un mínimo de 28 días después de la última exposición sexual. Al iniciar la exploración de los participantes se realizó un cuadro de infecciones transmitidas de forma sexual, incluida la sífilis, la hepatitis B y C, gonorrea y clamidia. También se contemplaron patologías que afectan mayoritariamente al sector femenino como tricomonas. y vaginosis bacteriana al inicio del estudio. Inicialmente la población femenina fue probada por VIH cada 3 meses durante el período de estudio, y 6 y 16 semanas después de la última exposición sexual sin protección. A la muestra masculina infectada se le realizó una revisión del historial clínico, con recuento de CD4/IL y copias de ARN del VIH al inicio y cada 3 meses durante el período de estudio. Leech A et al 2019.

Los proveedores consideraron la continuación de la PrEP durante el embarazo de forma individual. Se hizo un seguimiento de la adherencia mensual a la PrEP de las participantes femeninas y efectos secundarios. Realizaban además controles a nivel sanguíneo de la concentración plasmática de tenofovir-difosfato/ emtricitabina.

Los principales resultados recaudados en las observaciones fueron de <350 fmol/ en < 2 dosis/semana; 350–699 fmol/, 2–3 dosis/semana; y >700 fmol/ 4 dosis/semana, en promedio. La correlación entre niveles de fármaco y la adherencia se basa en datos previos. Leech A et al 2019.

La coincidencia entre los hallazgos en base a la adherencia del PrEP entre mujeres, en general es mixta. Específicamente en este estudio se observó una alta adherencia en las mujeres que buscan la concepción. Estos hallazgos se alinean con otros estudios que han evaluado adherencia entre las mujeres que buscan la concepción en escenarios africanos, ya previamente mencionados como el estudio Partners y el FemPrep, haciendo la salvedad de que en concreto no hubo ningún tipo de infección en el grupo estudiado. Leech A et al 2019.

Discusión sobre la efectividad en parejas serodiscordantes

En el contexto de parejas serodiscordantes muchos de los hallazgos se realizaron en los primeros ensayos clínicos que abordaron no únicamente con este tipo de población. Las empleadas en esta revisión tienen una aproximación directa a la problemática vivida por estos individuos, tanto el riesgo de seroconversión como en el contexto de parejas heterosexuales el deseo a poder procrear sin tener riesgos de teratogenicidad o infección.

La tabla 16, extraída del ensayo clínico de Hoornenborg E et al, ejemplifica a la perfección la realidad vivida en la población de hsh. La adherencia al tratamiento continúa siendo un factor importante mencionado en todos los trabajos revisados. Consecuente con la población en estudio que fue puesta a prueba por dos años, con regímenes de tratamiento distinto y el libre albedrío de poder cambiar entre los ya predispuestos. Los dos casos de seroconversión que se reportaron están íntimamente relacionados con el abandono al tratamiento, cada caso con su debido tiempo de cese de ingesta de la droga. Por lo cual se puede afirmar el efecto protector.

Los otros dos trabajos dan una aproximación verídica a la realidad vivida por las parejas serodiscordantes con deseos de procrear. Aunque una variante que se menciona en ambos, es la falta de estudios comparativos que estuvieran alejados en la región africana, que lamentablemente se ha visto muy afectada porque es la región con más reportes sobre el tema. Muchas mujeres de diversas localidades conviven con parejas seropositivas.

En el ámbito estadounidense, Sun et al contempló en su observación clínica a 246 parejas VIH serodiscordantes (hombre positivo, mujer negativa). Del total, 104 mujeres seronegativas fueron atendidas con PrEP. Las restantes 142 mujeres seronegativas decidieron tratar de concebir sin ningún tipo de protección de por medio. En este grupo no hubo ningún dato de seroconversión. Los datos a resaltar se enfocan meramente en el factor protector de la profilaxis aunada al seguimiento sobre el estado de infección de la pareja, la supresión de la expresión viral y el apego al tratamiento tanto en la persona infectada como en la que no lo fue.

El trabajo de Leech et al 2019, resulta contrastante con los vistos previamente. Aunque la muestra fuera mucho más pequeña, de tan solo 50 personas, también se consiguieron datos satisfactorios. El régimen estricto con los controles óptimos y el sondeo con respecto a otras posibles enfermedades de transmisión sexual también fueron suficientes para evitar el contagio, resultando en embarazos sin rastro alguno de infección aguda por el virus de inmunodeficiencia humana.

Nuevamente, en otro contexto diferente, la profilaxis preexposición es capaz de demostrar que su factor protector es real. Realizando una analogía a la terapia anticonceptiva, el apego al tratamiento tanto como la responsabilidad del consumidor, contribuyen directamente en reducir los riesgos. De encontrarse en condiciones de pareja, monógama, en el que ambos serotipos sean diferentes, el que haya un control óptimo del conteo viral tanto como adecuado seguimiento de su patología, contribuyen a la intransmisibilidad.

