

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**“ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE FÁRMACOS  
ANTIRRETROVIRALES COMO MÉTODO PROFILÁCTICO CONTRA EL VIRUS  
DEL VIH, MEDIANTE COMPARACIÓN INTERCONTINENTAL”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN  
FARMACIA**

**MÓNICA RAQUEL CASTILLO LÓPEZ**

**TUTORA:**

**Dra. MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ**

**LECTOR:**

**Dr. LUIS DIEGO BRENES VARGAS**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA, JULIO**

**SEDE ARANJUEZ**

## Contenido

<b><i>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>13</b>
<i>Planteamiento del problema</i> .....	13
<i>Objetivos</i> .....	17
<i>Objetivo General</i> .....	17
<i>Objetivos Específicos</i> .....	17
<i>Justificación</i> .....	18
<i>Antecedentes</i> .....	21
<i>Antecedentes Internacionales</i> .....	24
<i>Antecedentes Nacionales</i> .....	27
<i>Proyecciones</i> .....	27
<b><i>CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL</i></b> .....	<b>28</b>
<i>Abordaje Farmacéutico en Problemas de Salud Pública</i> .....	28
<i>Sistema Inmunológico</i> .....	32
<i>Generalidades del Sistema Inmune</i> .....	32
<i>Inmunidad innata y sus principales componentes</i> .....	33
Epitelios .....	33
Neutrófilos .....	33
Células NK ( <i>Natural Killer</i> ).....	34
Sistema del complemento.....	34

	3
Citoquinas .....	35
Macrófagos.....	35
<b>Inmunidad adquirida y sus componentes principales .....</b>	<b>35</b>
Inmunidad celular .....	36
<i>Linfocitos T citotóxicos o linfocitos CD+8</i> .....	36
<i>Linfocitos T ayudadores o linfocitos CD+4</i> .....	36
Inmunidad humoral.....	37
<i>Linfocitos tipo B</i> .....	37
<b>Inmunodeficiencias.....</b>	<b>39</b>
Inmunodeficiencias primarias.....	39
Inmunodeficiencias secundarias .....	39
<b><i>Hallazgo del Virus de la Inmunodeficiencia Humana</i>.....</b>	<b>40</b>
<b>Primeros descubrimientos.....</b>	<b>40</b>
<b>Teoría de la procedencia del VIH .....</b>	<b>42</b>
<b><i>Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)</i> .....</b>	<b>42</b>
<b>Clasificación.....</b>	<b>42</b>
<b>Estructura y genoma del VIH .....</b>	<b>44</b>
<b>Ciclo de replicación .....</b>	<b>46</b>
<b>Mecanismo de propagación y transmisión.....</b>	<b>46</b>
Transmisión Sexual .....	47
Transmisión sanguínea.....	47
Transmisión materno-infantil .....	47

	4
<b><i>Fisiopatología del VIH</i></b> .....	<b>48</b>
<b>Mecanismos de patogenicidad</b> .....	<b>49</b>
<b><i>Perfil epidemiológico del VIH</i></b> .....	<b>50</b>
<b><i>Evolución de la Enfermedad</i></b> .....	<b>54</b>
<b>Fase aguda o primo-infección</b> .....	<b>54</b>
<b>Fase asintomática o infección crónica por el VIH</b> .....	<b>55</b>
<b>SIDA</b> .....	<b>55</b>
<b>Grado de evolución según el recuento de linfocitos</b> .....	<b>56</b>
<b><i>Diagnóstico del VIH</i></b> .....	<b>57</b>
<b>Pruebas de Tamizaje</b> .....	<b>59</b>
Pruebas rápidas.....	59
ELISA.....	60
Antigenemia p24 .....	61
Quimioluminiscencia.....	61
<b>Pruebas Confirmatorias</b> .....	<b>61</b>
Western Blot (WB).....	62
Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) .....	62
Line Immunoassay (LIA).....	62
<b><i>Tratamiento del VIH</i></b> .....	<b>64</b>
<b>Tratamiento Antirretroviral (TAR)</b> .....	<b>64</b>
<b>Tratamiento Antirretroviral de Gran Acción (TARGA)</b> .....	<b>65</b>

	5
Tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes.....	65
Tratamiento antirretroviral en embarazadas y mujeres lactantes.....	66
<b>Clasificación de los antirretrovirales .....</b>	<b>66</b>
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).....	67
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN).....	67
Inhibidores de la proteasa (IP).....	67
Inhibidores de la integrasa (II).....	68
Inhibidor del correceptor (-ACCR5).....	68
Inhibidores de la fusión (IF).....	68
<b><i>Tratamiento Preventivo contra VIH.....</i></b>	<b>69</b>
<b>Prevención primaria: profilaxis preexposición (PrEP) .....</b>	<b>69</b>
<b>Estudios más relevantes sobre la profilaxis preexposición.....</b>	<b>71</b>
IPREX-2010.....	71
Partners PrEP-2012.....	73
TDF2-2012.....	74
Fem-PrEP-2012.....	75
PROUD-2013.....	76
IPERGAY-2015.....	77
VOICE-2015.....	78
Estudio Bangkok-2013.....	79
<b>Aprobación del Tratamiento Antirretroviral de Gran Acción como profilaxis preexposición (PrEP) contra el VIH.....</b>	<b>80</b>

	6
<b>Criterios de Elegibilidad .....</b>	<b>82</b>
<b>Control y Seguimiento Clínico .....</b>	<b>83</b>
<b>Control de la Adherencia .....</b>	<b>86</b>
<b>Efectos Adversos.....</b>	<b>87</b>
<b>Seguridad a largo plazo.....</b>	<b>87</b>
<b>Resistencia a fármacos .....</b>	<b>87</b>
<b>Equidad y aceptabilidad.....</b>	<b>89</b>
<b>Uso del método PrEP previo a la concepción en parejas serodiscordantes .....</b>	<b>89</b>
<b>Tiempo de duración del método PrEP.....</b>	<b>91</b>
<b>Consideraciones de implementación .....</b>	<b>92</b>
<b>Métodos preventivos diferentes a la PrEP oral .....</b>	<b>93</b>
Anillo vaginal de dapivirina-Estudio Ring (2016).....	93
Anillo vaginal de dapivirina-Estudio ASPIRE (2016) .....	94
Formulaciones inyectables de larga duración: Estudio ECLAIR (2017).....	94
<b>Prevención secundaria: profilaxis postexposición (PPE) .....</b>	<b>96</b>
<b><i>CAPÍTULO III. METODOLOGÍA .....</i></b>	<b>97</b>
<b><i>Enfoque de la investigación .....</i></b>	<b>97</b>
<b>Enfoque Cuantitativo .....</b>	<b>97</b>
<b>Enfoque Cualitativo.....</b>	<b>98</b>
<b><i>Alcance investigativo.....</i></b>	<b>99</b>
<b>Exploratorio.....</b>	<b>99</b>

	7
<b>Descriptivo</b> .....	<b>100</b>
<b><i>Sujetos y fuentes de información</i></b> .....	<b>100</b>
Encuesta.....	100
Revisión Bibliográfica .....	100
<b><i>Fuentes de Información</i></b> .....	<b>101</b>
<b><i>Población y Muestreo</i></b> .....	<b>104</b>
Población .....	104
Muestreo .....	105
Tamaño de la muestra.....	106
<b><i>Categorías de Análisis</i></b> .....	<b>107</b>
Categoría 1: Profilaxis Pre-Exposición (PrEP) contra el VIH.....	107
Categoría 2: Costo-efectividad.....	107
Categoría 3: Desafíos.....	108
Categoría 4: Aceptación .....	108
<b><i>CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS</i></b> .....	<b>109</b>
Categoría N° 1: Aplicación de la profilaxis preexposición (PrEP) contra VIH.....	109
Estado Intercontinental de la PrEP .....	109
Población usuaria de la PrEP.....	113
Categoría N° 2: Costo-Efectividad de la profilaxis preexposición (PrEP) contra VIH.....	117
Categoría N° 3: Principales desafíos de la profilaxis preexposición (PrEP) contra VIH.....	126
Adherencia al tratamiento .....	126

	8
Compensación del riesgo .....	128
Aparición de resistencia a fármacos.....	133
Disponibilidad de la PrEP .....	135
Estigma y discriminación.....	136
<b>Categoría N° 4: Grado de aceptación y conocimiento sobre la PrEP contra VIH.....</b>	<b>138</b>
<b><i>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</i></b>	<b><i>148</i></b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>148</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>149</b>
<b><i>Referencias.....</i></b>	<b><i>150</i></b>
<b><i>Anexos.....</i></b>	<b><i>163</i></b>
<b>Encuesta - Percepción sobre la profilaxis pre-exposición contra el VIH.....</b>	<b>163</b>

### Figuras

<b>Figura 1. Principales funciones del sistema del complemento.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 2. Inmunidad Adquirida Humoral y Celular.....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 3. Diversidad Genética del VIH.....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 4. Estructura del VIH .....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 5. Genoma del VIH-1 .....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 6. Fases de la evolución del VIH .....</b>	<b>56</b>
<b>Figura 7. Mecanismo de acción de los distintos grupos terapéuticos de TAR.....</b>	<b>69</b>
<b>Figura 8. Características del enfoque cuantitativo .....</b>	<b>97</b>

	9
<b>Figura 9. Cantidad de población con VIH por cantón de Costa Rica</b> .....	105
<b>Figura 10. Fórmula para determinar tamaño de muestra</b> .....	106
<b>Figura 11. Tamaño de la muestra</b> .....	107
<b>Figura 12. Estado intercontinental de la PrEP</b> .....	109
<b>Figura 13. Usuarios de PrEP en Brasil 2018</b> .....	113
<b>Figura 14. Porcentaje de personas que han escuchado sobre la profilaxis pre- exposición contra el VIH en las provincias de Heredia y San José en el año 2019</b> .....	139
<b>Figura 15. Número de personas que utilizarían preservativo durante el uso de PrEP en las provincias de San José y Heredia en el 2019</b> .....	146

### Tablas

<b>Tabla 1. Prevalencia mundial del VIH</b>	51
<b>Tabla 2. Estadísticas mundiales del VIH/SIDA 2017</b>	52
<b>Tabla 3. Clasificación de la infección por VIH según situación inmunológica</b>	57
<b>Tabla 4. Generaciones de la prueba ELISA</b>	60
<b>Tabla 5. Cuadro comparativo de las pruebas diagnósticas</b>	62
<b>Tabla 6. Criterios de elegibilidad para el uso de PrEP</b>	83
<b>Tabla 7. Fuentes de información para revisión bibliográfica</b>	101
<b>Tabla 8. Ensayos clínicos de PrEP y población evaluada en África</b>	115
<b>Tabla 9. Ensayos clínicos de PrEP y población evaluada en Tailandia</b>	116
<b>Tabla 10. Coste-efectividad de la PrEP en HSH</b>	119

	10
<b>Tabla 11. Estudios de eficacia y adherencia más relevantes</b>	126
<b>Tabla 12. Compensación de riesgo en HSH durante el uso de PrEP</b>	128
<b>Tabla 13. Número de casos de resistencia reportados durante el uso de PrEP</b>	133
<b>Tabla 14. Número de personas que utilizarían y pagarían por PrEP en las provincias de San José y Heredia en el año 2019</b>	141
<b>Tabla 15. Aceptabilidad de PrEP dependiendo del escenario planteado en las provincias de Heredia y San José en el año 2019</b>	142
<b>Tabla 16. Número de personas que utilizarían preservativo durante el uso de PrEP en las provincias de San José y Heredia en el 2019</b>	145

*Dedicada en primer lugar a Dios, quien fue la luz que guio mi sendero y me permitió llegar hasta donde estoy hoy. A mi madre por ser mi más grande motor de inspiración, a mis hermanos por su amor y apoyo incondicional y a cada una de las personas que me impulsaron y motivaron a seguir adelante cuando el camino se puso cuesta arriba.*

*Agradezco infinitamente a Dios por brindarme la gracia y la sabiduría que me permitieron culminar esta etapa de la mejor manera, un ciclo que se cierra y grandes oportunidades que se abren. Gracias mamita por nunca dejar de confiar en mi y por recordarme que si podía. Este gran logro es tanto tuyo como mío, porque sin ti este sueño jamás se habría convertido en realidad.*

*Gracias*

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

En este capítulo se describirán las generalidades del trabajo de investigación correspondientes al problema que se pretende resolver, así como los objetivos que se cumplirán en el progreso de esta investigación, los motivos en sí para su desarrollo, y se facilitará una perspectiva general del proyecto.

### **Planteamiento del problema**

La enfermedad del VIH ha seguido incrementándose con el paso de los años; a pesar de los esfuerzos en las innovaciones de tratamiento, esta sigue considerándose aún como una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto a nivel mundial. Las repercusiones de la enfermedad han rebasado rápidamente el impacto a nivel médico y biológico, para también ubicarse en el terreno social, económico y político. La incidencia del VIH/SIDA anteriormente se reducía a grupos minoritarios; sin embargo, actualmente es una afección que no discrimina género, edad ni clase social, convirtiéndola así en una problemática social que afecta a todos.

Según datos y cifras publicadas por la OMS (2018), estiman que esta enfermedad ha cobrado más de 35 millones de vidas a lo largo de los años. Para el 2016 había aproximadamente 36,7 millones de individuos contagiados con el virus del VIH, produciéndose, en ese mismo año, 1,8 millones de nuevas infecciones. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye sin duda uno de los principales problemas sociales, con importantes tasas de morbilidad y mortalidad. (párr. 4-7).

Si bien la incidencia total del VIH está decayendo, en algunos países y regiones va en aumento. La tasa de infecciones entre las adolescentes y las mujeres jóvenes del África subsahariana es el doble de la de los niños y los hombres de la misma edad. Los avances no son suficientes o no se logran con la suficiente rapidez, ni alcanzan a muchos de los grupos poblacionales más expuestos al riesgo de contraer VIH. Asimismo, se observan importantes disparidades en el acceso al tratamiento y la atención, pues, en muchos países, los niños varones y los hombres quedan relegados. (OMS, 2016, p.11)

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) (2015), en su documento “Acción acelerada para la prevención combinada”, indica que la epidemia de

VIH se mantiene principalmente debido a focos de altos índices de transmisión. Según las últimas estadísticas, estos focos incluyen poblaciones clave, donde deben centrarse los esfuerzos; entre estas se puede mencionar profesionales del sexo, mujeres y hombres transgénero, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, y personas que consumen drogas intravenosas; además, zonas demográficas específicas, entre ellas las zonas oriental y meridional de África. (pp. 3-12).

Machado (2013), en su trabajo de investigación, menciona que la implementación de tratamiento antirretroviral, en combinación con medidas de prevención no farmacológicas, forma parte de los métodos utilizados para hacer frente a la enfermedad. Una vez iniciada la terapia con fármacos antirretrovirales, se plantea el reto de evaluar, de manera individual, si esta resulta eficaz para controlar la carga viral y elevar el conteo de células CD4, logrando, con ello, mejorar la calidad de vida de los pacientes. (p. 7).

El uso de terapia antiviral ha logrado reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Desafortunadamente, esta estrategia se ve comprometida cuando aparecen factores como desarrollo de resistencia a los fármacos, la poca adherencia al tratamiento, el costo elevado y el poco acceso a los mismos. Dentro de estos, la resistencia a medicamentos es considerado el principal factor causante de la disminución en la supresión viral, y para hacer frente a este fenómeno actualmente se implementa el uso de terapias combinadas, así como la realización de test de resistencia, previo a la medicación. (pp. 7-8).

Si bien hoy en día existe gran cantidad de tratamientos farmacológicos contra enfermedades de transmisión sexual. entre estas el VIH, las terapias no han sido suficientes para la erradicación de las mismas, por lo que, en los últimos años, entidades de salud mundial han llegado a la conclusión de que hace falta un método preventivo combinado, para hacerle frente a esta pandemia. Para ello se pretende la implementación de servicios clínicos y no clínicos, el empleo simultáneo, la adaptación y el direccionamiento adecuado de diversos métodos, que empleados en conjunto tendrán mayor impacto que una sola estrategia. (The White House, 2015, p. 20).

Dentro de las herramientas, a utilizar en el método preventivo combinado, se encuentra promover la educación y divulgación de información acerca del VIH. La educación sobre salud

sexual es una de las cuestiones más debatidas por la sociedad; las diferencias en opiniones son muy grandes cuando se trata de dilucidar hasta qué punto se debe informar acerca de métodos preventivos, para evitar el contagio de enfermedades de transmisión sexual, lo que ha sido uno de los problemas para lograr llegar a toda la población con medidas preventivas; por ello, se busca comenzar a actuar desde este punto, con el fin de obtener bases firmes de prevención, que permitan llegar a la población en general. (The White House, 2015, p. 40).

Adicional a ello, en los últimos años, en determinados países, se ha llevado a cabo la implementación del método de profilaxis pre exposición (PrEP), estrategia que consiste en la administración de tratamiento antirretroviral a individuos con VIH negativo, los cuales presentan alto riesgo de contagio. La PrEP ofrece una opción preventiva sumamente eficaz, según lo demuestran estudios realizados, en los cuales se observaron porcentajes de reducción de riesgo de hasta el 90% cuando existe una elevada adherencia. (ONUSIDA, 2015, pp. 3-4).

Sin embargo, la implementación de esta nueva estrategia profiláctica conlleva una serie de medidas importantes. que deben ser aplicadas a nivel mundial, según menciona ONUSIDA (2015):

La aplicación de la PrEP plantea nuevos retos a la hora de planificar, gestionar y financiar los programas combinados de prevención. Materializar la promesa de la PrEP exigirá que los gobiernos, los donantes, la sociedad civil y otras partes interesadas unan fuerzas para abordar sistemáticamente la concesión de licencias de medicamentos antirretrovirales con respecto al uso de la PrEP y establecer prioridades con respecto a los lugares y poblaciones de aplicación, de manera que los servicios sean fácilmente accesibles para los usuarios y se garantice su adhesión. Estos esfuerzos valen la pena en función de su contribución al logro de las metas mundiales de que menos de 500000 personas contraigan anualmente el VIH en 2020 y del fin del SIDA como una amenaza para la salud pública en torno al año 2030. (p. 2).