Factores que influyen en la efectividad del PrEP

Es importante resaltar esta temática dentro del rango del trabajo, como toda droga o fármaco el tenofovir difosfonato en conjunto con la emtricitabina comprenden aspectos farmacodinámicos, situacionales, personales y sociales que podrían o no repercutir en el adecuado uso del mismo, “per se” en su funcionamiento adecuado. La adherencia al tratamiento y la estigmatización a nivel social son dos de esos temas que se abordaron.

Los ensayos clínicos demuestran que la certeza del PrEP se encuentra íntimamente relacionada con la adherencia siendo esta especialmente importante en las mujeres. El TDF ha demostrado tener una vida media mucho más corta a nivel del tejido vaginal y cervical en relación con la vista a nivel de la mucosa. En el tejido rectal, las concentraciones de TDF y de su molécula activa son detectables después de los 14 días y son 100 veces más altas que las concentraciones en tejido vaginal y cervical. Además, la concentración que se considera como protectora alcanza

niveles intracelulares en el tejido de la vagina y puede no producirse hasta el día 21 del TAR en comparación con el día 7 en hombres. E.A.M. Ziogaa et al (2019).

Sin embargo, en un análisis posterior al desarrollo de los estudios iPrex y TDF2, se ha observado una mayor reducción del riesgo relativo del 90 % en mujeres con niveles de medicamentos cuyo comportamiento era de tomar una pastilla diaria. La adherencia mayor al tratamiento se vio más marcado en el grupo de HSH con respecto a otros grupos, debido quizá a las implicaciones sociales y conocimiento perse de la enfermedad, así como su comportamiento, trasladado a la realidad esto afecta en la práctica clínica, basándose meramente en la efectividad. E.A.M. Ziogaa et al (2019)

Entre los seis ensayos clínicos revisados en el trabajo de Tetteh R, et al 2017, las eestimaciones de eficacia de la PrEP van del 0 % a 75 %. La discordancia es debido a las diferencias en la adherencia entre los estudios y sus regímenes de administración. La adherencia proporcionada por los participantes de cada estudio resulta poco confiable, según comentado por el autor ya que los ensayos clínicos iniciales establecieron rápidamente que las concentraciones de drogas en sangre difieren marcadamente de las concentraciones deseadas como optimas a nivel de adherencia. Debe de valorarse como un esfuerzo en conjunto, dar seguimiento por parte de los clínicos sobre los beneficios y riesgos del uso inapropiado del tratamiento, buscando así el no sesgar la prevención.

Como ejemplo el estudio iPrex ilustró claramente cómo la adherencia produjo diferentes resultados en hombres gais VIH negativos que recibieron una pastilla diaria de TDF y FDC y consiguieron la reducción del 44 % de un posible contagio, en comparación con los hombres asignados a recibir un placebo. Esto fue documentado mediante autoinformes brindados por los sujetos evaluados aunado al recuento de pastillas consumidas a tiempo que fue de más del 90 % y redujo el total de la posibilidad de infección a 73 %. Otro hallazgo interesante que el ensayo arrojó fue que el 93 % de los implicados aseveró que cumplía el tratamiento al pie de la letra. Los estudios sanguíneos ayudaron a dilucidar estos datos, solo el 51 % realmente siguió al pie de la letra las indicaciones. La principal conclusión de los investigadores a través de cálculos es que hay reducción en el riesgo de infección por VIH que podría haber sido del 92 % en comparación con el del placebo. Otorga así validez en el apego al régimen dictaminado por los clínicos como la herramienta principal a la hora de implementar el PrEP. Tetteh R, et al 2017.

Siguiendo la observación crítica de los autores FEM-PrEP, el estudio tuvo que ser detenido por la futilidad con la que cursaba. A nivel verbal se corroboraba un adecuado seguimiento con respecto a la cantidad de fármaco ingerido y concentraciones óptimas, pero a nivel práctico, las concentraciones plasmáticas del fármaco mostraron la cruel realidad: solo de un 15 %-26 % de la población seroconvertida a VIH positiva tenían concentraciones detectables de TDF sérico y en las seronegativas solo un 26 % a 38%. Este bajo nivel de adherencia fue registrado como un 37 % de efectividad por los autores. Lo que pudo perjudicar los resultados reportados a nivel mundial, es que de existir un apego mayor, habría cambiado el panorama. Tetteh R et al 2017.

Se menciona además en dicho trabajo, el análisis de Liu et al, enfocado en la autoadministración del medicamento, la experiencia, los facilitadores y las limitantes que pudieran surgir para mantener apego al tratamiento en una población de HSH que no padecen de VIH, en los Estados Unidos, mediante recursos en línea. Uno de los principales hallazgos efectuados fue que la edad y el sexo inciden directamente en la adherencia al tratamiento. En este estudio se contempló a 1480 hombres que tenían relaciones sexuales con otros hombres, los cuales fueron encuestados y los principales resultados fueron: 806 (54 %) de los participantes indicaron toma regular de medicamentos, el 80 % de estos informaron tomar el medicamento en el presente, mientras que el 55 % dijo que toma medicamentos con fines preventivos. Tetteh R et al 2017.