A nivel nacional, un documento publicado por el Ministerio de Salud (MINSa) (2016) menciona que mientras el SIDA muestra una tendencia a la disminución, para el periodo 2002-2015 se diagnosticaron 8124 nuevos casos de VIH. Estos nuevos casos detectados de infección se presentan principalmente en el sexo masculino (80,5%), siendo la razón hombre/mujer para ese

periodo de 4:1 (4 hombres por cada mujer). El grupo de edad más afectado fue el de 20 a 49 años, siendo el 80,5% de los casos del periodo. Las provincias que registraron las tasas más altas fueron San José, Heredia y Puntarenas, aportando el 65,9% de los casos del periodo. (pp. 11-13).

Si bien el país tiene una epidemia concentrada en ciertas poblaciones, más allá de los datos epidemiológicos, es importante reconocer la vulnerabilidad, tanto para adquirir el virus como para su posterior tratamiento, que enfrentan ciertas poblaciones como las mujeres y las personas jóvenes, quienes son particularmente afectadas por las condiciones estructurales de desigualdad y la discriminación histórica por razones de género (incluyendo la violencia contra las mujeres) y etarias, condiciones que a la vez se intersectan con otras categorías de opresión como la etnia, la condición migratoria, la orientación sexual, la identidad de género, entre otras. La respuesta integral al VIH debe necesariamente contemplar a estas poblaciones y sus necesidades específicas. (MINSa, 2016, p. 19).

Ugarte (2017), en su artículo de periódico “Autoridades llaman la atención ante el aumento del VIH en Costa Rica”, menciona que las autoridades del Ministerio de Salud registraron un aumento en los casos de VIH y SIDA, desde el 2013 y hasta el 2016. Alejandra Acuña, funcionaria de esa institución, advirtió que esto se puede atribuir a que “entre el conocimiento y la práctica hay una gran brecha “. Es decir, si bien los costarricenses están al tanto de las vías de transmisión, así como qué son el VIH y SIDA, lo cierto es que no aplican las medidas de prevención necesarias para evitar el contagio. (párr. 3-10).

Rodríguez (2017), en su artículo publicado en el periódico La Nación “OMS alerta sobre aumento de resistencia a tratamientos contra VIH”, cita que dentro de los factores que causan aumento de la resistencia a los fármacos antivirales contra el VIH podrían incluirse aquellas personas que abandonan su tratamiento por falta de acceso al mismo, o bien, por otro lado, están las personas con algún tipo de adicción, ya sea al alcohol o las drogas que, por su condición, resulta difícil mantener un tratamiento diario. También podrían incluirse los pacientes que llevan años tomando hasta ocho medicamentos al día, lo cual llega a cansarles, provocando así el abandono del mismo. (párr. 12).

Según Solano, infectólogo y jefe de la Clínica del VIH del Hospital Calderón Guardia en un documento publicado en el periódico costarricense La Nación (2017), menciona que algunos fármacos antirretrovirales están perdiendo la batalla contra el VIH; esto ocurre porque cierto número de la población ha contraído cepas del virus que son resistentes a los antirretrovirales que se encuentran disponibles; por ello, en este tipo de personas los medicamentos son ineficaces desde el inicio del tratamiento. Por otro lado, el motivo principal de este problema se debe a que las personas no cumplen con el tratamiento según lo indicado, y cuando se suspende la terapia por periodos de tiempo, la carga viral tiende a aumentar, y los fármacos anteriormente empleados dejaron de ser útiles. (párr. 9-10).

Por esta razón, y según lo indagado, la autora de esta investigación se realiza la siguiente interrogante: ¿Cuál es el impacto socio-económico de la implementación de fármacos antirretrovirales como medida profiláctica contra el virus del VIH?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

- Analizar el impacto, a nivel social y económico, de la implementación del uso de fármacos antirretrovirales como método profiláctico contra el virus del VIH.

### **Objetivos Específicos**

- Investigar a nivel intercontinental el proceso de implementación de tratamiento antirretroviral como profilaxis pre-exposición (PrEP) contra la enfermedad del VIH.
- Determinar el costo-efectividad del uso de fármacos antirretrovirales como profilaxis preexposición contra el virus del VIH.
- Caracterizar los principales desafíos de la profilaxis previa a la exposición como parte del paradigma emergente de la prevención combinada del VIH.
- Conocer el grado de aceptación y conocimiento que tienen hombres y mujeres de 18 a 40 años residentes de San José y Heredia sobre la aplicación de PrEP.

## Justificación

En esta investigación se proporcionará información seleccionada y confiable, con el fin de brindar una actualización sobre las estrategias mundiales que actualmente se están implementando para reducir nuevas infecciones por el VIH. Se pretende dar a conocer la serie de beneficios y el impacto, a nivel social y económico, que estos nuevos métodos han tenido en los países donde han sido previamente aprobados. Se busca informar y educar, a la población, sobre las terapias farmacológicas preventivas, con el fin de que una vez que estas sean aprobadas a nivel nacional, los ciudadanos se comprometan con el uso responsable de los tratamientos, y disminuir, así, las cifras de contagios por año, tanto a nivel nacional como internacional.

Las estrategias de prevención contra el virus de inmunodeficiencia humana siguen siendo un gran desafío para la salud pública. A pesar de los grandes esfuerzos logrados en los últimos años, la infección por el VIH continúa siendo una epidemia que representa una grave amenaza para todas las regiones. Los procesos para la erradicación de la misma se ven opacados por desafíos, como una cobertura de servicios inadecuada y la carencia de campañas preventivas, que permitan informar y educar a las comunidades de los diferentes centros de salud. Por ello, es importante que la población conozca el estado actual de los diferentes tratamientos y métodos preventivos que se están implementando, con el fin de lograr la erradicación futura de la enfermedad.

Debido a la falta de una vacuna eficaz contra el VIH, el uso constante del condón sigue siendo la piedra angular de prevención; las intervenciones biomédicas como la circuncisión masculina y el uso de medicamentos antirretrovirales representan métodos de prevención adicionales. Entre las intervenciones que prometen reducir las cifras de nuevos contagios por año, se encuentra la profilaxis previa a la exposición (PrEP). Estudios a lo largo de los últimos años han demostrado que la profilaxis oral con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o la combinación de TDF y emtricitabina (FTC) proporcionan protección a hombres que tienen sexo con hombres (HSH), hombres y mujeres heterosexuales, usuarios de drogas intravenosas y parejas serodiscordantes. (Molina, 2015, p. 2237).

Sánchez, Vivancos & Moreno (2017) mencionan que la profilaxis farmacológica preexposición es 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; es decir, manteniendo altos niveles de adherencia al tratamiento; esto ha sido un factor importante para garantizar la eficacia de los medicamentos antirretrovirales, ya que los niveles de fármaco en sangre juegan un papel de gran importancia. La estrategia ha demostrado, además, un perfil adecuado en seguridad, tolerancia y efectos adversos, siendo además coste-efectiva según los estudios realizados para valorar este importante aspecto. (pp. 632-633).

Los antivirales (TDF, TDF/FTC) usados como terapia preventiva en pacientes seronegativos con alto riesgo de contagio al VIH, han demostrado ser fármacos bien tolerados a corto y mediano plazo, poco asociados con el desarrollo de efectos adversos. En la gran mayoría de los estudios analizados, no existieron diferencias clínicamente significativas entre los grupos TDF o FTC/TDF y los grupos placebo con respecto a la aparición de cualquier efecto adverso, efectos adversos grado 3/4, trastornos gastrointestinales, diarrea o discontinuación del estudio por efectos adversos graves. (Sánchez, Vivancos & Moreno, 2017, pp. 632-633).

Si bien el método de profilaxis previo a la exposición es una estrategia relativamente reciente, existe gran número de estudios clínicos y científicos que respaldan los beneficios de su implementación. Sin embargo, dicha información acerca de su seguridad, eficacia y modo de empleo ha sido vagamente divulgada; debido a esto, existe en la sociedad un sinnúmero de dudas y preguntas sobre la verdadera eficacia de esta estrategia; por ello, mediante la presente revisión bibliográfica, se pretende dar respuesta a las preguntas más frecuentes, así como ampliar el concepto actual del VIH, educar y capacitar a la sociedad sobre el método PrEP, con el fin de que se dé el mejor aprovechamiento del mismo.

Un metaanálisis, realizado por Fonner et al. (2016), tenía como objetivo evaluar la evidencia del uso de PrEP oral como estrategia preventiva, considerando el promedio de todos los estudios; se obtuvo que este método evitó siete de cada diez infecciones por el VIH, que podrían haberse producido sin dicha intervención. En dicho metaanálisis se incluyeron estudios, donde la tasa de adherencia fue muy baja, por lo que se concluye que cuando se toma de forma constante, la PrEP tiene una eficacia de casi el 100%. Solo existen tres casos documentados en que las personas se infectaron por el virus, a pesar de mantener una alta adherencia. En dos de esos

casos, las personas implicadas fueron infectadas por una variedad rara del virus, con una elevada resistencia a fármacos antirretrovirales. (pp 1973-1981).

ONUSIDA (2015) en su documento “Acción acelerada para la prevención combinada” indica, si queremos reducir nuevas infecciones por el VIH en todo el mundo a menos de 500 000 de aquí a 2020 -un paso previo para poner fin a la epidemia de VIH como amenaza para la salud pública para el año 2030-, debemos acelerar la respuesta, **lo que incluye un compromiso renovado con los programas de prevención del VIH, los fondos sostenidos y necesarios para llevarlos a cabo y una aplicación más amplia.** Es necesaria la  **saturación de los programas de prevención del VIH en lugares específicos y para poblaciones clave específicas,** de modo que la prevención del VIH se preste donde tenga más repercusión y a las personas que más lo necesiten. (p. 3).

Ningún enfoque por sí solo podrá acabar con la epidemia del VIH, por lo que es necesario que a nivel mundial se dé la implementación de una terapia preventiva combinada de alto impacto con eficacia demostrada, que involucre tantas acciones preventivas farmacológicas y no farmacológicas. Entre estas, se podría mencionar la distribución de preservativos, el inicio inmediato de tratamiento antiviral en pacientes contagiados, la profilaxis previa a la exposición y la profilaxis postexposición. Algunas de estas medidas ya están siendo implementadas, y en países muy afectados se han observado disminuciones significativas; sin embargo, no son universales, por lo que es necesario ampliar las estrategias a nivel mundial.

El costo global del tratamiento de la enfermedad por VIH es elevado, y es considerado uno de los capítulos más importantes del gasto farmacéutico, especialmente para aquellos países en los que la prevalencia de la enfermedad es alta, y se mantiene también una incidencia elevada. Sin embargo, a pesar del alto costo de los fármacos, el tratamiento antirretroviral se ha establecido como una de las estrategias más coste-efectivas que se han implementado hasta el momento en la lucha contra el VIH, con un notable aumento en la supervivencia y mejora de la calidad de vida. (Moreno, 2016, pp. 147-148),

Nichols, Boucher, Valk, Rijnders & Vijver (2016) realizaron en Holanda un estudio matemático de coste-efectividad; en este calculan que el coste que supondrá el tratamiento y atención del VIH en los próximos 40 años rondará los 8,300 millones de euros. La

implementación de un programa de PrEP diaria, con los precios actuales de los medicamentos y una aceptación del 10% de la población aumentaría este coste en un 4,3% (un 0,5% si la estrategia de administración de la PrEP es "a demanda"). Si el precio de la PrEP se redujera en un 70% respecto al del tratamiento, la PrEP diaria supondría un ahorro de 25 millones de euros, mientras que la PrEP "a demanda" permitiría ahorrar 101 millones. (p. 2).

Los gastos para acabar con la epidemia del VIH continuarán siendo elevados; sin embargo, será de gran importancia aumentar con rapidez las inversiones en iniciativas preventivas de respuesta frente al VIH. Es importante que los recursos sean principalmente distribuidos de forma equitativa en los países con grupos poblacionales y zonas donde la transmisión del virus y la carga de la enfermedad son mayores. Centrar los paquetes de prevención del VIH en las personas con un mayor riesgo y en los lugares clave puede aumentar el impacto de la prevención incluso sin aumentar el gasto. Sin embargo, para ello no solo es necesario intensificar los programas donde más se necesitan, sino también reducir el gasto donde los programas son menos necesarios.

### **Antecedentes**

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se reconoció como una nueva enfermedad en 1981, cuando un creciente número de jóvenes homosexuales fueron víctima de infecciones oportunistas inusuales y tumores malignos raros. Años más tarde, tras extensos procesos de investigación, se logró aislar el retrovirus causal de esta nueva enfermedad, el cual fue denominado como virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), causante de lo que se ha convertido en una de las enfermedades infecciosas más devastadoras que han surgido en la historia reciente. (Sharp, Hahn, 2011, p. 1),

El VIH-1 no es solo un virus, sino que consta de cuatro linajes distintos, denominados grupos M, N, O y P, cada uno de ellos resulta de un evento de transmisión independiente entre especies. El primero en ser descubierto fue el grupo M y se considera la forma pandémica del VIH-1; ha infectado a millones de personas y se ha encontrado en prácticamente en todos los países del mundo. El grupo O se descubrió en 1990 y tiene menos prevalencia que el grupo M; este representa menos del 1% de las infecciones globales por VIH-1, y se limita en gran medida a Camerún, Gabón y países vecinos. (Sharp, Hahn, 2011, pp. 9-10).

Por otra parte, el grupo N se identificó en 1998, y es incluso menos frecuente que el grupo O; hasta la fecha solo se han documentado 13 casos de infección del grupo N, todos en individuos de Camerún. Finalmente, el grupo P se descubrió en el 2009, en una mujer camerunesa que vivía en Francia y, a pesar de la extensa exploración, hasta ahora solo se encontró una persona más infectada con el tipo P, quien, de igual manera, era originaria de Camerún. Aunque todos los miembros de estos grupos son capaces de causar el agotamiento de las células T CD4 + y el SIDA, difieren ampliamente en su distribución dentro de la población humana. (Vallari et al., 2010, p. 1403).

Los estudios epidemiológicos moleculares han revelado que la mayoría, si no toda, de la diversificación temprana del grupo M del VIH-1 probablemente ocurrió en África en el área de Kinshasa, entonces llamada Leopoldville. Allí se identificaron todos los subtipos conocidos del grupo M del VIH-1, así como linajes adicionales que se han mantenido restringidos únicamente a esta área. El análisis genético de muestras de sangre y tejidos infectados recolectadas de residentes de Kinshasa en 1959 y 1960, reveló que el VIH-1 ya se había diversificado en diferentes subtipos en ese momento. (Worobey et al., 2008, p. 5).

Finalmente, los datos demográficos indican que la pandemia de VIH-1 surgió en un momento en que las poblaciones urbanas en África Central Occidental se estaban expandiendo. Leopoldville era la ciudad más grande de la región en ese momento y, por lo tanto, un destino probable para una nueva infección emergente. Además, los ríos, que en ese momento eran las rutas principales de viaje y comercio, habrían proporcionado un enlace entre el reservorio del virus originario de chimpancés del sureste de Camerún y Leopoldville en las orillas del Congo. Por lo tanto, todas las pruebas actuales conciben Leopoldville/Kinshasa como la cuna de la pandemia del SIDA. (Sharp, Hahn, 2011, p. 15).

Dos años después de la descripción inicial del SIDA en 1981, y después del aislamiento del mismo en 1983, se iniciaron enormes esfuerzos para controlar el virus, y los primeros años se caracterizaron por fallos y desilusiones. Sin embargo, en 1985, se desarrolló la primera prueba de diagnóstico denominada prueba de anticuerpos; posteriormente se iniciaron los primeros ensayos clínicos con inhibidores de la transcriptasa inversa de acción directa con didesoxinucleósidos (INTI), siendo el primer fármaco antirretroviral la azidotimidina (AZT). (Vella, Schwartländer, Sow, Eholie & Murphy, 2012, pp. 1231-1232).

En 1987, el tratamiento con AZT se asoció con una mayor supervivencia a las 24 semanas, pero este beneficio fue de corta duración, ya que a las 48 semanas ya no se observaron beneficios de supervivencia. A pesar de sus limitaciones y efectos secundarios, el AZT, más tarde llamado zidovudina (ZDV), fue aprobado en 1987, para su uso en pacientes con VIH avanzado. En sucesión, otros tres INTI fueron aprobados para su uso en la infección por VIH-1: zalcitabina (ddC), didanosina (ddI) y estavudina (d4T). Cada uno tenía sus propias toxicidades particulares y ninguno se usa ampliamente en la actualidad. (Skowron et al., 1993, p. 8).

La terapia combinada con INTI fue el siguiente enfoque adoptado con resultados alentadores. Cuando se administró ZDV con ddC o ddI, el impacto en términos de aumento de linfocitos CD4 + y supervivencia fue mejor. Sin embargo, los resultados aún no eran duraderos y, a pesar del beneficio clínico limitado, la tolerabilidad siguió siendo deficiente. Debido a estos efectos secundarios, posteriormente se iniciaron tratamientos con dosis más bajas y menos frecuentes, siendo estos relativamente más seguros y con una mejor tolerabilidad. (Skowron et al., 1993, p. 8).

La aparición de nuevos agentes antivirales, desde 1995, ha permitido avances sin precedente en el tratamiento del VIH. Se ha demostrado que la terapia combinada suele ser la más efectiva para tratar el virus. De todo el potencial de la terapia combinada con drogas disponibles, solo se ha realizado un número limitado de posibles combinaciones, incorporando nuevas drogas que han sido totalmente probadas. Los fármacos antirretrovirales actuales se clasifican según su mecanismo de acción: prevenir la entrada del virus en los linfocitos T CD4+, como la capacidad para inhibir las enzimas del VIH transcriptasa inversa o proteasa, o inhibir la integración del virus en el ADN humano. (Tarinas, Tápanes, Pérez, 2000, p. 215).

La FDA, de los Estados Unidos de Norteamérica, organismo encargado de todo lo relacionado con la regulación de los medicamentos, decidió, en lo que a drogas para combatir el SIDA respecta, terminar con la burocracia y dar rápida aprobación a aquellos medicamentos provenientes de laboratorios prestigiosos. A la fecha del 2014, veintiún fármacos antirretrovirales estaban aprobados por la FDA, para su administración en adultos y adolescentes infectados por el VIH, y 19 de ellos para la población pediátrica (la mayor parte disponible en solución líquida, en polvo o en pequeños comprimidos o cápsulas). (Yogev, Gould, 2019, p. 1735).

## **Antecedentes Internacionales**

En el estudio de Vissers, Voeten, Nagelkerke, Habbema & Vlas (2008): “El impacto de la profilaxis previa a la exposición (PrEP) sobre las epidemias de VIH en África e India: un estudio de simulación”, se tenía como objetivo conocer el impacto social que generaría el uso del método PrEP en Kenia y el sur de India. Se concluyó que la PrEP puede tener un impacto sustancial en la reducción del VIH; sin embargo, se debe ser consciente de los posibles cambios en el comportamiento de riesgo, especialmente en el sur de la India, donde el uso del condón ya es muy alto durante el sexo comercial, y pequeños cambios podrían tener fuertes efectos negativos. La implementación de esta estrategia debe ir acompañada de campañas que promuevan el uso de preservativo, con el fin de evitar que la PrEP sea concebida como una sustitución del mismo. (pp. 3-4).

Tang et al. (2014), en su estudio “Actitudes de los proveedores hacia la profilaxis previa a la exposición oral para hombres de alto riesgo que tienen sexo con hombres en Lima, Perú”, tenían el objetivo de analizar el grado de conocimiento, las barreras y las actitudes para prescribir y monitorear la PrEP. De un total de 186 proveedores de atención médica, un 57.5% informó tener conocimiento sobre la PrEP, y el 44.6% indicó que si prescribiría PrEP oral, por otra parte, la falta de directrices locales, la preocupación por el aumento del comportamiento de alto riesgo, la resistencia a los medicamentos antirretrovirales y la disponibilidad limitada de antirretrovirales para las personas infectadas por el VIH, fueron las barreras más mencionadas por parte de los participantes. (pp. 419-420).

Cáceres et al. (2015) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar las promesas y los desafíos de la profilaxis previa a la exposición, como parte del paradigma emergente de la prevención combinada del VIH. Tras el análisis realizado, mencionan que, para que la PrEP se convierta alguna vez en un componente clave de la prevención combinada, se deben enfrentar varias creencias negativas basadas en la evidencia emergente; además, se deben llenar los vacíos de investigación con respecto a la implementación de PrEP, y se deben establecer estrategias de priorización apropiadas. Esos desafíos son directamente proporcionales al impacto que la implementación de PrEP puede tener en la respuesta global al VIH. (p. 9).

Auerbach & Hoppe (2015), en su artículo de revisión, tenían como objetivo principal analizar las perspectivas de las ciencias sociales sobre la profilaxis previa a la exposición para el VIH. Su análisis concluye que, desde un punto de vista clínico, la adherencia puede parecer el problema que se interpone entre la PrEP y su impacto potencial; sin embargo, desde una perspectiva sociológica, hay un conjunto de limitantes para el éxito de esta nueva estrategia; entre estas menciona que sería importante conocer el grado de aceptación de los individuos y las comunidades. Y, tal vez, la pregunta más importante sea si los usuarios potenciales de PrEP se consideran a sí mismos como individuos con alto riesgo de contagio; de ser así, si ese riesgo es suficiente para que participen de manera proactiva en la prevención del VIH. (p. 32).

Smith, Mendoza, Stryker & Rose (2016) realizaron el estudio “Concienciación y actitudes de la PrEP en una encuesta nacional de médicos de atención primaria en los Estados Unidos, 2009-2015”, con el objetivo principal de conocer la evolución del conocimiento y las actitudes hacia la PrEP. En las encuestas realizadas, antes y después de la publicación de los resultados de los ensayos de PrEP, los médicos de atención primaria no conocían la PrEP. Indicaron altos niveles de disposición para prescribirlo a pacientes con alto riesgo de contraer el VIH, y expresaron interés en la educación sobre cómo administrar este nuevo método clínico de prevención del VIH. Será importante continuar monitoreando el conocimiento, las actitudes y las prácticas de los médicos, a medida que aumenta el uso de PrEP en los EE. UU. (p. 10).

Fernández & Martínez (2016), en su artículo de opinión “Profilaxis preexposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?”, tenían como objetivo analizar estudios de eficacia y las principales barreras para la implementación de la PrEP. Tras el análisis detallado de los estudios clínicos más relevantes, concluyen que la baja adherencia al tratamiento es la causa principal de las diferencias encontradas entre los estudios de efectividad; por ello mencionan la importancia de educar sobre el uso adecuado de este método, con el fin de obtener los efectos esperados. Otro aspecto analizado fue el impacto sobre los perfiles de comportamiento sexual y el riesgo de aumento de otras ITS; sin embargo, los estudios no han revelado que la aplicación de PrEP empeore cualquiera de estos aspectos significativamente. (p. 222).

Sánchez, Vivancos & Moreno (2017) realizaron, en su artículo, un repaso sobre los principales aspectos del método PrEP, centrándose fundamentalmente en la eficacia, incertidumbres y posibilidades de su implantación en España. El análisis revela que, en primer

lugar, para implementar esta estrategia, es necesario que forme parte de un plan de prevención global, que incluya consejo asistido y formación; en segundo lugar,, los candidatos serían las personas pertenecientes a grupos sociales cuya incidencia de infección por el VIH sea mayor a 2 casos por 100 personas/año; en tercer lugar, debería ser prescrita y supervisada por un facultativo con experiencia en la infección por el VIH y, por último, el lugar de prescripción y administración de la PrEP debería adaptarse a los recursos disponibles en cada comunidad, siempre que se cumplan los requisitos exigibles para el desarrollo adecuado del programa. (pp. 56-57).

Rodríguez et al. (2018) en su documento "Profilaxis Preexposición al VIH en España" tenían como objetivos brindar información actualizada sobre la PrEP, basándose en evidencia científica recientemente publicada, y formular los criterios de elegibilidad. Entre los resultados más relevantes se menciona la variabilidad en cuanto a eficacia, lo cual se relaciona estrechamente con la adherencia al tratamiento; por ello se menciona la importancia de un seguimiento clínico y analítico junto con consejo asistido y control de la adherencia. Por otra parte, los criterios de inclusión deben asegurar la identificación de personas con alto riesgo de contagio por el VIH. Estos criterios se deben adaptar a cada país; sin embargo, según los datos epidemiológicos, el grupo que más se beneficiaría de recibir la PrEP en Europa es el grupo de HSH y personas transexuales. (pp. 6-24).

Cambiano et al. (2018) realizaron, en el Reino Unido, un estudio con el cual se pretendía determinar el coste-efectividad de la implementación del método PrEP en este mismo país; el análisis consistió en un modelo estocástico dinámico, basado en eventos sexuales de riesgo, de HSH que tuvieron relaciones sexuales anales sin condón en los tres meses anteriores al estudio. y los cuales eran seronegativos. Este análisis sugiere que la introducción de un programa de PrEP para HSH en el Reino Unido podría ahorrar costos. y producir mejores resultados de salud a largo plazo. Sin embargo, una reducción en el costo de los antirretrovirales (incluidos los medicamentos utilizados para la PrEP) reduce significativamente el tiempo para lograr la rentabilidad. (pp. 2-3).

## **Antecedentes Nacionales**

Se indagó en la Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), en la Universidad Iberoamericana (UNIBE) y en la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED), y no se encontró ningún antecedente relacionado con la presente investigación.

## **Proyecciones**

El presente trabajo de investigación pretende fomentar la prevención combinada contra el VIH/SIDA, como estrategia para disminuir el número de nuevos contagios por año en la sociedad. Según las estadísticas recientemente publicadas, las cifras de serovertores al VIH por año muestran disminuciones significativas, cuando se utilizan estrategias preventivas que involucran algún tipo de tratamiento antirretroviral; sin embargo, estas se reducen aún más cuando la población involucrada está informada, y es consciente acerca de los lineamientos a seguir, para obtener los beneficios esperados de dichas terapias.

Por ello, se tiene como objetivo que la población conozca acerca de los beneficios y seguridad obtenida de las estrategias de prevención combinada, que actualmente se implementan en ciertos países. El coste-eficacia de estos métodos preventivos ha sido altamente demostrado por una serie de estudios realizados con anterioridad, lo que respalda que, a nivel de cada país, se garantice un beneficio en cuanto a reducción de contagios, lo que a la vez representa disminuciones futuras en las inversiones necesarias para tratamiento a nuevos pacientes VIH positivos, así como también el costo de sus hospitalizaciones.

De igual manera, es de gran importancia que la sociedad conozca acerca de las limitantes que estas terapias antirretrovirales poseen, siendo la adherencia al tratamiento y la resistencia a fármacos algunas de las más importantes. Los estudios realizados en diferentes poblaciones, a nivel mundial, coinciden en la importancia de mantener una alta adherencia al tratamiento; por ello, mediante este análisis, se busca que los candidatos a participar en estas estrategias estén informados sobre la necesidad de seguir, al pie de la letra, las pautas de tratamiento establecidas, para lograr mantener en sangre los niveles de fármaco necesarios, con el propósito de observar el efecto profiláctico que ofrecen los antirretrovirales contra el VIH.

La educación a la población, acerca de la resistencia a fármacos, se considera como otro de los pilares fundamentales para que esta nueva iniciativa preventiva continúe siendo eficaz; mediante esta investigación, se pretende informar el impacto que genera el abandono de los tratamientos antirretrovirales, ya que una vez que se suspende el tratamiento por períodos de tiempo, este, como consecuencia, irá perdiendo su efectividad, y será necesaria la implementación de un nuevo tipo de antirretroviral, lo que a largo plazo significaría que los antirretrovirales que actualmente existen, perderían su eficacia como método preventivo y como tratamiento en caso de contraer la infección del virus del VIH.

Es por ello que esta investigación planea informarle, a la población, tanto acerca de las ventajas como de las barreras que trae consigo la implementación de antirretrovirales como medida profiláctica contra el VIH, con el fin de generar conocimiento y conciencia para lograr un buen aprovechamiento de los mismos, y así, a futuro, poner freno a esta enfermedad, que actualmente se ha convertido en uno de los problemas más graves de salud, ya que esta ha afectado tanto a nivel social como económico y político a todos los países.

## **CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL**

En el siguiente capítulo se expondrán términos y conceptos que ayudarán a entender los resultados obtenidos durante la presente investigación. Igualmente, será de ayuda para quienes deseen comprender acerca de los antirretrovirales, sus beneficios y limitaciones de su implementación como tratamiento preventivo contra la enfermedad del VIH.

### **Abordaje Farmacéutico en Problemas de Salud Pública**

El autor Debesa (2006) realizó una revisión sobre los principales conceptos de salud pública y su gran importancia en el desarrollo de la salud; entre estas definiciones cita:

"salud pública es el arte de impedir enfermedades, prolongar la vida, fomentar la salud y la eficiencia por el esfuerzo organizado de la comunidad para: el saneamiento del medio; el control de enfermedades transmisibles; educación en higiene personal; organización de los servicios médicos y enfermería para el diagnóstico temprano y el tratamiento preventivo de las enfermedades y el desarrollo del mecanismo social que asegure a cada

uno un nivel de vida adecuado para la conservación de la salud; organizando estos beneficios para que cada ciudadano se encuentre en condiciones de su derecho natural a la salud y a la longevidad". (párr. 23).

La salud pública es considerada un derecho del pueblo; sin embargo, esta no solo depende del Estado, sino que involucra de igual manera a la sociedad en general. Es fundamental que cuando se habla de salud-enfermedad se analice desde un punto de vista multifactorial, ya que son varios los factores que están asociados para lograr un adecuado mantenimiento de la salud en las diversas comunidades de cada país. (Sánchez, 2017, p. 858).

Con respecto al enfoque de la salud pública. la OMS (2013) menciona:

Enfoque de salud pública: aquel que atiende las necesidades o el estado de salud colectivo de una población, y no solo de los individuos que la componen. Un enfoque de salud pública supone un esfuerzo de colaboración de todos los componentes del sector de la salud para velar por el bienestar de la sociedad mediante una prevención, tratamiento, atención y apoyos integrales. En el caso del VIH esto supone: formularios limitados y simplificados; el uso a gran escala de combinaciones de dosis fijas en el tratamiento de primera línea de adultos y niños; la gratuidad de la atención y de los fármacos en el lugar de prestación de los servicios; la descentralización, y la integración de los servicios, incluida la delegación de funciones y la simplificación de la monitorización clínica y de la farmacovigilancia. (p. 14).

Según la Organización Mundial de la Salud (2006), en su documento "Salud pública innovación y derechos de propiedad intelectual", refiriéndose al tema, indica que:

El mundo se enfrenta a un dilema fundamental. En los últimos años se ha producido un rápido incremento del potencial tecnológico y económico mundial, y, gracias a ello, ha aumentado la capacidad para superar los problemas relacionados con la pobreza y la mala salud. No obstante, en numerosos países en desarrollo se ha deteriorado la situación sanitaria debido, en gran medida, al VIH/SIDA, pero también a la reaparición de otras enfermedades infecciosas y al incremento de la carga de enfermedades no transmisibles. (p. 12).

Sánchez (2017) menciona que el acceso a medicamentos de calidad es base primordial y esencial en los servicios de atención de salud; estos forman parte de múltiples programas de prevención, así como también son indispensables para tratar el sinnúmero de enfermedades que afectan actualmente a la sociedad. Cuando se tiene acceso a los mismos y se administran de manera adecuada, se logra observar su efectividad a nivel de la práctica real. Sin embargo, entre los principales problemas que afectan, a nivel global, se mencionan la distribución inequitativa de los mismos, el elevado costo y la administración inadecuada. (p. 858).

De acuerdo con la OMS (2016), el VIH continúa siendo catalogado como una de las amenazas más graves para la salud pública. Para finales del 2014, a nivel mundial, existía un total de 37 millones de personas infectadas; de estas, al menos unos 17 millones no tenían conocimiento de su estado serológico, y al menos 22 millones no tenían acceso a tratamiento antirretroviral, lo cual revela que el abordaje de la enfermedad en los últimos años ha sido ineficiente, y su implementación no ha sido equitativa a nivel global, por lo que aún persisten poblaciones que quedan relegadas. (p. 11).

La ampliación del tratamiento de los 17 millones actuales a la totalidad de las personas con VIH debe ser una prioridad que contribuirá a reducir enormemente las nuevas infecciones y las muertes. Sin embargo, para que todas las personas infectadas por el VIH puedan iniciar el tratamiento antirretrovírico, será necesario que los países y sus asociados hagan un esfuerzo sin precedentes. (OMS,2016, p. 11).

En la actualidad, se planifican estrategias dirigidas a integrar a todos los profesionales sanitarios, con el fin de que se aumente la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades con mayor incidencia a nivel social; con ello se pretende lograr aumentar niveles de salud y calidad de vida, así como disminuir las complicaciones que requieran de hospitalización, siendo esto eficiente a nivel financiero para cada país. (Debesa, 2006, párr. 30-31).

En lo que respecta a la atención farmacéutica de pacientes con VIH, la OMS (2013) menciona lo siguiente:

Proceso asistencial integral al paciente con VIH: conjunto integral de servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento del VIH y de apoyo a los afectados y a sus familias en el que se incluyen: el diagnóstico inicial de la infección y su vinculación a la atención sanitaria; la conducta clínica ante las infecciones oportunistas y otras afecciones comórbidas; el inicio, mantenimiento y seguimiento del TAR; el cambio al TAR de segunda y tercera líneas, y la atención paliativa. (p. 13).

El farmacéutico, como profesional del área de la salud, está en el deber de contribuir a la mejora de los planes de salud que se establezcan a nivel de cada comunidad; cuenta con autorización y con las capacidades e instrumentos necesarios para velar por una dispensación y uso adecuado de los medicamentos por parte de los pacientes; su misión está en identificar y valorar las necesidades de salud de la población, y ofrecer tratamientos farmacológicos que resulten eficaces para cada individuo, velando siempre por la seguridad de los pacientes. (Sánchez, 2016, p. 859).

La Organización Panamericana de la Salud (2012) en su documento “Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud”, indica que:

En primer lugar, la entrega de los servicios farmacéuticos se define como proceso clave porque es el que implica la relación directa con el usuario/paciente. De este proceso hacen parte las actividades de promoción de la salud, la dispensación, el acompañamiento farmacoterapéutico, la farmacovigilancia y el apoyo a la automedicación responsable, entre otros. Se presentan también diferentes situaciones de las personas, en las cuales se hace necesario darles una atención especial. (párr. 21).

Según Vázquez, Varela, Ramalhon & Carmona (2017) en relación con el tema indican, que:

En las últimas décadas, la práctica de la Atención Farmacéutica (AF) ha estado predominantemente permeada de metodologías tecnicistas, que posibilitan la obtención de indicadores cuantitativos para evaluar sus procesos y resultados, asociados a la detección de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). (p. 63).