En el estudio también se dio cuenta que los hombres mayores de 25 años eran más propensos a tener un excelente apego sin encontrar dificultades en el tratamiento. El deseo o voluntad servía como coadyuvante en pos de una adherencia efectiva. Los implicados también enlistaron una serie de actividades que les ayudaban a no olvidar el consumo del tratamiento: establecer una rutina, mantener la medicación visible y utilizar un pastillero. Entre las condiciones determinadas como factores favorecedores para el olvido de la ingesta se mencionan: cambios en la rutina habitual, y estar ocupado o fuera de casa. Tetteh R et al 2017.

Tabla 17

Table 2
Efficacy of time-driven and event-driven pre-exposure prophylaxis in macaques

Regimen (no. of FTC/TDF pills) ^a	Macaque species	Route of virus	No. of animals infected/total	Reduction in risk of SHIV infection ^b
Time-driven				
3 days before/2 h after (1:1)	Rhesus	rectal	1/6	15.4; p 0.008
7 days before/2 h after (1:1)	Rhesus	rectal	2/6	9.3; p 0.003
Event-driven				
24 h before/2 h after (1:1)	Rhesus	rectal	1/6	16.7; p 0.006
2 h before/24 h after (1:1)	Rhesus	rectal	3/6	4.1; p 0.02
2 h after/24 h after (2:2)	Rhesus	rectal	3/6	4; p 0.03

Pre-exposure prophylaxis: a useful tool to prevent human immunodeficiency virus infection?
Pialoux G, Delaugerre C, Cotte L, Raffi F, Cua E, Molina J. 2016.

El artículo de Pialoux resume que la eficacia del tratamiento ARV tiene como eje central la adherencia a la PrEP en el ámbito preventivo. Sin embargo, la cuantificación tiene sus retos ya que por lo general se basa en la cantidad de tabletas o dispositivos de gel que se usan cada mes. Por lo general, son corroborados también mediante cuestionarios que son respondidos por parte de los pacientes, los cuales velan el cumplimiento de los horarios de dosificación. Además, hay poca objetividad entre estudio y estudio, puesto que cada uno utiliza una concentración diferente a la hora de determinar los niveles óptimos de tenofovir y emtricitabina en sangre y/o células.

La tabla 17 resume los hallazgos que estos realizaron con los datos disponibles, efectuando además una relación directa entre la detección de tenofovir en la sangre y el nivel de eficacia. Según sus resultados, las tasas más altas de adherencia se han encontrado en HSH del norte de Europa y parejas serodiscordantes.

El estudio de Brooks R, Landrian A, Nieto O, Fehrenbacher A.2019, evaluó el estigma de la situación de los participantes, otro de los factores que modifican o infieren en el uso del PrEP, específicamente en población latina que vive en los Estados Unidos, los cuales conviven con diferentes tipos de racismo tanto como con la dificultad, en muchas ocasiones, de acceso a salubridad óptima. Las formas de estigma de la PrEP, en el contexto de la divulgación de esta, se manifestó como juicio de desaprobación, etiquetas negativas y actitudes, el rechazo y el desprestigio de las personas que usan PrEP. Estas experiencias de estigma ocurrieron a lo largo de varios escenarios y provino de fuentes diferentes, como amigos, compañeros, familiares, parejas sexuales y proveedores médicos.

El estigma asociado al PrEP es debido al constructo social, fenómeno derivado de las percepciones negativas de la profilaxis tanto como de sus usuarios PrEP, relacionado en un inicio a la comunidad LGBT pero que por la falta de conocimiento se traslapan más fácilmente

a las personas fuera de este. Estos preceptos de parte de la comunidad facilitaron el desarrollo de una identidad social negativa adscrita a cualquiera que usa PrEP, atañéndoles además una “identidad estropeada”. Brooks R, Landrian A, Nieto O, Fehrenbacher A.2019.

Esta identidad social que adjudica etiquetas como "puta", "zorra" o “promiscuo”, encasilla aquellos usuarios de PrEP como partícipes firmes en comportamientos sexuales de riesgo elevado, entre ellos sexo sin condón o promiscuidad sexual medida por múltiples parejas sexuales y da un contexto de incapacidad de mantener una relación monógama dado a la falsa seguridad que estos medicamentos brindan. Estos hallazgos son consistentes con los que han sido informados en investigaciones previas con otra PrEP usando poblaciones de HSH. Estudios previos han descubierto que el estigma de la PrEP puede actuar como una barrera para la aceptación y adherencia a esta. Brooks R, Landrian A, Nieto O, Fehrenbacher A.2019.

Sidebottom et al, cita en su trabajo al ex secretario general de la ONU, Ban Kai Moon quien en el año 2008 escribió: “el estigma sigue siendo la barrera más importante para el público en general en la lucha contra el VIH”. Concepto que lamentablemente sigue teniendo validez en el entorno actual, independiente del tipo del país ya sea de bajos recursos o los conocidos de primer mundo. Esto dificulta cualquier avance en la lucha contra el VIH, incluyendo el avance progresivo de la PrEP. La información recopilada de las investigaciones cualitativas de los ensayos de PrEP ha señalado la autoestigmatización social como uno de los principales retos instrumentales para la adherencia de los participantes.