Es por ello, que se considera necesario que esta práctica abarque también ámbitos que sean cualitativos, los cuales estén relacionados con la condición social y psicológica del paciente, su estilo de vida asociado a la enfermedad y las experiencias relacionadas con la medicación. La atención farmacéutica, desde este punto de vista, aporta una visión integrada al farmacéutico, a través de un abordaje holístico al paciente y convirtiéndola, así, en una práctica más humanizada. (Vázquez, Varela, Ramalho & Carmona, 2017, p. 63).

### **Sistema Inmunológico**

A continuación, se realiza una breve descripción del sistema inmune, principales características y definiciones conceptuales importantes para el entendimiento de las reacciones y alteraciones que ocurren en este frente a la infección, por el virus de la inmunodeficiencia humana.

#### **Generalidades del Sistema Inmune**

La ciencia encargada del estudio de las reacciones de defensa, que desarrolla cada organismo frente a microorganismos o partículas extrañas, es conocida como inmunología, una rama de la ciencia relativamente reciente. El sistema inmunológico está formado por una serie de células localizadas en todo el organismo, las cuales están interconectadas para mantener la seguridad de dicho sistema. Este es el encargado de proteger al cuerpo frente a los diferentes agentes externos o internos, que pueden causar alteraciones y debilidades del mismo. (Hernández, 2002, pp. 18-19).

Toche (2012), en su artículo de investigación “Visión Panorámica del Sistema Inmune,” con respecto a la clasificación de este, indica que:

El sistema inmune media numerosas patologías, por lo que es importante conocer su estructura y funcionamiento. Se clasifica en innato y adquirido. El sistema inmune innato brinda una temprana e inespecífica respuesta contra los microorganismos. El sistema inmune adquirido humoral y celular nos brinda una respuesta específica para diferentes moléculas, posee memoria frente a los antígenos y diversidad para reaccionar a una gran variedad de antígenos. (p. 446).

Ochoa (2011), en concordancia con lo anterior, menciona que la respuesta innata, también conocida como respuesta natural, consiste en la primera línea de barrera contra los microorganismos, y se cuenta con ella desde el nacimiento, y las respuestas adquiridas (adaptativas) son consideradas un tipo de mecanismo de defensa mucho más evolucionado, las cuales son estimuladas y mejoradas ante la exposición repetida a una determinada infección. (p. 4).

### **Inmunidad innata y sus principales componentes**

El autor Toche (2012) indica que este es el sistema inmune más antiguo, y se puede localizar en todos los organismos multicelulares, incluyendo los insectos y las plantas. Se activa de manera rápida frente a diferentes estímulos infecciosos, que puedan resultar peligrosos para el organismo; sin embargo, posee especificidad limitada. (p. 446).

Los componentes principales que conforman el Sistema Inmunitario Innato se detallan a continuación:

#### **Epitelios**

Conforman una barrera física y química, la cual tiene como función principal impedir la entrada de patógenos. Dentro de ellos se pueden mencionar: los flujos de aires y fluidos, los ácidos grasos, las defensas de la piel, el sudor, la lisozima de las lágrimas, la saliva, la pepsina del intestino y el pH ácido del estómago. (Toche, 2012, p. 447).

#### **Neutrófilos**

Según lo que indican los autores Diz, Ocampo & Fernandez (2002), estas son células originadas en la médula ósea, y constituyen la primera línea de defensa contra los microorganismos. Como principal función tienen la lisis y la fagocitación de agentes infectantes; la acción fagocítica es un proceso complejo, que inicia con la localización del agente patógeno y, posteriormente, finaliza con la destrucción del mismo. Las alteraciones de estas están asociadas a defectos celulares de carácter hereditario; sin embargo, en algunas ocasiones se relacionan factores extrínsecos como fármacos, diabetes o infecciones. (pp. 46-47).

## Células NK (*Natural Killer*)

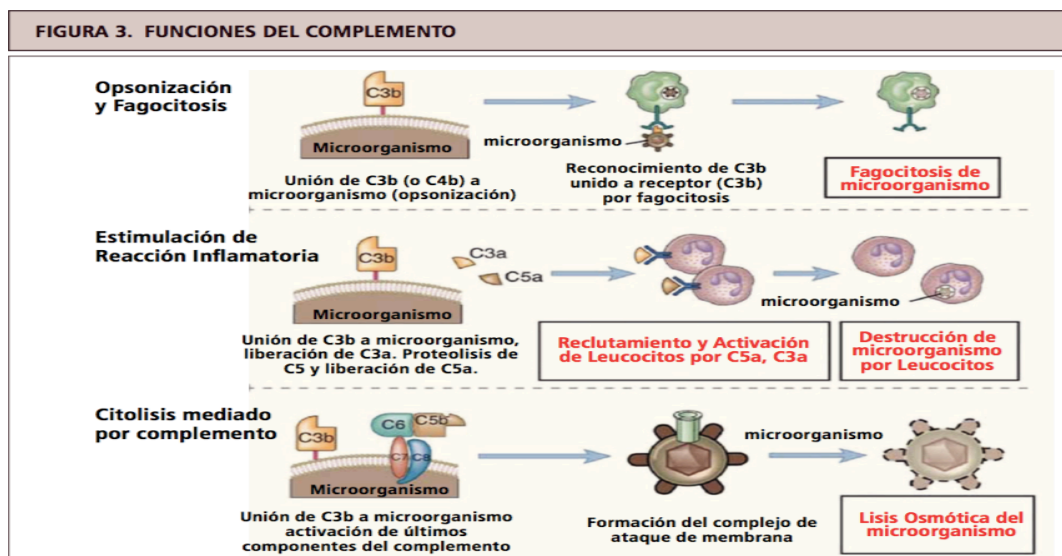
Sánchez (2013) con respecto a las funciones de este tipo de células pertenecientes al sistema inmunológico menciona que:

Las células *natural killer* (NK) son unos componentes del sistema inmune innato cuya principal función es la de eliminar células infectadas o tumorales. Sin embargo, también tienen la capacidad de regular la función de otras células del sistema inmune mediante la secreción de citoquinas y quimioquinas para activar las defensas. El efecto de las células NK debe estar bajo una regulación muy fina para evitar la aparición de enfermedades autoinmunes mediante pérdida de la tolerancia. (párr. 1).

## Sistema del complemento

Son proteínas que circulan inactivas en el plasma. Son sintetizadas en hígado y macrófagos. El sistema del complemento es capaz de dirigir la lisis y la opsonización sobre membranas biológicas de agresores y no de las propias, debido a un estricto control a cargo de proteínas solubles y de membrana que lo impiden. Las principales funciones del sistema del complemento se muestran en la figura 1. (Toche, 2012, p. 447).

**Figura 1. Principales funciones del sistema del complemento**



Nota: Toche, 2012, p. 447.

## **Citoquinas**

En relación con los principales componentes del Sistema Inmune, la autora Castillo (2016), en su investigación clínica sobre las citoquinas, indica lo siguiente:

Son moléculas proteicas secretadas por diversos tipos de células y actúan como reguladoras del funcionamiento de otras. Muchas citocinas son sintetizadas por células del sistema inmune con pluralidad de roles sobre otras células de este sistema por lo que se conocen como Interleuquinas (IL), que regulan funciones como activación, proliferación y diferenciación celular; secreción de anticuerpos; quimiotaxis; proceso de inflamación, entre otras. (p.1).

## **Macrófagos**

Pertenecen a la inmunidad innata y, al igual que los neutrófilos, poseen capacidad fagocítica. Como paso inicial estos reconocen el microorganismo mediante receptores de membrana; una vez identificado este, es endocitado dentro del fagosoma; posteriormente ocurre una fusión con el lisosoma, lo cual genera que pase a formarse el fagolisosoma, produciéndose, de este modo, la lisis bacteriana y la degradación del patógeno. (Ochoa, 2011, p. 11).

## **Inmunidad adquirida y sus componentes principales**

Según lo explica Toche (2012), este tipo de sistema adaptativo posee mejores respuestas y capacidad defensiva frente a exposiciones repetidas frente a un mismo patógeno, lo cual, en comparación con el sistema innato, lo hace un sistema más eficiente, teniendo la capacidad y los componentes necesarios para defender al organismo contra más tipos de microorganismos que puedan generar daños. (p. 451).

El Sistema de Inmunidad Adquirida posee dos tipos de respuestas inmunes, las cuales se describen a continuación:

## **Inmunidad celular**

Los responsables de este tipo de inmunidad son los linfocitos T, o también llamados células T; su maduración tiene lugar en el órgano linfoide llamado timo, y son los encargados de coordinar el 70% de la respuesta inmune celular. (Hernández, 2002, p. 18).

Estos, a su vez, se dividen en subtipos de células T, cada uno con una función distinta, los cuales se citan a continuación:

### ***Linfocitos T citotóxicos o linfocitos CD+8***

Hernández & Becker (2006), en su artículo referente a los linfocitos, explican su función de la siguiente manera:

Los linfocitos T citotóxicos CD8+ cumplen un papel central en la defensa inmunitaria, en particular contra células infectadas por virus, bacterias y protozoos; además, se han relacionado con la eliminación de algunas células tumorales y células incompatibles en trasplantes. De manera adicional, las células T CD8+ participan en la patogenia de una amplia variedad de enfermedades. Su función efectora se realiza a través de dos mecanismos básicos: citotoxicidad y liberación de citocinas. (p. 432).

Para lograr su función citotóxica, las células T CD8+ emplean dos mecanismos complementarios, uno mediado por la exocitosis de gránulos líticos que contienen moléculas como perforina, la cual es capaz de insertarse en la membrana lipídica y formar poros, lo que resulta en el colapso del potencial de membrana; sin embargo, su papel más importante tal vez sea servir de paso a otras moléculas de los gránulos líticos de la familia de las catepsinas; una de ellas, la granzima B, activa directamente la cascada de señalización de apoptosis mediada por caspasas. (p. 432).

### ***Linfocitos T ayudadores o linfocitos CD+4***

Según Toche (2012), la descripción con respecto a este subtipo de linfocitos se describe de la siguiente manera: “La subpoblación de linfocitos T CD4+ efectora antígenos específico secretan citoquinas que activan (ayudan) a los macrófagos para eliminar los microorganismos

fagocitados e inducen al linfocito B a diferenciarse y secretar anticuerpos que se unen a los antígenos”. (p. 452).

### **Inmunidad humoral**

Es mediada por anticuerpos o inmunoglobulinas, que son secretados por los linfocitos B. La inmunidad humoral constituye el principal mecanismo de defensa frente a infecciones bacterianas. Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son polipéptidos compuestos por dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas. Poseen una región constante (Fc) que determina su clase (G, A, M, D y E) y funciones biológicas y una región variable (Fab) de unión al antígeno. (Hernández & Becker, 2006, p. 432).

Los principales componentes de la inmunidad humoral son los linfocitos tipo B, cuya función y mecanismos de acción se describen a continuación:

#### ***Linfocitos tipo B***

De acuerdo con Brandan, Aguirre, & Aquino (SF), en su artículo con respecto a generalidades de los linfocitos B, mencionan:

Los Linfocitos B son un tipo celular que cumple múltiples funciones en el mantenimiento de la inmunidad y ante la reexposición de noxas. Los linfocitos B se originan y maduran en médula ósea pero una vez que hayan completado estos cambios se ubican en los ganglios linfáticos, donde se activan en presencia de un agente extraño, con la ayuda de otro tipo celular, los Linfocitos T CD4 + o Linfocitos T helper; aunque bajo ciertas circunstancias pueden hacerlo en ausencia de estos. Las células B durante su maduración expresan diferentes moléculas de superficie que son útiles para su identificación y conocimiento de su capacidad funcional. (párr. 1).

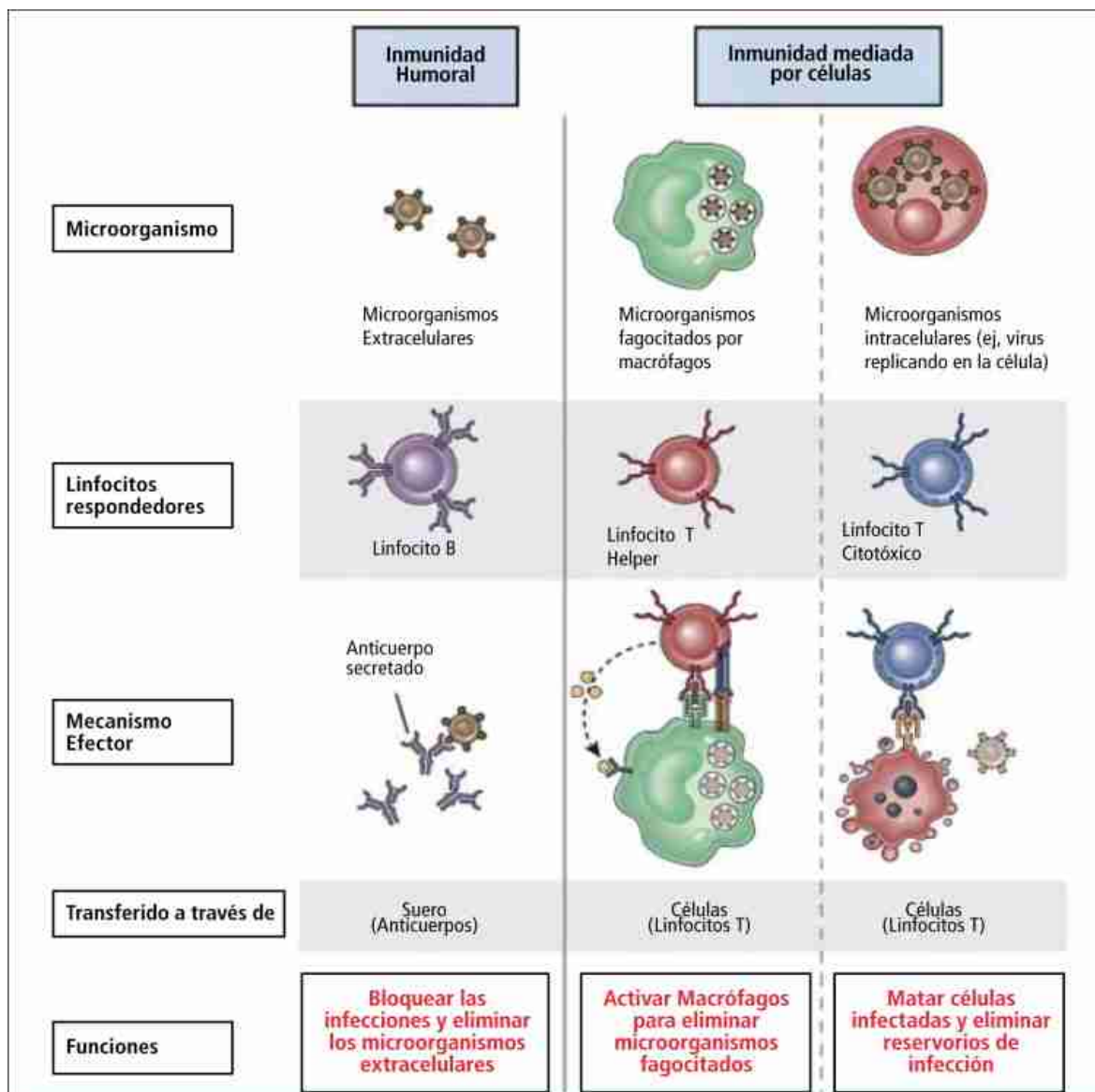
Por otra parte, con respecto a este tipo de células Ochoa (2012), en concordancia con lo anteriormente mencionado, indica:

Los anticuerpos se encuentran asociados a membrana en linfocitos B. Se requiere que los linfocitos B reconozcan antígeno a través de su receptor de membrana (una Inmuno

globulina) para que estos se activen y se diferencien en células plasmáticas que son las encargadas de la secreción de anticuerpos. (p. 11).

En la figura 2 se muestra un resumen de las principales funciones, tanto de la inmunidad adquirida tipo humoral como de la inmunidad adquirida mediada por células.

**Figura 2. Inmunidad Adquirida Humoral y Celular**



Nota: Toche, 2012, p. 451.

## **Inmunodeficiencias**

Cuando alguna de las funciones del sistema inmunológico se encuentra impedida o parte de este se encuentra ausente, suelen desencadenarse enfermedades de inmunodeficiencia. Este tipo de afecciones pueden estar relacionadas a factores intrínsecos; es decir, innatos del organismo, como defectos en las células que conforman dicho sistema, o bien factores extrínsecos de tipo ambiental que generan daño al organismo. En el primer caso, a las enfermedades desarrolladas se les conoce como enfermedades de inmunodeficiencia primaria, mientras que a las causadas por fuerzas externas se les denomina insuficiencias secundarias.

### **Inmunodeficiencias primarias**

Con respecto a la clasificación de las inmunodeficiencias, Hernández, C., Espinosa, F., Espinosa, S., Hernández, A. & Blancas, L (2016), describen las inmunodeficiencias primarias de la siguiente manera:

Un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico, la mayoría se manifiestan a edad temprana por infecciones, datos de malignidad o por desregulación en la respuesta inmune, ya sea autoinflamación, autoinmunidad o alergia. Debido a que las inmunodeficiencias primarias son trastornos genéticos, la mayoría se heredan de forma autosómica recesiva. (p. 180).

### **Inmunodeficiencias secundarias**

De acuerdo con el estudio en desarrollo, la inmunodeficiencia secundaria es el tipo de afección del sistema inmunológico que más interesa, ya que se relaciona estrechamente con la patología que se expondrá más adelante.

La Clínica de la Universidad de Navarra (s.f.) define la inmunodeficiencia secundaria como “Inmunodeficiencia atribuible a la pérdida de anticuerpos y/o linfocitos, por causas extrínsecas, generalmente como consecuencia de enfermedades víricas, malnutrición, fármacos, radioterapia, trastornos hematológicos, etc.” (párr. 1).

## **Hallazgo del Virus de la Inmunodeficiencia Humana**

Se hace referencia al proceso de descubrimiento del agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), posteriormente conocido como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las teorías principales sobre la procedencia del mismo.

### **Primeros descubrimientos**

En 1981, el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos reportó, en el estado de Los Ángeles, cinco casos de jóvenes homosexuales con enfermedades poco frecuentes en personas de esa edad, la neumonía causada por el hongo *Pneumocystis jirovecii* (conocido como *Pneumocystis carinii*) y el sarcoma de Kaposi, el cual es un tipo de cáncer relacionado con la infección por el herpes virus humano 8 (HHV-8). (Guapillo, 2016, p. 1).

En sus inicios, la mayoría de casos reportados estaban relacionados con hombres homosexuales sexualmente activos, lo que se convirtió en motivo de estigma y discriminación por parte del resto de la sociedad. Dentro de los síntomas de la enfermedad se observó la aparición de manchas color rosáceo en la piel, por lo cual la prensa comenzó a llamar la enfermedad como la “peste rosa”, haciéndole atribución de esta a la población homosexual. (Guapillo, 2016, p. 2).

En relación con lo anterior, González (2014) menciona que la teoría que indicaba a los homosexuales como responsables fue desvaneciéndose, ya que posteriormente a los casos reportados, empezaron a aparecer más casos similares en pacientes hemofílicos, receptores de sangre y derivados sanguíneos, usuarios de drogas intravenosas, así como también en hombres y mujeres heterosexuales. (p. 3).

Boza (2016), en su artículo “Orígenes del VIH/SIDA”, indica que para 1982 se nombre oficialmente la enfermedad como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Sin embargo, la etiología de la misma fue establecida hasta 1983, cuando un grupo francés, liderado por Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, del Instituto Pasteur de París, aislaron e identificaron la enzima transcriptasa reversa en cultivos de linfocitos T, aislados del ganglio linfático de un paciente homosexual con linfadenopatía, lo cual indicaba la presencia de un

retrovirus, diferente a los virus linfotrópicos de células T descritos hasta esa fecha, por lo que denominaron a este nuevo virus LAV, por sus siglas en inglés. (p. 50).

En 1984, Robert C. Gallo y su equipo lograron desarrollar un tipo de prueba diagnóstica para el virus, al cual denominaron virus linfotrópico T humano tipo III (HTLV-III). La investigación fue continua, y para 1985 se realizó la clonación y secuenciación del genoma del virus, así como la caracterización de las proteínas de su envoltura. Posteriormente a las investigaciones de diferentes grupos científicos, el virus adquirió su nombre actual, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). (González, 2014, p. 3).

Para este mismo año, Montagnier y su grupo de científicos aislaron e identificaron un nuevo retrovirus de dos pacientes con SIDA, procedentes de Guinea Bissau y las Islas de Cabo Verde, el cual era diferente al VIH que previamente había sido descubierto, al cual denominaron VIH-2. Este nuevo tipo de virus poseía similitud con un retrovirus, que había sido aislado previamente de simios africanos, el cual era conocido como VIS (Virus de inmunodeficiencia de Simios). (Boza, 2016, p. 51).

De esta forma habían sido descubiertos dos tipos de VIH, uno poco frecuente, claramente originario de África occidental asociado al VIS de los monos verdes y otro, el más frecuente, causante de la pandemia que asolaba al mundo, cuyo origen se desconocía hasta el momento. Al primero se le denominó VIH-2 y al otro VIH-1. (Boza, 2016, p. 52).

Los primeros estudios confirmaron que la enfermedad se transmite únicamente por ciertas vías, por contacto sexual, por inyección o agujas contaminadas, por la administración de sangre contaminada y por contagio de la madre al hijo durante el embarazo. Con ello se descartó la posibilidad de que el virus se pudiera transmitir en el agua, los alimentos, por picaduras de mosquitos, al estornudar, toser o compartir la vivienda con un paciente que tuviera el virus. (Lozano, 2013, p. 5).

Guapillo (2016), en su documento “Virus de la inmunodeficiencia humana” menciona que, gracias a las investigaciones, fue posible desarrollar la primera prueba para la detección de anticuerpos anti-VIH, la cual fue aprobada por la FDA en 1985. Asimismo, como respuesta a la

epidemia, se iniciaron estrategias globales, entre ellas el comienzo del cribado de las donaciones sanguíneas, así como el uso de condón como método preventivo de la transmisión por vía sexual. (p. 4).

### **Teoría de la procedencia del VIH**

Miranda & Nápoles (2009), en su artículo de investigación “Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana” en relación con la procedencia de este nuevo virus, refieren que una de las teorías más discutidas hace referencia a que el VIH es proveniente de monos cazados por el ser humano, y que la transmisión al hombre pudo iniciar a principios del siglo pasado. Esta teoría es basada en que algunas cepas del virus de la inmunodeficiencia Simiana (VIS) tienen un fuerte emparentamiento con el VIH. (párr. 11).

Las cepas del VIH-1 son muy parecidas a las del VIScpz del chimpancé, con una homología de secuencias de alrededor del 84%; mientras que el VIH-2 está emparentado con el VISsm del Sooti mangabey y el VISmac del Macaco, con homologías del 82-89% y 82-86% respectivamente. Así, a través de la caza de monos como alimento, y la inyección de su sangre al hombre en ciertas tribus, en busca de rejuvenecimiento, se pudo adquirir la enfermedad. Una vez infectado un hombre en alguna región del bosque africano, su paso al mundo urbano y su difusión se explicaría a través de los fenómenos demográficos y sociales que tuvieron lugar en ese continente. (Miranda & Nápoles 2009, párr. 12).

### **Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)**

A continuación, se hace referencia al virus causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), sus características principales, entre ellas su estructura, genoma, clasificación, ciclo de replicación y métodos de transmisión del mismo.

#### **Clasificación**

Codina, Martín & Ibarra (2002) indican que el virus de la inmunodeficiencia humana es considerado un virus ARN, el cual es perteneciente a la familia retroviridae, concretamente a la subfamilia lentivirus. Al ser un retrovirus, su característica principal es que posee la enzima

transcriptasa inversa; gracias a esta enzima, una vez que el virus ingresa a la célula hospedera, la cadena de ácido ribonucleico (ARN) viral da inicio a su transformación, convirtiéndose en una doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN), fusionándose posteriormente con el genoma de la célula hospedera. (p. 1494).

Los virus pertenecientes a esta familia poseen propiedades morfológicas y biológicas, que resultan comunes entre sí. Existen varias especies que pueden ser atacadas por los lentivirus; dentro de las características principales se menciona que estos poseen un mecanismo de acción, que consiste en un periodo de incubación prolongado, el cual desemboca en enfermedad después de varios años. (Chávez, Castillo, 2013, p. 4).

De acuerdo con los estudios realizados a inicios del descubrimiento de este nuevo virus, existen dos tipos de VIH, conocidos actualmente como VIH-1 y VIH-2. El primero hace referencia al que en sus inicios se denominó LAV y HTLV-III, el más virulento e infeccioso y causante de la mayoría de infecciones por VIH en el mundo. Por otra parte, el VIH-2 es menos contagioso, y se encuentra exclusivamente en países del continente africano. (Chávez, Castillo, 2013, p. 4).

Cordeiro, Taroco & Ruchansky (2012), con respecto a la clasificación y diversidad genética del VIH, mencionan que:

A principios de la década del '90 se realizaron estudios filogenéticos que permitieron determinar, en base fundamentalmente al análisis del gen, la existencia de 4 grupos dentro del VIH-1: el grupo M (mayor) que es el prevalente a nivel mundial y el cual incluye actualmente 11 subtipos o sub-subtipos designados de la A a la K, el grupo O ("outlier" o divergente), el grupo N (no M/no O) y el grupo P reportado en 2009. (p. 14).

Actualmente, se han identificado más de 47 CRFs y se han descrito más de 30 URFs. De la misma forma que para el VIH-1, se han realizado estudios filogenéticos para el VIH-2, clasificándose en 8 grupos, designados de la A a la H., siendo los grupos A y B los predominantes, mientras que C-H representan hasta el momento infecciones únicas. (Véase la figura 4) (p. 14).

**Figura 3. Diversidad Genética del VIH**

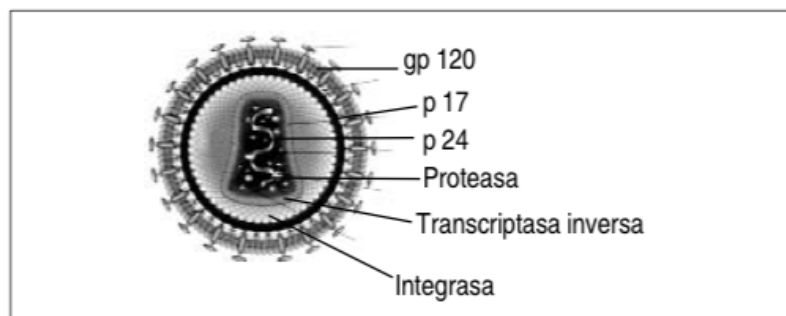
Diversidad Genética del VIH			
TIPO	GRUPO	SUBTIPO	RECOMBINANTES
HIV-1	M (mayor)	A,B,C,D,"E",F G,H,"I",J,K,L	A/E, B/F, A/G A/G/H/K/U
	O (outlier)		
	N (no M, no O)		
	P		
HIV-2	A,B,C,D,E,F		

Nota: Cordeiro, Taroco, Ruchansky, 2012, p.14

### Estructura y genoma del VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) consiste en un virión de tipo esférico, y posee una envoltura y una cápside proteica. Su genoma es una cadena de ARN monocatenario, que debe copiarse de manera provisional al ADN, para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infectará. Los antígenos proteicos, en su envoltura exterior se acoplan de forma específica a las proteínas de la membrana de las células que serán infectadas, afectando especialmente a los linfocitos T4 del sistema inmunológico. (Chávez & Castillo, 2013, p. 4).

El VIH tiene un diámetro de aproximadamente 100 nanómetros. Su parte exterior es la "cubierta", una membrana que originalmente pertenecía a la célula de donde el virus emergió. En la cubierta se encuentra una proteína del virus, la gp41, o "glicoproteína transmembrana". Conectada a la gp41 está la gp120, la cual puede unirse al receptor CD4 localizado en la superficie de los linfocitos T para penetrar en ellos. El núcleo tiene la "cápside", compuesta por la proteína p24. En su interior está el ARN, la forma de información genética del VIH. (Chávez & Castillo, 2013, p. 4).

**Figura 4. Estructura del VIH**

Nota: Codina, Martín e Ibarra, 2002, p.1494

Los genomas del VIH-1 y VIH-2 poseen características similares; ambos están compuestos por los tres genes básicos que conforman la familia de los retrovirus. Se trata de los genes gag, pol y env. La función de cada uno de estos genes es la codificación de proteínas, que ayudan a la reproducción del virus. El genoma del VIH posee otros seis genes adicionales: tat, rev, vpu (vpx en el caso del VIH-2), vif y nef. En la figura 5 se indica la función correspondiente a cada uno de estos. (Codina, Martín e Ibarra, 2002, p.1494)

**Figura 5. Genoma del VIH-1**

Gen	Función
Env	Codifica para las glicoproteínas de envoltura (gp 160, gp 120 y gp 41)
Gag	Codifica para las proteínas estructurales (p55, p24 y p17)
Pol	Codifica para la transcriptasa reversa, proteasa (p66, p51 y p31), integrasa y ribonucleasa
Nef	Desconocida, al parecer disminuye la expresión viral
Vif	Promotor de la infectividad de virus libre
Tat	Activador potente de la transcripción, regulación positiva de la replicación del virus
Rev	Regula la expresión de genes estructurales, aumenta la replicación viral, regulador negativo de Nef
Vpr	Activador débil de la transcripción
Vpu	Requerido para una liberación eficiente del virión

Fuente: Vázquez, 2016, parr.5

## **Ciclo de replicación**

Vázquez (2016), en su documento de investigación "Virus de la Inmunodeficiencia Humana", explica su mecanismo de replicación de la siguiente manera:

Una vez que el VIH ha logrado entrar al organismo, la gp 120 de la envoltura viral se une a la molécula CD4 en la membrana de los linfocitos T CD4+, macrófagos, células dendríticas, monocitos y en general a cualquier célula que exprese en su superficie al receptor CD4 (serie linfocitaria). Posteriormente la envoltura viral se fusiona con la membrana celular permitiendo de esta manera la entrada de la cápside viral. Dentro de la célula las proteínas de la cápside permanecen asociadas al RNA viral (RNA<sub>v</sub>) mientras se copia a una cadena de DNA por medio de la DNA polimerasa dependiente de RNA/DNA y de la transcriptasa reversa. (párr. 5).

Después el RNA es degradado por la ribonucleasa H y se sintetiza la cadena complementaria de DNA para generar DNA de doble cadena (provirus), el cual se integra al genoma celular mediante una serie compleja de reacciones que son catalizadas por la enzima integrasa. El provirus integrado puede permanecer latente por tiempo indefinido o puede forzar a la maquinaria celular para producir RNA<sub>v</sub>, el cual puede ser usado para la producción de proteínas virales, las que con el genoma del virus ensamblan nuevos viriones. Eventualmente, las células infectadas se lisan y finalmente los nuevos viriones se liberan. Debido a la capacidad de mutación del virus, es posible obtener diversas variantes antigénicas. (párr. 5).

## **Mecanismo de propagación y transmisión**

La transmisión sexual de este tipo de virus continúa siendo la forma principal de contagio a nivel mundial; sin embargo, el contagio puede darse también a través de cortes o pinchazos con instrumentos punzocortantes contaminados con sangre infectada, transmisión perinatal, transfusiones sanguíneas con sangre contaminada, accidentes laborales y uso compartido de jeringas por usuarios de drogas intravenosas. (Sánchez, Acevedo & González, 2012, pp. 31-32).

## **Transmisión Sexual**

La velocidad de propagación por esta vía es superior a cualquiera de las otras vías de transmisión; es considerada la principal forma de contagio en el mundo, y es responsable de casi el 75% de todos los casos reportados. El virus del VIH se encuentra presente en el semen, fluidos vaginales y células de la mucosa cervical de las mujeres; sin embargo, es importante destacar que por este medio el riesgo de transmisión es mayor en el sentido hombre a mujer que de mujer a hombre, debido principalmente a que el semen queda depositado en la vagina, aumentando así el tiempo de exposición al virus. (Boza, 2017, p. 37).

Tanto la penetración vaginal como anal implican un alto riesgo de contagio cuando ocurre sin uso de preservativo. La transmisión puede ocurrir a través de las células de Langerhans de la mucosa, o bien por inoculación directa en vasos sanguíneos rotos, causada por traumatismos o asociados a la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, las relaciones sexuales anales son las que presentan mayor riesgo, debido que la mucosa anal es más frágil que la mucosa vaginal. (Cordeiro, Taroco, Ruchansky, 2012, p. 11).

## **Transmisión sanguínea**

Según mencionan Cordeiro, Taroco & Ruchansky (2012), por esta vía el virus del VIH puede transmitirse por distintas maneras; una de ellas es el uso compartido de jeringas u objetos punzocortantes, los cuales estén contaminados con sangre infectada (drogas intravenosas, tatuajes, piercings). Otra forma importante de contagio sería la de las transfusiones sanguíneas; sin embargo, el riesgo de que esto ocurra es muy bajo, debido a las actuales medidas de tamizaje utilizadas, las cuales tienen alta sensibilidad de detección. (p. 12).

## **Transmisión materno-infantil**

Por otra parte, cabe mencionar la transmisión madre-hijo, considerada como la causa principal del SIDA pediátrico, puede ocurrir durante el periodo de embarazo, cuando el virus pasa a la placenta e infecta al feto, lo cual depende de la carga viral de la madre, así como también puede ocurrir contagio en el momento del parto, debido al contacto estrecho del bebé con las secreciones o sangre vaginal de la madre. La transmisión de la madre-hijo durante el

periodo de lactancia se relaciona principalmente con largos periodos de amamantamiento. (Chávez & Castillo, 2013, p. 8).

El riesgo de transmisión vertical se puede disminuir con el estudio serológico de VIH durante los controles del embarazo y con el tratamiento antirretroviral oportuno de las madres. En Uruguay la incidencia de la transmisión vertical del VIH ha descendido de un 28% (1995) a un 1,5% (2006), producto del control y la aplicación de tratamiento antirretroviral a las mujeres embarazadas portadoras de VIH. (Cordeiro, Taroco & Ruchansky, 2012, p. 11).

### **Fisiopatología del VIH**

El virus de la inmunodeficiencia humana actúa principalmente causando la destrucción de linfocitos CD4 y la inmunosupresión. Estos fenómenos son producidos por una serie de mecanismos, que hacen de la inmunopatogenia de esta enfermedad un proceso realmente complejo. Dichos procesos se mencionan a continuación.

El VIH se adhiere y penetra en las células T del huésped a través de las moléculas CD4 + y los receptores de quimioquinas. Después de la unión, el ARN del VIH y varias enzimas codificadas por el VIH se liberan en las células del huésped. La replicación viral requiere que la transcriptasa inversa (ADN polimerasa dependiente de ARN) copie el ARN del VIH, produciendo ADN proviral; este mecanismo de copia es propenso a errores, lo que resulta en mutaciones frecuentes, que pueden resistir a los medicamentos antirretrovirales. (Klatt, 2017, p. 37).

Posteriormente, el ADN proviral entra en el núcleo de la célula huésped y se integra en el ADN huésped en un proceso que involucra la integrasa, otra enzima del VIH. Con cada división celular, el ADN proviral integrado se duplica junto con el ADN huésped. El ADN proviral se puede transcribir a ARN del VIH y se puede traducir a proteínas del VIH, como las envolturas 41 y 120 de las glicoproteínas. Estas proteínas del VIH se ensamblan en viriones en la membrana interna de la célula huésped, y se forman en la superficie de la célula dentro de una cubierta. Cada célula huésped puede producir miles de viriones. (Klatt, 2017, p. 37).