Parte de las entrevistas con las participantes en el proyecto clínico fallido VOICE distinguieron que la importancia de las mujeres de Sudáfrica, Zimbabue y Uganda es que fueran percibidas como saludables por la comunidad. Consumir medicamentos asociados con el VIH no se alineaba con su narrativa de salud a través de la autoestigmatización, que puede tener efectos perjudiciales para mantener niveles óptimos de adherencia. La preocupación de los implicados por el posible malentendido de la comunidad con respecto a la PrEP, lo asociaron directamente con que la adquisición del virus podría malinterpretarse entre sus amigos y familiares, con percepciones autoestigmatizantes. Algunos participantes recurrieron a esconder los medicamentos. Las características propias de la tableta dificultaban la explicación del porqué del tratamiento En entornos mucho más severos, los implicados experimentaron reacciones extremas de parte de su familia, llegando a resultar inclusive en la separación del cónyuge.

Los desafíos vividos y descritos por los participantes principalmente fueron: esconder la medicación de sus parejas, la necesidad de consumir constantemente las pastillas y lidiar con la respuesta adversa de aquellos a quienes se les revelaba el uso de estas. Paradójicamente, crecía la concienciación de la necesidad de una medida preventiva en pos de evitar nuevas infecciones, positiva y acompañada de prácticas seguras. Actitudes estigmatizantes provenientes de familiares, amigos y parejas que interpretaron el uso del fármaco preventivo como una indicación de estar infectado o correlacionado directamente a conductas promiscuas o de alto riesgo, perpetuaban el ciclo de desconocimiento y derivaban directamente en la falta de apego al tratamiento y su posterior fallo. Franks et al 2018.

El estigma relacionado con el VIH y la promiscuidad sexual es una limitante reconocida ante la toma de decisión, adopción y apego al uso del PrEP. La información recopilada durante la investigación fue reveladora en el sentido de ver perpetuados los ciclos de marginalización hacia cierto tipo de población. Entre otras, las personas de raza negra en Estados Unidos son un claro ejemplo de esto, siendo señalados con mayor énfasis y dificultando nuevamente el que se pueda emplear en óptimas condiciones el método preventivo.

Los hombres que tienen sexo con hombres también se encuentran dentro de esa población cuya tendencia hacia la discriminación es elevada y, aunando el uso del PrEP, se le asocia a una connotación negativa. En concreto, este artículo ahonda sobre la concientización del estigma que conlleva el uso de una medida preventiva, asociando directamente con la promiscuidad.

Este hallazgo es relevante para los esfuerzos por ampliar los descubrimientos del estudio ANRS IPERGAY, en el que una estrategia de dosificación de dos tabletas de FTC/TDF a 24 horas antes de la relación sexual y una tercera y cuarta tableta en los intervalos de 24 y 48 horas después de la primera dosis demostraron un 86 % de reducción relativa del riesgo de infección por VIH entre HSH y mujeres transgénero que participaron de las pruebas clínicas, frente al placebo, y un 97 % de riesgo relativo en la reducción en el seguimiento dado a estos pacientes. Se necesita ahondar aún más en el tema para garantizar que la profilaxis sea exitosa, eliminando así el tabú que para la sociedad encierra.

Discusión sobre factores que inciden en la eficacia del tratamiento

En específico, se optó por abordar dos factores principales debido a la constante que fue abordada en diversos ensayos. El apego al tratamiento es de vital importancia para que eventualmente se alcance una efectividad segura. Esta fue la premisa sobre la que se planteó el tratamiento y ante el que posteriormente se logró confirmar con bases científicas, tanto así como

los efectos adversos que la presión social puede implicar, afectación que compromete a la psique y el comportamiento, desnivelando así los acercamientos de personas interesadas al tratamiento por miedo a la percepción global del acto.

Ziooga señala una diferencia muy interesante entre las desiguales poblaciones, el como para los hombres es mucho más sencillo obtener concentraciones protectoras a nivel de la mucosa rectal, diferencia grande con la vaginal, tanto así como la rapidez de la formación de niveles reservorios considerados óptimos en el espectro protector. De allí que muchos de los esfuerzos iniciales por demostrar efectividad de la profilaxis fuesen fallos triviales, al menos en el contexto de la población femenina.

Tetteh et al expone además otra realidad en la práctica diaria: en los ensayos comparativos entre hombres homosexuales, mujeres transgénero y personas con un evidente o demarcado grupo de riesgo, se evidenciaba aún más el apego con respecto a las mujeres cisgénero. Esto debido a la alta implicación social, aunado al VIH, el cómo se continúa atribuyendo a la población LGBT, aunque hoy en día se sabe que no es trasladable al contexto real. Todas las personas poseen ese riesgo inherente a contraer el virus, sin importar el género o la orientación sexual.