Los linfocitos CD4 + infectados producen > 98% de los viriones de VIH en plasma. Un subconjunto de linfocitos CD4 + infectados es un reservorio de VIH que puede reactivarse (por ejemplo, si se detiene el tratamiento antiviral). Los viriones tienen un plazo de vida media de aproximadamente 6 h. En la infección por VIH de moderada a grave, se crean y eliminan diariamente de 10<sup>8</sup> a 10<sup>9</sup> viriones. El alto volumen de replicación del VIH y la alta frecuencia de los errores de transcripción por la transcriptasa inversa del VIH dan como resultado muchas mutaciones, lo que aumenta la posibilidad de producir cepas resistentes a la inmunidad del huésped y a los fármacos. (Klatt, 2017, p. 37).

### **Mecanismos de patogenicidad**

Cordeiro, Taroco & Ruchansky (2012), en su documento de investigación “Retrovirus” mencionan que, dentro de las anormalidades inmunológicas causadas por el VIH, se puede mencionar linfopenia severa, principalmente de células T CD4+, reacciones de hipersensibilidad cutánea, pérdida de la función citotóxica de las células natural killer (NK), función anormal de los monocitos, entre otras. (p. 18).

Los linfocitos T CD4+ presentan al receptor CD4; es por ello que el VIH no solo infecta estos linfocitos, sino también a otras células que también expresan este mismo receptor; entre ellos los precursores de células T de la médula ósea y el timo, monocitos de la sangre periférica, macrófagos tisulares (las células dendríticas foliculares de la piel y de los ganglios linfáticos, las células microgliales en el cerebro y las células de Langerhans del timo). (Cordeiro, Taroco & Ruchansky, 2012, p. 18).

Una vez que los virus alcanzan las CD, CD4+ y macrófagos en las mucosas, se dividen eficientemente; aproximadamente 10 días después los viriones solos o dentro de las células alcanzan los ganglios linfáticos locales donde la infección se amplifica fuertemente y se produce la diseminación sistémica. Las CD en los tejidos linfoides presentan los antígenos de VIH procesados a los linfocitos CD4+ y linfocitos B vírgenes (naive) iniciándose así la respuesta inmune adaptativa a la infección. Los macrófagos infectados, por su parte, también presentan los antígenos virales a los linfocitos B, con la formación consecuente de anticuerpos específicos. (Boza, 2017, p. 37).

Este virus reduce la capacidad funcional global (disminución de función y de número) de los linfocitos T periféricos y de las células presentadoras de antígeno, e inhibe la producción y maduración de los precursores de la médula. Por tanto, la patogenicidad del VIH se debe a su afinidad por las células CD4+, que lleva a una disminución de la respuesta inmune normal del huésped, luego a la destrucción de la inmunidad, y finalmente a la muerte por infecciones oportunistas. (Cordeiro, Taroco & Ruchansky, 2012, p. 18).

Los linfocitos TCD8+ activados aproximadamente 30 días posterior al contagio inician sus mecanismos para tratar de controlar la replicación viral mediante un efecto citolítico directo sobre los linfocitos CD4+ infectados y de manera indirectamente por citoquinas y otros factores solubles. Sin embargo, a pesar de la respuesta del sistema inmunológico, el virus produce mutantes que escapan al control de la función de los CD8+. (Boza, 2017, p. 37).

### **Perfil epidemiológico del VIH**

Según Bermúdez, Ramiro, Buela (2012), la epidemia por el VIH/SIDA presenta una heterogeneidad a nivel regional, ya que se observa un descenso en la prevalencia de esta enfermedad en unas zonas como África subsahariana y, por otra parte, un aumento de la misma en zonas como Europa oriental y Asia central. Además, continúa en aumento la cantidad de personas que viven con el VIH/SIDA debido, en parte, a los tratamientos antirretrovirales, los cuales han demostrado un alto grado de eficacia. (p. 50).

Según el último informe emitido por ONUSIDA a finales del 2017, se calcula que a nivel mundial 36,9 millones de personas viven actualmente con el VIH, poco más de un 10% comparado con cifras del año 2010. El mismo informa que 1,8 millones de personas contrajeron la infección por VIH (unas 4.930 personas al día) y cerca de 1 millón de personas fallecieron por causas relacionadas con el VIH y el SIDA (unas 2.740 personas al día). Asimismo, 21,7 millones de personas tenían acceso a terapia antirretrovírica (casi un 52,8% del total de personas que vivían con el VIH). (ONUSIDA, 2017, p. 2).

Un resumen de la situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en el mundo en adultos (personas de entre 15 y 49 años, según ONUSIDA) puede observarse en la Tabla 1. Como se

muestra, las diferentes regiones del continente africano presentan la mayor tasa de prevalencia del VIH a nivel mundial, mientras que Europa y Norteamérica se encuentran en las últimas posiciones; por tanto, se podría deducir que las regiones más desfavorecidas, con un menor nivel de ingresos económicos y de desarrollo, son las que se encuentran más afectadas por la epidemia. (Teva, Bermúdez, Ramiro & Buena, 2012, p. 51).

**Tabla 1. Prevalencia mundial del VIH**

<b>Región</b>	<b>Tasa de prevalencia en adultos (15-49 años)</b>	<b>Total de adultos (15-49 años)</b>	<b>Número de mujeres (Adultas) %</b>	<b>Número de hombres (Adultos)</b>	<b>Principal vía de transmisión</b>
<b>África Subsahariana</b>	5,0%	20, 300 00	12,100 000 60,0%	8,200 000 40%	Heterosexual
<b>Caribe</b>	1,0%	220 000	120 000 54%	100 000 45,5%	Heterosexual
<b>Este europeo y Asia Central</b>	0,8%	1,400 000	690 000 49%	710 000 50,7%	UDI
<b>Latinoamérica</b>	0,5%	1,400 000	490 000 55%	910 000 65%	Homosexual
<b>Asia Este</b>	0,3%	760 000	220 000 29%	540 000 71%	Homosexual
<b>Asia Sur y Sureste</b>	0,3%	4,000 000	1,400,000 35%	2,600 000 65%	Homosexual
<b>Oceanía</b>	0,3	54 000	25 000 46,3%	29 000 53,7%	Heterosexual

<b>África Norte y Oriente Medio</b>	0,2	440 000	210 000 47,7%	230 000 52,3%	UDI
<b>Europa Occidental y Central</b>	0,2	820 000	240 000 29,3%	580 000 70,7%	Homosexual
<b>Norteamérica</b>	0,2	1,500 000	390 000	1,110 000	Homosexual

Nota: Teva, Bermúdez, Ramiro & Buela, 2012, p. 51.

Con respecto a la principal vía de transmisión, en la mayoría de las regiones predomina la vía homosexual (varones que tienen relaciones sexuales con varones). (Véase la tabla 1). Latinoamérica, Norteamérica y Europa Occidental comparten esta principal vía de transmisión, lo cual puede deberse a las influencias en el estilo de vida entre estas áreas geográficas. Es más: según la información proporcionada por ONUSIDA, se está registrando en la actualidad un aumento de los casos de VIH en homosexuales en estas zonas, evidenciando un incremento de las conductas de riesgo en esta población. Igualmente, el miedo al estigma y al rechazo en los homosexuales los puede llevar a mantener relaciones sexuales con mujeres, lo cual fomentaría la transmisión del VIH por vía heterosexual, formándose un puente de transmisión del virus entre estos grupos. (Teva, Bermúdez, Ramiro & Buela, 2012, p. 51).

**Tabla 2. Estadísticas mundiales del VIH/SIDA 2017**

	<b>Adultos y niños que viven con el VIH</b>	<b>Adultos y niños que han contraído la infección por el VIH en el 2017</b>	<b>Muertes de adultos y niños a causa del SIDA</b>
<b>África Oriental y Meridional.</b>	19,6 millones	800 000	380 000
<b>África Occidental y</b>	6,1 millones	370 000	280 000

<b>Central.</b>			
<b>Oriente Medio y África Septentrional.</b>	220 000	18 000	9800
<b>Asia y el Pacífico.</b>	5,2 millones	280 000	170 000
<b>América Latina.</b>	1,8 millones	100 000	37 000
<b>Caribe.</b>	310 000	15 000	10 000
<b>Europa Oriental y Asia Central.</b>	1,4 millones	130 000	34 000
<b>Europa Occidental y Central y América del Norte.</b>	2, 2 millones	70 000	13 000
<b>Total</b>	36, 9 millones	1, 8 millones	940 000

Nota: ONUSIDA, 2017.

Dentro de los países, hay subpoblaciones que son particularmente vulnerables a la infección por VIH, como las trabajadoras sexuales y sus clientes, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y usuarios de drogas inyectables (UDI). El virus se encuentra, a menudo, predominantemente dentro de estas subpoblaciones (a veces llamadas grupos centrales). Se ha encontrado que las actividades de prevención del VIH son particularmente efectivas cuando se enfocan en estos grupos vulnerables en las primeras etapas de una epidemia. (Morison, 2001, p. 10).

Si no se controla mientras está predominantemente dentro de estos grupos, el VIH se puede propagar a la población general a través de, por ejemplo, mujeres o novias de hombres que usan trabajadores sexuales o parejas sexuales de UDI. Las subpoblaciones con un riesgo

particularmente alto de VIH tienden a ubicarse en áreas urbanas, por lo que, cuando el VIH comienza a extenderse a la población general, las áreas urbanas generalmente se ven afectadas antes que las áreas rurales. (Morison, 2001, p. 10).

Morrison (2001), en su documento de investigación “La epidemiología global del VIH/SIDA”, menciona el hecho de que el VIH plantea temas culturalmente sensibles de la sexualidad. La desigualdad de género, el sexo comercial, los HSH y los UDI a menudo han llevado a negar el problema y a la renuencia de abordarlo, lo que agrava significativamente el problema. La migración, que separa a las personas de sus familias, puede resultar en niveles más altos de sexo comercial y casual. El bajo nivel de recursos financieros disponibles limita el nivel general de los servicios de salud disponibles. Estos son solo algunos ejemplos de cómo un contexto social, cultural, económico y político tiene un gran impacto en las epidemias de VIH. (p. 11).

### **Evolución de la Enfermedad**

El proceso evolutivo de la enfermedad se desarrolla en tres fases; en todas estas etapas, la persona infectada puede transmitir el virus por cualquiera de las vías de transmisión. Además de ello, existe una segunda categoría de clasificación según el recuento de linfocitos CD 4. Las fases se describirán a continuación.

#### **Fase aguda o primo-infección**

Esta etapa hace referencia a las primeras semanas después del contagio (periodo de ventana de 4-12 semanas). En esta etapa no es posible la detección de anticuerpos específicos del virus; sin embargo, sí existe una respuesta celular más precoz. En la mayoría de los casos pasa inadvertida, sin presencia de síntomas significativos. En ciertos casos (cerca del 40%-80%) las personas infectadas presentan síntomas inespecíficos, entre ellos fiebre, diarrea, dolor de cabeza, sudoración nocturna, inflamación de ganglios y dolores musculares. (Chávez, Castillo, 2013, p. 9).

Según indican Codina, Martínez e Ibarra (2002), la primo-infección es una etapa en la cual la carga viral es alta, así como también el número de CD4 infectados. Posteriormente, se da la aparición de diferentes tipos de anticuerpos e inmunidad celular, con lo que se logra la desaparición del p24 y el descenso de la cantidad viral circulante. Como consecuencia de la

respuesta antiviral que genera el huésped, tras la fase inicial se logra alcanzar una carga viral basal; aun así, esta respuesta antiviral no consigue la erradicación del virus. (p. 1495).

Durante esta fase inicial de la infección, las pruebas tradicionales para detección de VIH mostrarán siempre un resultado negativo, porque estas no detectan directamente el virus, sino la cantidad de anticuerpos producidos como respuesta del sistema inmune, lo cual ocurre aproximadamente 12 semanas posteriores a la exposición. Por otra parte, las pruebas de carga viral son más efectivas, ya que estas contabilizan el número de copias del ARN del virus; por ende, mostrarán una elevada cantidad de copias del VIH durante esta fase. (Chávez & Castillo, 2013, p. 9).

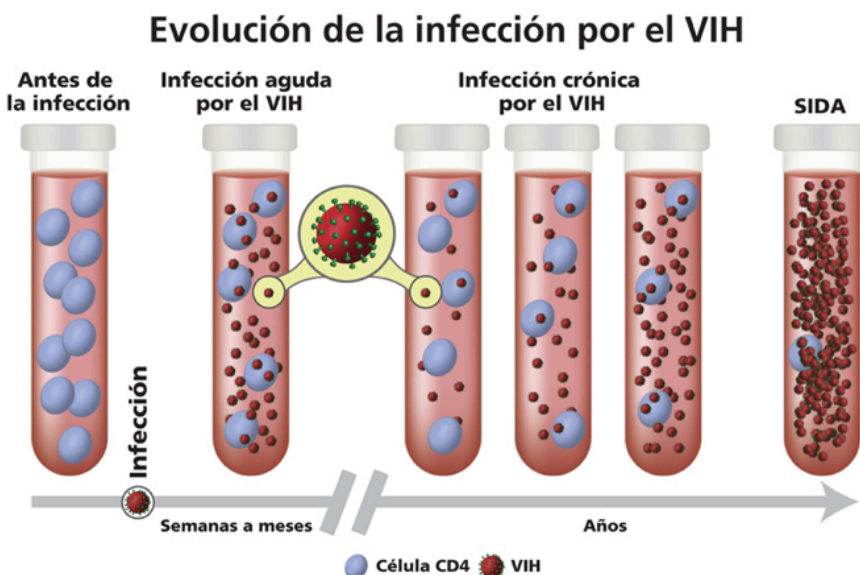
### **Fase asintomática o infección crónica por el VIH**

La fase crónica de la infección es también llamada infección asintomática o fase de latencia clínica; en esta el virus sigue reproduciéndose en el cuerpo, pero a concentraciones más bajas. Aunque la mayoría de personas en esta fase no presentan síntomas relacionados con la enfermedad, de igual manera transmiten el virus a otras. Generalmente, la fase asintomática suele evolucionar a SIDA en aproximadamente 10 años o más, cuando no se administra tratamiento, aunque en algunos puede avanzar más rápido, dependiendo del sistema inmune de cada paciente. (InfoSIDA, 2018, párr. 5).

### **SIDA**

Se considera la fase final y más agresiva de la infección causada por el VIH. Debido a que con el paso de los años el virus ha logrado destruir las células principales del sistema inmunitario, el cuerpo es incapaz de luchar contra enfermedades oportunistas, las cuales generalmente son más graves en las personas con inmunodeficiencias que en personas sanas. Sin administración de tratamiento antirretroviral, una persona diagnosticada con SIDA sobrevive alrededor de unos tres años. (InfoSIDA, 2018, párr. 6).

**Figura 6. Fases de la evolución del VIH**



Nota: InfoSIDA, 2018.

### **Grado de evolución según el recuento de linfocitos**

Con respecto a la evolución de la enfermedad por VIH y las diferentes clasificaciones para determinar el grado de avance de la misma, Fariña et al. (2015) mencionan:

Entre las determinaciones específicas de laboratorio destacan el recuento de linfocitos CD4+ (absoluto y/o en porcentaje), principal indicador del estado inmunológico, y la carga viral plasmática (CVP), parámetro complementario al anterior, útil en las decisiones de seguimiento terapéutico e indicación de profilaxis de infecciones oportunistas, y necesario para la monitorización de la eficacia del TAR. (p. 2).

Según los eventos clínicos (A, B, C) y el estado inmunológico a partir de los niveles de los linfocitos CD4 se puede estadiar la infección por VIH, considerándose SIDA en España todos los estadios C. En este sentido y también, como posterior herramienta de apoyo en las decisiones farmacoterapéuticas, una de las clasificaciones más ampliamente utilizadas es la del Centers for Disease Control and Prevention (CDC). El CDC establece unas categorías clínicas en adultos y adolescentes mayores de 13 años con infección por

VIH según la situación inmunológica estimada con el recuento de células T CD4. (Véase la tabla 3). (Fariña et al., 2015, p. 2).

**Tabla 3. Clasificación de la infección por VIH según situación inmunológica**

Situación inmunológica	Células T CD4	Categorías Clínicas		
		A	B	C (SIDA)
<b>1</b>	500/ $\mu$ l (> 29%)	A1	B1	C1
<b>2</b>	200-499/ $\mu$ l (14-28%)	A2	B2	C2
<b>3</b>	< 200/ $\mu$ l (<14%)	A3	B3	C3

Nota: Fariña, et al., 2015, p. 2.

### Diagnóstico del VIH

Desde el descubrimiento del virus del VIH hace más de treinta años, se iniciaron los esfuerzos por desarrollar un modelo de diagnóstico; con ello se dio la aparición de las primeras pruebas de laboratorio que diagnosticaban la enfermedad. En la actualidad, los avances médicos han permitido el desarrollo de una diversidad de pruebas, las cuales cada vez resultan más sensibles y específicas; cabe destacar que la adecuada interpretación de las mismas es indispensable para el manejo terapéutico de los pacientes. (Álvarez, 2017, p. 309).

Con respecto a las pruebas de detección del VIH y asesoramiento de las mismas, la OMS (2013) menciona:

Según las estimaciones mundiales más recientes, alrededor de la mitad de la población con VIH desconoce su estado serológico. Por otro lado, aquellos que sí lo conocen a menudo se someten a las pruebas tardíamente; además, la deficiente vinculación entre los servicios de asesoramiento y pruebas y los servicios de atención sanitaria -que implica, entre otras cosas, un retraso en la evaluación de la indicación del TAR- hace que muchos pacientes comiencen el tratamiento cuando ya están muy inmunodeprimidos, lo que acarrea resultados sanitarios poco satisfactorios y contribuye a que el virus se siga transmitiendo. (p. 68).