La edad cumple un rol fundamente en el papel del cumplimiento, como lo mencionado anteriormente por Tetteh et al, observando una mayor tendencia en mayores de 25 años a proseguir al pie de la letra con el régimen establecido, planteando además soluciones asequibles que facilitarían la adherencia, específicamente un carácter de índole rutinario que modificase conductas para irlo incorporando paulatinamente en el día a día.

El trabajo de Piolux ofrece un vistazo llamativo a un concepto basado también en la dosis protectora, apoyado en los diferentes esquemas que posteriormente fueron propuestos como adecuados a nivel mundial. La tabla 17 hace mención de un estudio que fue realizado en simios, divididos en cinco grupos. Aquellos que iniciaban tempranamente la dosificación del medicamento y daban seguimiento posterior a la interacción sexual, se les percibía con un alto nivel de protección, entre ellos el grupo que databa de 3 días antes. Únicamente uno de los especímenes en estudio desarrolló el virus, en el de 7 fueron dos y los asociados al evento con haber iniciado 24 horas antes y consumir el fármaco dos horas después, se vieron evidenciados solamente un caso nuevo, teniendo los peores resultados aquellos que iniciaron dos horas antes el empleo del fármaco.

La estigmatización con respecto al uso del PrEP fue otro de esos parámetros evaluados por diversos autores, señalándola ampliamente como uno de los principales medios por los que se guía directamente hacía la falla terapéutica. Brooks et al menciona la connotación negativa a nivel social, asociándose siempre con etiquetas en su gran mayoría de las personas allegadas al interesado de iniciar con la terapia, incluyendo en ese contexto también al personal del médico, del cual debería de esperarse cierta imparcialidad.

Ahondando en el tópico, la connotación de promiscuidad, falta de compromiso y asociación directa al sexo sin protección afectan proporcionalmente a la utilización del medicamento. La culpa se le atañe a la “libertad” que se asocia al medicamento, la creencia ciega de que su factor preventivo ante el VIH no crea excepciones con todo tipo de enfermedades infecciosas asociadas directamente al contacto sexual, en conjunto con la falsa percepción que se tiene de los hombres homosexuales y su promiscuidad.

Uno de los autores hace mención sobre la situación de las mujeres en África, la cual también se encuentra meramente relacionada con el qué dirán, la percepción que la comunidad tenga sobre ellas y resaltando lo severo de la situación, llegando a tal punto que alguna de ellas se vio envuelta en una ruptura debido a la terapia. De allí que incumbe la asociación directa a la falta de apego en el estudio FEMPrEP que fue uno de los pioneros en la exploración de la población femenina, parejas serodiscordantes y un pueblo azotado fuertemente por la infección.

Se puede concluir entonces que la adherencia es el factor principal que influye en el mecanismo de protección del medicamento, la necesidad de alcanzar niveles óptimos que alcancen las mucosas las cuales son el primer contacto que se tiene con el virus. El estigma, sin embargo, también mencionado en diversas ocasiones, cuyo componente primordial recae en la falta de información que consiga solventar y abordar debidamente al PrEP, desmitificándole y otorgándole el debido significado que tiene en el plano de la prevención.

CAPÍTULO V

Conclusiones

En el siguiente apartado se pretende abordar las conclusiones del trabajo, enfocado en poder responder todas esas interrogantes que a lo largo de su desarrollo fueron planteándose.

Con respecto a la efectividad del tratamiento en parejas serodiscordante de 18 a 65 años con conductas sexuales de riesgo en América y Europa se puede concluir que la literatura respalda su efecto protector, múltiples autores toman como aproximación inicial esos primeros grandes estudios que se hicieron con personas los cuales respaldan dicho punto. Variando entre los porcentajes de eficacia según lo que se documentó y como estos continuaron variando con respecto a los años a favor de la terapia, vislumbrándose como opción de mecanismo preventivo en parejas cuyo status difiere.

Un hallazgo incidental a resaltar al momento de la recopilación de la información fueron los factores que incidían directamente en la efectividad del tratamiento. Los dos más representativos fueron la falta de adherencia y la estigmatización, influyendo una en la otra. Principalmente porque para que el fármaco cumpla su efecto protector requiere de concentraciones a nivel de los diversos tejidos que se pueden ver en riesgo al momento de la relación de riesgo.

La estigmatización encuentra su fundamento en el desconocimiento y la falsa connotación que se le otorga a los usuarios del PrEP es debido a la falsa creencia de que por ser consumidor las relaciones de riesgo van a aumentar. Varios de los autores señalan además una mayor señalización hacia el sexo femenino que tiene intenciones de utilizarlo lo cual mengua su adecuado funcionamiento o se relaciona con abandonos del tratamiento.

Entre las diferentes revisiones bibliográficas se converge en que las reacciones adversas pueden ser de origen agudo o más crónico. Las más representativas a corto plazo son de índole gastrointestinal, siendo éstas dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. A largo plazo, notificado también por diversos autores, a las 24 semanas se podían ver afecciones de la densitometría ósea y afección a nivel renal, con resolución al suspender el tratamiento. Otro aspecto evaluado por los autores fue el alza en enfermedades infectocontagiosas.