El empleo de pruebas de diagnóstico rápido del VIH que pueden realizarse en el lugar de consulta se ha convertido en una estrategia importante para ampliar el acceso al tratamiento, aumentar la obtención de resultados en el mismo día y promover una derivación y seguimiento apropiados de los casos. Los países deberían seleccionar una combinación estratégica de modelos de prestación de servicios con miras a lograr un acceso equitativo a los servicios de pruebas y asesoramiento, teniendo en cuenta el contexto local, la naturaleza de la epidemia, la costo-efectividad y los recursos disponibles. Esa combinación de modelos deberá contribuir al objetivo de diagnosticar cuanto antes al mayor número posible de casos de VIH, de modo que la vinculación con los servicios de TAR se establezca en tiempo oportuno. (OMS, 2013, p. 68).

Con respecto a las pruebas de laboratorio para diagnóstico, Ospina (2006) menciona:

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por el VIH están indicadas en adolescentes y adultos entre 13 y 64 años, que tienen o han tenido relaciones sexuales sin protección con pareja no estable, personas con antecedentes de infecciones de transmisión sexual, antecedente de tatuaje o piercing con instrumentos potencialmente contaminados, usuarios de drogas intravenosas, contactos de un caso positivo, solicitud voluntaria de la prueba, o pacientes de otras edades con claros factores de riesgo. (p. 274).

Según lo establece la OMS (2013), cualquier prueba de detección y asesoramiento que se realice, debe ser de manera voluntaria y ajustarse a lo que se conoce como las “cinco c”, las cuales hacen referencia a consentimiento, confidencialidad, consejo, corrección de resultados y, por último, conexión con los servicios asistenciales terapéuticos y preventivos. Las pruebas bajo

carácter obligatorio o bajo coacción no son apropiadas, al menos que sean ejercidas por parte de un profesional de salud. (p. 69).

Antes de que las pruebas de detección se lleven a cabo, los interesados serán informados sobre el proceso y, previo a su realización, deberán dar su consentimiento informado, el cual debe ser de manera escrita. Los servicios de detección y asesoramiento son de carácter confidencial, por lo que el profesional no podrá revelar la información a terceros sin el consentimiento expreso del paciente; sin embargo, es deber del médico plantearle al paciente la importancia de compartir esta información con los familiares, pareja o allegados, así como con otros profesionales de salud que necesiten estar al tanto de la situación. (OMS, 2013, p. 69).

Posterior a un periodo inicial de intensa replicación viral, se da inicio a la producción de anticuerpos contra el VIH. Las pruebas de detección de estos anticuerpos se dividen en pruebas de tamizaje o presuntivas, las cuales tienen altos niveles de sensibilidad y buena especificidad, y las pruebas confirmatorias cuya característica principal es la alta especificidad. (Ospina, 2006, p. 274).

En relación con las pruebas de detección, estas pueden clasificarse, a su vez, según su generación; las de primera generación utilizan lisados virales como antígenos; sin embargo, se acompañan en muchos casos de falsos positivos; las de segunda generación, por otra parte, utilizan como antígenos proteínas recombinantes del VIH, péptidos sintéticos o ambos; las de tercera generación utilizan proteína/péptido recombinante y, por último, las de cuarta generación poseen alta sensibilidad y especificidad, ya que se basan en la detección simultánea de anticuerpos y complejos inmunes antígeno P24/anticuerpo. (Ospina, 2006, p. 274).

## **Pruebas de Tamizaje**

Las pruebas de detección de primera línea son las pruebas de tamizaje, que se caracterizan por tener una buena sensibilidad. Entre ellas están las siguientes:

### **Pruebas rápidas**

Consisten en exámenes de diversa metodología y diferencias en la capacidad de diagnóstico; sin embargo, poseen características en común, como lo es su tiempo de ejecución, el

cual es de 20 minutos o menos; poseen sistemas de control de calidad interno, y no requieren equipo de laboratorio para su realización. En los casos en los que se realiza el ensayo y este resulta reactivo, se realiza otra prueba rápida, cuyos antígenos sean diferentes a la primera; si el resultado reactivo persiste, se considera que el individuo posee un diagnóstico presuntivo de infección. En el caso de que no se cuente con una prueba rápida distinta a la primera, se debe proceder a la realización de una prueba ELISA para reevaluar el diagnóstico. (Álvarez, 2017, pp. 310-311).

## **ELISA**

Álvarez (2017), en su artículo de revisión “Interpretación de las pruebas usadas para diagnosticar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana”, menciona que esta prueba de tamizaje se caracteriza por poseer una alta sensibilidad cercana al 100%, así como una buena especificidad aproximadamente del 99,5%, lo cual es superior, en comparación con las pruebas rápidas, pero inferior a las pruebas confirmatorias. Las diferentes generaciones de la prueba ELISA se basan en el tipo de antígeno que contenga cada una de ellas, lo cual, a su vez, determina también el grado de especificidad. (p. 312).

Esta prueba suele emplearse en dos modalidades; cuando se obtiene un resultado positivo en una prueba rápida, una de las alternativas es realizar un ELISA, con el fin de evaluar nuevamente el resultado; en caso de esta ser positiva, se solicita una segunda muestra y se realiza una segunda prueba ELISA por duplicado; si una o ambas persisten reactivas, se considera un diagnóstico presuntivo de infección por VIH. Esta prueba también puede emplearse como prueba de tamizaje inicial y, si resulta reactiva, se realiza el procedimiento anteriormente mencionado. En ambos casos, la ratificación definitiva requiere una prueba confirmatoria. (Álvarez, 2017, p. 312).

**Tabla 4. Generaciones de la prueba ELISA**

	<b>Primera Generación</b>	<b>Segunda Generación</b>	<b>Tercera Generación</b>	<b>Cuarta Generación</b>
<b>Antígeno</b>	Lisado viral	Proteínas	Péptidos	Péptidos

	proveniente de un cultivo.	recombinantes y péptidos sintéticos.	recombinantes/sintéticos de VIH-1 y VIH-2 y antígeno VIH-1 del grupo O.	recombinantes/sintéticos de VIH-1 y VIH-2 y VIH-1 "O", y anticuerpos para detectar el antígeno p24.
<b>Capacidad de detección.</b>	Ig G	IgG	IgG - IgM	Ig-G-IgM- Antígeno p24.

Nota: Álvarez, 2017, p. 313.

### **Antigenemia p24**

Es considerada una prueba de alta especificidad; sin embargo, su sensibilidad no es óptima, presentando gran número de falsos negativos; por ello su uso se ha limitado al diagnóstico precoz durante el periodo de ventana, casos en los que no hay signos clínicos de primo-infección o presunción de exposición. Es de utilidad de once a trece días después de la infección, ya que la concentración de p24 permanece alta y detectable en sangre por un mes y medio aproximadamente después de la infección, pero a medida que aparecen, en la respuesta inmune contra VIH, su concentración disminuye. (Ospina, 2006, p. 275).

### **Quimioluminiscencia**

Es un método automatizado basado en el principio de emisión luminosa a través de una reacción enzima-sustrato es más sensible que los ELISA, por eso un resultado no reactivo es más confiable, y es muy específico. Los resultados reactivos deben corroborarse mediante las pruebas confirmatorias; los débilmente reactivos o dudosos deben repetirse y si persisten así, para efectos prácticos, se considerarán reactivos. (Álvarez, 2017, p. 314).

### **Pruebas Confirmatorias**

Cuando los resultados de las pruebas de tamizaje determinan un diagnóstico presuntivo de infección por VIH, se recurrirá a las pruebas confirmatorias, que se caracterizan por su alta especificidad, superior a todas las de tamizaje. Actualmente se emplean tres:

### **Western Blot (WB)**

Es una prueba altamente específica, pero por su alto costo se emplea básicamente para corroborar los resultados indeterminados de la inmunofluorescencia indirecta. Sus criterios de interpretación no se han unificado entre la OMS, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) norteamericano y la Cruz Roja norteamericana. En el Perú se utilizan los valores del CDC, que considera positiva la prueba de WB cuando aparecen la p24 + (gp160, gp120 o gp41) o la p41 + (gp160 o gp120). (Álvarez, 2017, p. 314).

El resultado positivo confirma definitivamente la infección por el VIH; el negativo la descarta, excepto cuando existe evidencia de exposición reciente y reiterada a esta infección. En tales circunstancias se debe repetir el ensayo luego de tres y seis meses respectivamente. Cuando el resultado es indeterminado, que ocurre cuando sólo aparecen algunas bandas que no cumplen con los criterios del CDC, se recomienda repetir la prueba después de tres y seis meses, dependiendo de los factores de riesgo identificables en cada caso. (Álvarez, 2017, p. 314).

### **Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)**

Se considera que esta prueba confirmatoria tiene una sensibilidad y especificidad similar al WB; su costo es mucho más económico (de 10 a 11 veces menor); su tiempo de ejecución es menor y la técnica es más sencilla de realizar. Un resultado positivo constituye un diagnóstico definitivo de la infección por el VIH y la negatividad también es definitiva de no infección, excepto cuando existe evidencia de exposición reciente y reiterada; en esas circunstancias se recomienda repetir el ensayo luego de tres y seis meses respectivamente. (Ospina, 2006, p. 277).

### **Line Immunoassay (LIA)**

Según menciona Álvarez (2017): “Su empleo está menos difundido que la IFI y el WB, su performance es superior a este último e incluso se le considera el estándar de oro.” (p. 314).

**Tabla 5. Cuadro comparativo de las pruebas diagnósticas**

Ensayo	Uso	Sensibilidad	Especificidad	Característica
--------	-----	--------------	---------------	----------------

				<b>Técnica</b>
<b>Prueba rápida Ac</b>	Tamizaje.	Alta. Cercana al 100%.	98-99%.	-Sensibilidad comparable a ELISA. -Especificidad menor a ELISA. -Solo detecta anticuerpos.
<b>Prueba rápida Ag/Ac</b>	Tamizaje.	Alta. Cercana al 100%.	98-99%.	-Sensibilidad comparable a ELISA. -Especificidad menor a ELISA. -Detecta antígenos/ anticuerpos.
<b>ELISA tercera generación</b>	Tamizaje.	Alta. Cercana al 100%.	99,5%.	-Su reactividad solo significa un diagnóstico presuntivo. - Solo detecta anticuerpos.
<b>ELISA cuarta generación</b>	Tamizaje.	Alta. Cercana al 100%.	99,5%.	-Su reactividad solo significa un diagnóstico presuntivo. -Detecta antígenos/ anticuerpos. -Tiene un período de ventana menor que

				los de 3 generación.
<b>Inmunofluorescencia indirecta</b>	Confirmación.	98-99%.	99,9%.	-Sensibilidad y especificidad comparable con WB.  -Más barata y más sencilla de ejecutar.
<b>Western Blot</b>	Confirmación.	98- 99%.	99,9%.	Sus criterios de positividad no están unificados.

Nota: Álvarez, 2017, p. 312.

## Tratamiento del VIH

### Tratamiento Antirretroviral (TAR)

Según menciona Rosell (2014), en la década de los 80, posterior al descubrimiento del virus causal del SIDA, los médicos contaban únicamente con medicamentos para tratar las complicaciones asociadas a la infección; las enfermedades oportunistas como citomegalovirus, histoplasmosis, sarcoma de Kaposi y los tumores eran más agresivas en estos pacientes, por lo que existía una alta morbilidad y mortalidad. Pocos años después, la infección se convirtió en una pandemia mundial, lo que impulsó a médicos y científicos a iniciar la búsqueda de medicamentos específicos para tratar la infección como tal; es por ello que el desarrollo de la terapia antirretroviral ha sido uno de los avances más importantes en la historia del VIH. (p. 8).

El tratamiento antirretroviral, conocido como TAR, consiste en el uso diario de medicamentos para atacar el virus del VIH. Los pacientes que reciben este tipo de tratamiento toman una combinación de medicamentos que ayudan a controlar el virus. A todas las personas que han sido diagnosticadas con VIH se les recomienda el uso inmediato de TAR, con el fin de reducir el riesgo de transmisión del virus; si bien esta terapia no cura el VIH, ayuda a llevar un

estilo de vida de mejor calidad. Gracias a esto, la enfermedad pasó de ser mortal a crónica. (InfoSIDA, 2019, párr. 2).

La OMS (2013) promueve un enfoque de salud pública al tratamiento antirretroviral, que promueve la selección racional y la secuenciación de diferentes clases de medicamentos en regímenes de primera y segunda línea con opciones de ahorro; manejo clínico simplificado y estandarizado, y el registro estandarizado para preservar las opciones terapéuticas, minimizar la toxicidad de los medicamentos y los efectos secundarios, maximizar la adherencia y complementar los objetivos de la terapia antirretroviral. (p. 14).

### **Tratamiento Antirretroviral de Gran Acción (TARGA)**

TARGA es una combinación personalizada de diferentes clases de medicamentos, que el médico prescribe basándose en factores como la carga viral del paciente, la cepa particular del virus, el recuento de células CD4 + y otras consideraciones importantes como los síntomas observables de la enfermedad. La combinación de medicamentos con diferente mecanismo de acción ha estado en uso desde 1996, y cambió lo que una vez fue un diagnóstico fatal en una enfermedad de manejo crónico. Si bien no significó la cura al VIH, esta estrategia puede controlar la carga viral, retrasar o prevenir la aparición de síntomas o la progresión a SIDA, prolongando así la supervivencia en personas infectadas con VIH. (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012, p. 2).

### **Tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes**

En las nuevas directrices de la OMS, establecidas en el 2010, tanto en adultos como en adolescentes se recomienda el inicio de TAR en todas aquellas personas, incluidas las embarazadas, con  $\leq 350$  células CD4/mm<sup>3</sup>; esta recomendación tiene como base datos de calidad recolectados de ensayos aleatorizados controlados y estudios observacionales, los cuales concluyeron que el inicio de TAR con este umbral de células CD4 reducía la progresión de la enfermedad, la mortalidad, la transmisión vertical del VIH, así como los eventos adversos graves. (OMS, 2013, p. 94).

### **Tratamiento antirretroviral en embarazadas y mujeres lactantes**

En embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH, el tratamiento antirretroviral se utiliza principalmente por motivos relacionados con la salud de la madre, y para prevenir la infección del niño expuesto. La OMS, en el 2010, recomendaba el TAR de por vida para las mujeres candidatas a tratamiento ( $\leq 350$  células CD4/mm<sup>3</sup> o presencia de enfermedad en estadio clínico 3 o 4 de la OMS) y la profilaxis con antirretrovirales (ARV) en mujeres no candidatas, a fin de evitar la transmisión materno infantil (TMI). (OMS, 2013, pp. 101-102).

En el caso de las mujeres embarazadas no candidatas, se recomendaban dos regímenes profilácticos, la opción A consistía en zidovudina (AZT) para la madre durante el embarazo, y dosis única de nevirapina (NVP) más AZT y lamivudina durante el parto, manteniendo la AZT y la lamivudina durante la semana siguiente después del parto, o la opción B, consistente en tratamiento de la madre con tres ARV durante el embarazo y la lactancia materna. (OMS, 2013, pp. 101-102).

Para el 2011, en Malawi, se dio inicio a una nueva estrategia, denominada opción B+, la cual consistía en administrar el TAR de por vida a todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH, independientemente del número de células CD4 o del estadio clínico. Sin embargo, posterior al análisis de esta nueva estrategia, la OMS, en sus directrices del 2013, recomienda administrar el TAR (un régimen simplificado con tres fármacos) a todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH mientras dure el riesgo de TMI del virus, y mantenerlo de por vida en todas las mujeres o solo en aquellas en las que esté indicado por motivos relacionados con su propia salud. (OMS, 2013, pp. 101-102).

### **Clasificación de los antirretrovirales**

El tratamiento varía dependiendo de cada paciente y puede utilizarse un solo medicamento, o bien una combinación de los mismos, tomados una o dos veces al día de manera continuada. Las familias de fármacos que se administran son las siguientes:

## **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)**

### ***Mecanismo de acción***

Ribera, Tuset, Martín & Cacho (2011) mencionan que estos fármacos actúan inhibiendo la transcriptasa inversa del VIH mediante un mecanismo de tipo competitivo con los nucleósidos/nucleótidos fisiológicos, ya que difiere de estos únicamente en pequeños cambios en la molécula de ribosa. Interrumpen la elongación de la cadena de ADN viral al incorporarse a esta; como consecuencia, a su vez, impide la replicación viral. En el metabolismo de los ITIAN no interviene el sistema enzimático del citocromo P450, y estos fármacos son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas relevantes. (p. 363).

Se dividen en análogos de bases púricas: adenosina (didanosina) y guanosina (abacavir) y análogos de bases pirimidínicas: timidina (zidovudina y estavudina) y citidina (emtricitabina, lamivudina). Estos fármacos requieren tres fosforilaciones en el interior de la célula para activarse. En cambio, tenofovir es un análogo de nucleótidos (análogo de adenina), por lo que requiere una fosforilación menos para activarse. (Ribera, Tuset, Martín & Cacho, 2011, p. 363).

## **Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)**

### ***Mecanismo de acción***

Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo no competitivo. Constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista molecular, y se unen directamente y de manera reversible al centro catalítico de la transcriptasa inversa o en un lugar cercano al mismo, provocando un cambio conformacional en la enzima e inhibiendo su actividad DNA polimerasa, tanto la dependiente del DNA como del RNA. (Ribera, Tuset, Martín & Cacho, 2011, p. 379).