Entra las reacciones más graves se logró perfilar además una exacerbación limitada en los pacientes con alguna hepatopatía causada por infección viral con cualquiera de los serotipos de la hepatitis y se registraron un par de casos de infección aguda por VIH, íntimamente

relacionados con datos de dosificación sub óptima tanto como recurrencia en relaciones sexuales de riesgo.

Se delimita dentro de las personas beneficiadas de utilización del PrEP en los diferentes trabajos como a los que tengan un potencial exponencial de exposición a una situación de riesgo, refiriéndose esto a relaciones sexuales en los que no exista una medida de protección, refiriéndose a una relación serodiscordante esto puede elevar aún más el riesgo. La variable que más se repitió dentro de las múltiples muestras fueron hombres que tienen sexo con hombres, mujeres y hombres transgénero.

Se puede deducir que debido a la conceptualización y abordaje dado por los diversos investigadores basados todos en métodos matemáticos, la terapia a largo plazo es mucho más sustentable frente a un escenario en el que se deba atender a una persona infectada por el virus del VIH. Muchos de los modelos fueron planteados en situaciones de países en pobreza, con reducción en los costos que deja en claro lo beneficioso de su implementación en índole preventiva.

Recomendaciones

- A nivel nacional se recomienda muchísima más investigación, muy a pesar del plan piloto por nivel de la CCSS se requiere de ahondar en el ámbito observacional para determinar la efectividad del tratamiento y poder contextualizar los resultados a nivel país.
- Fomentar la adecuada formación de los personales de la salud para que se disminuya la estigmatización y se difunda información correcta que disminuyan los diversos prejuicios o preconcepciones erradas con respecto al tema.
- Promover la recopilación de datos con respecto a posibles reacciones adversas en caso de presentarse alguna para poder conceptualizar y tropicalizar los resultados que se consiguieron documentar a nivel mundial.
- Ahondar además en la recopilación de datos de parejas serodiscordantes ya que a pesar de la exhaustiva búsqueda de datos por parte de esta investigación aún se podría ahondar más, tanto en parejas heterosexuales como homosexuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychological Association. (2013). Orientación sexual e identidad de género. 24/11/2021, de American Psychological Association Sitio web: <https://www.apa.org/topics/lgbtq/sexual>
2. Bartovská Z, Zlámál M, Janská P, Holub M.. (2020). Pre-exposure prophylaxis, a new approach for HIV prevention: experience from the HIV Center of the Military University Hospital Prague. *epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 69, 38-41.
3. Boza R. (2016). Orígenes del VIH/SIDA. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*, 6, 48-60.
4. Brooks R, Landrian A, Nieto O, Fehrenbacher A. (2019). Experiences of Anticipated and Enacted Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Stigma Among Latino MSM in Los Angeles. *Cámara Costarricense de la Salud*. (2021). Protocolo para la aplicación de la profilaxis PrEP en el sector privado la salud en Costa Rica. *Cámara Costarricense de la Salud*, 1, 3-13. *AIDS and Behaviour*, 1, 1-10.
5. Cámara Costarricense de la Salud. (2021). Protocolo para la aplicación de la profilaxis PrEP en el sector privado la salud en Costa Rica. *Cámara Costarricense de la Salud*, 1, 3-13.
6. CCSS. (2006). Protocolo Interinstitucional de Atención Integral a Víctimas de Violación Sexual en Edad Joven y Adulta (Primeras 72 Horas de Ocurrido el Evento). 14/05/2021, de CCSS Sitio web: <https://accesoalajusticia.poder-judicial.go.cr/index.php/interes-violencia-sexual?download=1052:protocoloviacion>.
7. Cevallos Soraya. (2020). Portada - Factores de riesgo para la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en Ecuador Factores de riesgo para la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en Ecuador. *Ocronos - Editorial Científico-Técnica*, 3, 65-73.
8. CIMA. (2020). Truvada, INN-emtricitabine / tenofovir disoproxil. 23/05/2021, de CIMA Sitio web: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04305001/FT_04305001.pdf
9. Codina C, Martín T, Ibarra O. (2019). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 23/06/2020, de Farmacia Hospitalaria Sitio web: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP21.pdf>

10. De Man J, Colebunders R, Flowers E, Laga M, Kenyon C. (2013). What is the place of preexposure prophylaxis in HIV prevention? *AIDS Rev*, 13, 102-111.
11. De La Torre J, Arazo P. (2017). DOCUMENTO INFORMATIVO SOBRE LA INFECCIÓN POR EL VIH. 24/06/2020, de GeSIDA, seisida Sitio web: http://www.seisida.es/wp-content/uploads/2017/05/documento_informativo_sobre_infeccion_vih_profesionales.pdf
12. Eakle R, Venter F, Rees H. (2018). Pre-exposure prophylaxis (PrEP) in an era of stalled HIV prevention: Can it change the game? *Retrovirology*, 15, 1-10.
13. E.A.M. Ziogaa, J.Arias-de la Torre, E. Paterae, B. Borjabadf, L. Macorighg y L. Ferrera. (2019). El papel de las intervenciones biomédicas en la prevención del VIH: la profilaxis preexposición (PrEP). *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria*, 3, 202-207. Italian
14. Emerman M. et al., 1998; Seelamgari A. et al., 2004; Varmus H. et al., 1998
15. Fariña S et al. (2015). FÁRMACOS EN EL PACIENTE CON VIH ANTIRRETROVIRALES Y OTROS PROBLEMAS DE SALUD. 24/05/2020, de Gobierno de Canarias Sitio web: <https://farmaceuticoslaspalmas.com/publicaciones/01102015191039.pdf>
16. Ferrario L, Foglia E, Garagiola E, Pacelli V, Cenderello G, Di Biagio A, Rizzardini G, Errico M, Iardino R, croce D. (2020). The impact of PrEP: results from a multicenter Health Technology Assessment into the Italian setting. *J PREV MED HYG*, 63, 1-13.
17. Franks J, Hirsch-Moverman Y, Loquere Jr A, K. Amico R, Grant R, Dye B, Rivera Y, Gamboa R, Mannheimer S. (2017). Sex, PrEP, and Stigma: Experiences with HIV Pre-exposure Prophylaxis Among New York City MSM Participating in the HPTN 067/ADAPT Study. *AIDS and Behavior*, 22, 1139–1149.
18. Goedel W, Chan P, King M, Prosperi M, Marshall B. (2019). Cost-Effectiveness of a Statewide Pre-Exposure Prophylaxis Program for Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men. *Brown University School of Public Health, Department of Epidemiology*, 1, 1-9.

19. Gómez M, Pérez O & N, Mailyn. (2009). Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 38(3-4) Recuperado en 29 de mayo de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572009000300007&lng=es&tlng=es.
20. Grace D, Jollimore J, MacPherson P, Strang M, Tan D.. (2017). The Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)-Stigma Paradox: Learning from Canada's First Wave of PrEP Users. *AIDS PATIENT CARE and STDs*, xx, xx.
21. Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira R, Kallas E, Madruga J, Goulart S, Leite I, Freitas L, Martins L, Torres T, Vasconcelos R, De Boni R, Anderson, Liu A, Luz Paula, Veloso V. (2018). Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. *Lancet HIV* 2018, 1, 1-11.
22. Guapillo M R, Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH), recuperado el día 29 de mayo de 2020: <https://www.uv.mx/cendhiu/files/2016/08/VIH-apunte-de-Virologia-Medica-1.pdf>
23. Hillis A, Germain J, Hope V, McVeigh J, Van Hout MC. (2020). Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention Among Men Who Have Sex with Men (MSM): A Scoping Review on PrEP Service Delivery and Programming. *AIDS and Behavior*, 1, 1-15.
24. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh R, Matser A, Schim van der Loeff M, Boyd A, Van Duijnhoven Y, Bruisten S, Oostvogel P, Davidovich U, Hogewoning A, Prins M, De Vries H. (2019). Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPrEP: 2 year results from a demonstration study. *Lancet HIV*, 6, 47-55.
25. Janssen, Robert S; Holtgrave, David R; Valdiserri, Ronald O; Shepherd, Melissa; Gayle, Helene D; De Cock, Kevin M (2001). The Serostatus Approach to Fighting the HIV Epidemic: prevention strategies for infected individuals. *American Journal of Public Health*, jk91 (7): 1019-1024.

26. INFOSIDA. (2019). Generalidades sobre el SIDA. 23/06/2020, de INFOSIDA Sitio web: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/45/vih-sida--conceptos-basicos/>
27. Kurtz S, Buttram, Surratt H. (2014). Vulnerable infected populations and street markets for ARVs: Potential implications for PrEP rollout in the USA. *AIDS CARE*, 26, 411-415
28. Leech A ,Biancarelli D, Aaron E, Miller E, Coleman J, Anderson P, Nkwihoreze H, Condrón B, Sullivan, M. (2020). HIV Pre-Exposure Prophylaxis for Conception Among HIV Serodiscordant Couples in the United States: A Cohort Study. 34, 7, 295-302.
29. Leech A, Burgess J, Sullivan M, Kuohung W, Horný M, Drainoni M, Christiansen C, Linas, B. (2018). Cost-Effectiveness of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention for Conception in the United States. *AIDS*, 1, 1-20.
30. Li J, Dufrene S, Okulicz J. (2014). Systemic Preexposure Prophylaxis for HIV: Translating Clinical Data to Clinical Practice. *Annals of Pharmacotherapy*, 48, 508-517.
31. Lozano I. (2009). El Significado de Homosexualidad en Jóvenes de la Ciudad de México. 22/01/2022, de Copilco-Universidad, Del. Coyoacán, Sitio web: <https://www.re-dalyc.org/pdf/292/29214111.pdf>
32. McCormack Sheena et al. (2013). Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet*, 15, 1-8.
33. Molina J , Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, Tremblay C, Rojas D, Cua E, Pasquet A, Bernaud C, Pintado C, Delaugerre C, Sagaon-Teyssier L, Le Mestre S, Chidiac C, Pialoux G, Ponscarne D, Fonsart J, Thompson D, Wainberg M, Doré V, Meyer L. (2017). Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*, 4, 402-410.
34. Moreno S, Antela A, García, del Amod J, Boixe V, Collf P, Fortuny C, Gómez J.L, Gutiérrez F, Iribarren, Llibre J, ,de Quirós JC, Losa J E, Lozano A, Meulbroek M, Olalla J, Pujol F, Pulido F, Casal M C, García J G, Aldeguer J L, Pérez J.A , Podzamczar D,

- Rivero A.. (2016). statement Executive summary: Pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain: July 2016. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 1, 1-7.
35. Murphy K, Travers P, Walport M. (2008). *Inmunología de Janeway*. Estados Unidos: McGraw Hill.
 36. Ministerio de Salud. (2021). Lineamiento para la profilaxis pre exposición al VIH en Costa Rica. Ministerio de Salud, 1, 2-12.
 37. National LGTBQ Health Education Center. (2015). Glosario de términos LGBT para equipos de atención a la salud. 23/01/2022, de National LGTBQ Health Education Center Sitio web: <https://www.lgbtqihealtheducation.org/wp-content/uploads/2018/03/National-LGBT-Health-Education-Center-Glossary.SPANISH-2018.pdf>
 38. ONUSIDA. (2016). Profilaxis Pre-Exposición Oral Preguntas y Respuestas. 29/05/2020, de UNAIDS Sitio web: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_JC2765_es.pdf
 39. Olatz, I. (2018). Farmacología de los Antirretrovirales. 24/06/2020, de Hospital de Galdakoa Sitio web: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/2_farmacologia_antirretrovirales.pdf
 40. Pacífico N, Pinto C, Fonseca R, Dutra D, Menezes C (2019). HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) awareness and acceptability among trans women: a review. *AIDS Care*, 1, 1-8.
 41. Pialoux G, Delauger C, Cotte L, Raffi F, Cua E, Molina J. (2016). Pre-exposure prophylaxis: a useful tool to prevent human immunodeficiency virus infection? *Clinical Microbiology and Infection*, 22, 757-767.
 42. Pretorius C, Schnure M, Dent J, Glaubius R, Mahiane1 G, Hamilton M, Reidy M, Matse S, Njeuhmeli E, Castor D, Kripke K. (2020). Modelling impact and cost-effectiveness of oral pre-exposure prophylaxis in 13 low-resource countries. *Journal of the International AIDS Society*, 23, 1-13.
 43. Sagaon L, Monti M, Demoulin B, Capitant C, Lorente N, Préau M, Mora M, Rojas D, Chidiac C, Chas J, Meyer L, Molina JM, Spire B, y for the ANRS IPERGAY Study

- Group. (2016). Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, 28, 48-55.
44. Sanchez M, Vivancos MJ, Guillén S, 2017. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainties. *Elsevier*, 23, 1-12.
45. Santos E, Fuertes A. (2006). Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. *Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. Anales de Medicina Interna*, 23, 339-344.
46. Sidebottom D, Ekström A, Strömdahl S. (2018). A systematic review of adherence to oral pre-exposure prophylaxis for HIV – how can we improve uptake and adherence? *BMC Infectious Diseases*, 18, 1-14
47. Soler F. (2005). Evolución y orientación sexual. 12/09/2021, de Universidad Nacional de Colombia - Universidad Santo Tomás Sitio web: <http://www.scielo.org.co/pdf/dpp/v1n2/v1n2a05.pdf>
48. Spinner C, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink H, Rockstroh J, Esser S. (2015). HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Springer*, 1, 1-8.
49. Suárez M, Del AZT a TARGA: una breve historia del VIH y sus tratamientos, recuperado el día 29 de mayo de 2020 <http://gtt-vih.org/book/print/1363>
50. Sun L, Liu A, Li J, Shao Y, Li Q, Ye J, Zhang H, Li Z, Wang H. (2020). Is PrEP necessary during natural conception in HIV-1-serodiscordant couples on ART with suppressed viral load? A retrospective cohort analysis. *BMC Infectious Diseases*, 20, 2-5.
51. Tetteh R, Yankey B, Nartey E, Lartey M, Leufkens H, Dodoo A. (2017). Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. *ADIS*, 40, 273-283.
52. Reyniers T, Hoornenborg E, Vuylsteke B, Wouters K, Laga M. (2016). Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for men who have sex with men in Europe: review of evidence for a much needed prevention tool. *STI Online First*, 1, 1-6.
53. Undehill et al. (2014). Access to Healthcare, HIV/STI Testing, and Preferred Pre-Exposure Prophylaxis Providers among Men Who Have Sex with Men and Men Who Engage in Street-Based Sex Work in the US. *Plos One*, 9, 1-13.

54. Yoong D, Naccarato M, Sharma M, Wilton J, Senn H, Tan D. (2015). Preparing for pre-exposure prophylaxis: perceptions and readiness of Canadian pharmacists for the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis. *International Journal of STD & AIDS*, 0, 1-9.