## **Inhibidores de la proteasa (IP)**

### ***Mecanismo de acción***

Los IP son fármacos que presentan una estructura peptídica análoga al sustrato natural con el que compiten, a excepción del nelfinavir que es un IP sintético no peptídico. Según su

estructura se agrupan en: compuestos miméticos de estado transicional: saquinavir (SQV), indinavir (IDV) y nelfinavir (NFV), o pseudosimétricos o simétricos C2, como es el caso del ritonavir (RTV). Su mecanismo de acción se basa en competir con el sustrato natural poliproteína vírica por el centro catalítico de la proteasa, impidiendo la escisión de las proteínas gag y gap-pol, originando la formación de viriones inmaduros no infecciosos con la interrupción posterior de la diseminación del virus. (López et al., 2001, p. 56).

### **Inhibidores de la integrasa (II)**

#### ***Mecanismo de acción***

Actualmente, en el mercado, el único medicamento perteneciente a esta familia es el Raltegravir (RAL), el cual actúa bloqueando la actividad de la enzima integrasa, evitando la integración del virus en el DNA celular. Está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1, VIH-2, tropismo R5, X4 y dual, en combinación con otros fármacos ARV. (Ribera, Tuset, Martin & Cacho, 2011, p. 388).

### **Inhibidor del correceptor (-ACCR5)**

#### ***Mecanismo de acción***

Solo se dispone de un inhibidor de los correceptores CCR5: Maraviroc (MVC), que está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable mediante test tropismo validado, y en combinación con otros fármacos ARV. Actúa bloqueando la entrada del VIH a las células humanas. No es eficaz frente a virus con tropismo dual, mixto o X445. (Ribera, Tuset, Martin & Cacho, 2011, p. 388).

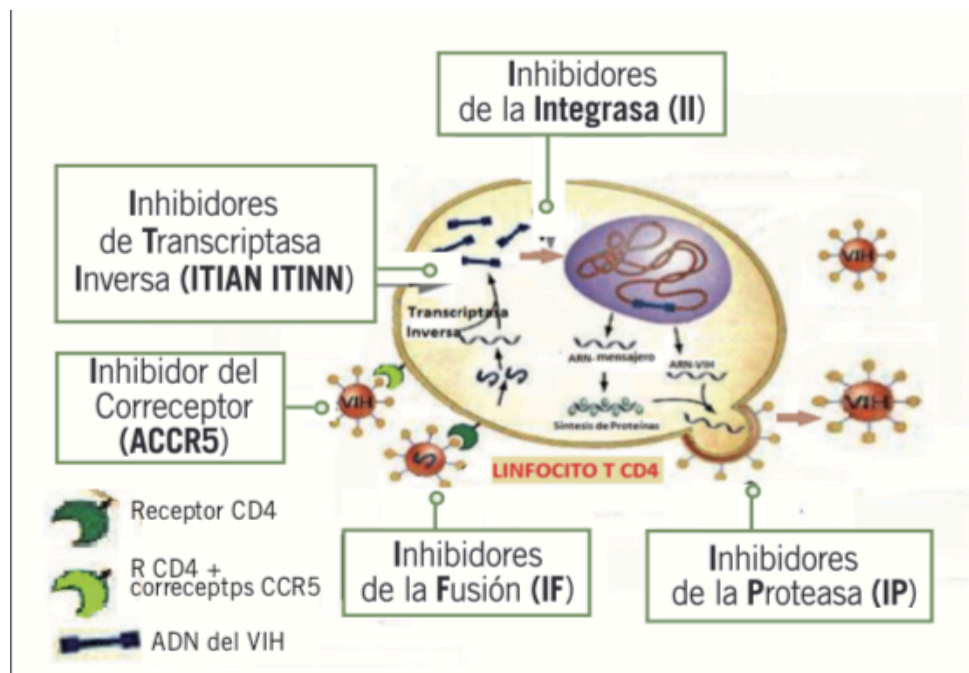
### **Inhibidores de la fusión (IF)**

#### ***Mecanismo de acción***

Inhibe la fusión de la cubierta viral del VIH con la membrana celular, impidiendo la penetración del contenido viral en los linfocitos. Su actividad frente al VIH es independiente de correceptor utilizado (CCR5 y/o X4), y su perfil de resistencias es completamente diferente al de los otros ARV. Su disponibilidad fue muy importante para los pacientes con virus

multirresistentes, especialmente cuando apareció TPV/r, que permitió elaborar un régimen con al menos dos fármacos plenamente activos. (Ribera, Tuset, Martín & Cacho, 2011, p. 388).

**Figura 7. Mecanismo de acción de los distintos grupos terapéuticos de TAR**



Nota: Ribera, Tuset, Martín & Cacho, 2011, p. 388.

### **Tratamiento Preventivo contra VIH**

La prevención o profilaxis engloba todas aquellas actividades, medidas y técnicas destinadas a evitar la aparición de una determinada enfermedad. Pese a que existen diferentes niveles preventivos, la presente se centra únicamente en la prevención primaria (profilaxis preexposición) y prevención secundaria (profilaxis postexposición).

#### **Prevención primaria: profilaxis preexposición (PrEP)**

Según Salas (2012) la prevención primaria se define como el conjunto de actuaciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada. Así, serán todas aquellas actividades cuyo objetivo sea evitar la transmisión o el contagio del VIH: educación sanitaria, quimioprofilaxis o quimioprevención (promoción de la salud). (p. 2).

El empleo de fármacos como medida profiláctica (quimioprofilaxis) para evitar infecciones o sus consecuencias clínicas es una práctica corriente en medicina, pudiéndose utilizar como ejemplos la administración de antibióticos tras diversas cirugías o el empleo de antiparasitarios antes, durante y tras los viajes a zonas de riesgo de paludismo para prevenir la malaria. (Salas, 2012, p. 2).

En los últimos años se dio inicio a la implementación de tratamiento antirretroviral antes de la exposición al VIH, con el fin de evitar el contagio en personas no infectadas y con altos niveles de riesgo; esta terapia actualmente es conocida como profilaxis pre exposición o método PrEP, por sus siglas en inglés. PrEP está destinado a ser utilizado como parte de un plan integral de prevención del VIH, que incluye intervenciones conductuales, estructurales y biomédicas, como asesoramiento sobre la reducción del riesgo, uso sistemático y correcto del condón, pruebas regulares del VIH y detección y tratamiento de infecciones de transmisión sexual. Las personas interesadas en este medicamento deben consultar a un médico calificado. Se advierte contra el acceso a este a través de fuentes en línea o sin la supervisión de un médico. (Antela, García & Moreno 2016, p. 7).

Los hallazgos recientes de varios ensayos clínicos han demostrado seguridad y una reducción sustancial en la tasa de adquisición de VIH en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), y también en hombres y mujeres con parejas heterosexuales serodiscordantes. Además, un ensayo clínico, realizado entre personas usuarias de drogas inyectables [UDI], demostró una eficacia y seguridad significativa con el uso de la PrEP. A la eficacia demostrada de esta estrategia se le sumaron los efectos de la provisión repetida de preservativos, el asesoramiento sobre la reducción del riesgo sexual y el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS). (El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), 2017, p. 14).

Actualmente, se cuenta con dos fármacos empleados como PrEP, los cuales se administran conjuntamente en un mismo comprimido comercializado bajo el nombre Truvada®, el cual está compuesto por dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos: tenofovir disoproxil fumarato (TDF, 245mg) y emtricitabina (FTC, 200mg). Desde el 2005 este medicamento formaba parte del Tratamiento Antirretroviral de Gran Acción, pero no fue hasta el 2012 que la FDA aprobó el uso del mismo como profilaxis contra el VIH, tras los convincentes

resultados de ensayos clínicos realizados en diferentes usuarios. (Antela, García & Moreno 2016, p. 7).

La mayor parte de los estudios realizados han implementado para su análisis esta combinación de TDF/FTC, tanto en dosis diaria como a demanda. Si bien, con el uso de estos medicamentos, dos estudios clínicos realizados en Europa alcanzaron eficacias cercanas al 86%, la mayoría de los estudios han mostrado una gran variabilidad en cuanto a su eficacia, resultados que van íntimamente ligados al nivel de adherencia al tratamiento, lo que conlleva a la necesidad de un acompañamiento continuo y consejo preventivo reiterado, que potencie y facilite dicha adherencia.

### **Estudios más relevantes sobre la profilaxis preexposición**

A continuación, se expondrán los ensayos clínicos que han resultado más relevantes y han permitido obtener una valiosa información acerca de esta nueva medida preventiva.

#### **IPREX-2010**

Fue el primer ensayo clínico en demostrar la eficacia del uso de fármacos antirretrovirales como método profiláctico contra el VIH. El estudio fue de tipo doble ciego y se llevó a cabo intercontinentalmente, incluyendo América, África y Asia; en él participaron 2499 hombres que tenían sexo con hombres (HSH), los cuales eran seronegativos, pero presentaban alto riesgo de contagio; los participantes fueron divididos en dos grupos, y de manera aleatoria recibieron un comprimido diario de tratamiento antirretroviral (TDF/FTC) o placebo, y fueron seguidos durante un periodo de dos años y ocho meses. (Grant et al., 2010, pp. 2587, 2598).

La edad promedio de los hombres inscritos fue de 27 años; de todos los participantes, el 78% provenía de Perú o Ecuador, ya que el estudio iPrEx se lanzó inicialmente en estos dos países, mientras que los sitios de estudio en Brasil, Estados Unidos, Sudáfrica y Tailandia se agregaron más tarde. Los criterios de inclusión del estudio consistieron en haberse encontrado en alguna de las siguientes situaciones en los últimos seis meses: a) relación sexual anal sin preservativo con un varón de serología desconocida/VIH positivo; b) relación sexual anal con más de 3 varones diferentes; c) relación sexual transaccional (dinero, regalos, privilegios); d)

diagnóstico de ITS; e) pareja de un varón VIH positivo sin uso habitual del preservativo. (Grant et al., 2010, pp. 2587, 2598).

Durante el seguimiento, 110 hombres fueron diagnosticados con VIH positivo. Posteriormente, al realizar pruebas de carga viral almacenada en sangre, se descubrió que diez de estos sujetos en realidad tenían una infección aguda por VIH desde el momento del reclutamiento. Las notas de los médicos mostraron que al menos siete de estos diez sujetos tenían síntomas que sugerían una infección aguda por VIH; sin embargo, estos probablemente se encontraban en la fase de primo-infección, la cual ocurre en las primeras semanas posteriormente al contagio, y durante la cual el organismo aún no ha generado anticuerpos contra el virus, por lo que no se logra su detección mediante pruebas de anticuerpos contra el VIH. (Grant et al., 2010, pp. 2587, 2598).

A pesar de los contagios observados durante el ensayo, ninguno de los participantes desarrolló resistencia al tenofovir, y ninguna de las 100 personas que se hicieron VIH positivos durante el ensayo desarrollaron resistencia a los medicamentos. Sin embargo, cabe mencionar que dos de los sujetos, que se unieron al ensayo con infección aguda, aparentemente desarrollaron resistencia a la FTC. Por otra parte, de los 100 infectados durante el seguimiento, 36 infecciones ocurrieron en hombres que recibieron tenofovir/FTC y 64 en hombres que recibieron placebo, lo que arrojó una eficacia general del 44%, con intervalo de confianza del 95%. (Grant et al., 2010, pp. 2587, 2598).

Los investigadores estimaron la adherencia con base en el número de frascos de pastillas dispensados y los vacíos devueltos, aunque esto no resultó ser un indicador confiable de adherencia. La adherencia promedio informada por los sujetos del estudio sobre esta base fue entre el 86 y el 95%, dependiendo de si las píldoras en frascos no devueltos se consideraron como tomadas o no. En sujetos que informaron una adherencia mayor al 50%, la eficacia de tenofovir/FTC fue del 50%; en los sujetos que informaron una adherencia superior al 90%, la eficacia fue del 73%; en los sujetos que informaron tener relaciones sexuales anales receptivas sin protección, la eficacia fue del 58%. (Grant et al., 2010, pp. 2587, 2598).

Posteriormente, los investigadores del estudio realizaron análisis de laboratorio, con el fin de conocer el porcentaje de fármaco en sangre de los participantes, Si bien la evaluación no se

llevó a cabo en todos los participantes, sí se evaluaron todos los sujetos que se infectaron con el VIH, y se compararon con una cierta cantidad del grupo de participantes no infectados. Se encontró que los niveles de fármaco eran detectables en la sangre o en las células de solo el 9% de los sujetos que se infectaron y que, por otra parte, los niveles de drogas eran detectables en solo el 51% de los participantes que se mantenían VIH negativos. (Grant et al., 2010, pp. 2587, 2598).

Los ensayos, utilizados para analizar la cantidad de fármaco en sangre, tenían la capacidad de detectar los niveles de estos medicamentos en las células hasta dos semanas después de una sola dosis, lo que deja en evidencia que la baja adherencia, presentada por el grupo de sujetos que resultaron VIH positivos, fue un patrón a largo plazo. Los investigadores calculan, sobre la base de estas cifras, que, si todos los sujetos hubieran tomado el medicamento exactamente según lo prescrito, la eficacia sería de al menos el 92% y posiblemente hasta el 95%. (Grant et al., 2010, pp. 2587, 2598).

### **Partners PrEP-2012**

El estudio realizado en Kenia y Uganda, de tipo aleatorizado, ciego, controlado con placebo para mostrar si la profilaxis previa a la exposición disminuye la adquisición de VIH-1 entre individuos no infectados con VIH-1 dentro de parejas discordantes, incluyó un total de 4,758 hombres y mujeres heterosexuales, con un rango de edad entre los 18-65 años; los cuales fueron asignados al azar en uno de los tres grupos del análisis, en el cual se les indicó la toma de TDF, FTC/TDF o Placebo una vez al día respectivamente. (Baeten et al., 2012, pp. 5-7).

Las parejas fueron seguidas hasta los 36 meses; la pareja no infectada con VIH asistió a visitas mensuales y las visitas trimestrales de la pareja infectada con VIH. Todos los participantes recibieron un paquete integral de servicios de prevención del VIH, que incluía asesoramiento individual y para parejas, condones gratuitos y referencias a la circuncisión masculina. Los participantes que se seroconvirtieron durante el seguimiento detuvieron el fármaco del estudio, pero continuaron con el seguimiento. (Baeten et al., 2012, pp. 5-7).

De las 82 infecciones por VIH-1 posteriores a la asignación al azar, 17 se encontraban entre las asignadas con TDF (incidencia 0,65 por 100 personas-año), 13 entre las asignadas

FTC/TDF (incidencia 0,50 por 100 persona-años) y 52 entre las asignadas con placebo (1,99 por 100 años-persona), lo que indica una reducción relativa del 67% en la incidencia de VIH-1 para el TDF y del 75% para FTC/TDF. Los efectos protectores del VIH-1 de FTC/TDF y TDF no fueron significativamente diferentes, y ambos medicamentos del estudio redujeron significativamente la incidencia del VIH-1, tanto en hombres como en mujeres. La tasa de eventos médicos graves fue similar en todos los grupos del estudio. (Baeten et al., 2012, pp. 5-7).

### **TDF2-2012**

El ensayo TDF2 o CDC 4940 fue realizado por los Centros para el Control de Enfermedades de los EE.UU., en colaboración con el Ministerio de Salud de Botswana. Este estudio comparó tenofovir/FTC (Truvada) con placebo en 1200 hombres y mujeres heterosexuales (600 por grupo) en Francistown, Botswana, uno de los lugares de mayor prevalencia de VIH en el mundo. Originalmente diseñado como un ensayo eficaz de fase III, la incidencia en la población del ensayo resultó ser demasiado baja para demostrar la eficacia, de acuerdo con el protocolo preestablecido del ensayo. (Thigpen et al., 2012, pp. 423-434).

Es importante tener en cuenta que esto significa que el estudio no tuvo "poder" para demostrar la efectividad. Esto significa que, debido a que hay menos infecciones de las esperadas, incluso un resultado positivo estadísticamente significativo se basa en muy pocos casos para que se considere un efecto efectivo verdaderamente convincente. No obstante, el hallazgo de un 63% de eficacia contra el placebo fue estadísticamente significativo.

En el análisis primario hubo nueve infecciones por VIH entre los 601 participantes que recibieron Truvada® , y 24 entre los 599 que recibieron placebo. Esto se traduce en una reducción estadísticamente significativa del 62,6% en las infecciones. Sin embargo, en el segundo análisis, se excluyeron las infecciones que ocurrieron entre las personas que se habían quedado sin sus pastillas, y que no habían tomado una durante al menos 30 días. Esto encontró un 77,9% menos de infecciones en las personas que toman Truvada® .

La eficacia de Truvada® en hombres fue del 80%, con dos infecciones por VIH en hombres con Truvada® frente a diez con placebo, y esto fue estadísticamente significativo. La eficacia en las mujeres fue del 49%, con siete infecciones en Truvada® versus 14 con placebo, y

no fue estadísticamente significativa (en otras palabras, la reducción de las infecciones observadas podría deberse al azar). Sin embargo, cuando solo se contaron los participantes que habían adquirido su tratamiento los últimos 30 días, hubo tres infecciones en mujeres con Truvada® versus 13 con placebo. Esto fue efectivo al 75.5%, y en los hombres de este grupo, hubo una infección en Truvada® frente a seis con placebo, representando un 82% de efectividad.

Las diferencias de género en la adherencia y la eficacia en el TDF2 sugieren que las diferencias en los resultados pueden deberse a factores estructurales y de comportamiento que afectan a las mujeres (como la dificultad para llegar a las clínicas o la priorización del cuidado infantil sobre la salud). Por otra parte, no se observaron diferencias en el comportamiento sexual: el 14% en todos los grupos informó haber tenido más de una pareja sexual en el mes anterior, y el 81% informó un uso consistente del condón.

### **Fem-PrEP-2012**

El ensayo clínico FEM-PrEP fue diseñado con el fin de evaluar si una dosis diaria del antirretroviral Truvada® era segura y eficaz para prevenir la infección por VIH en mujeres con alto riesgo de exposición al VIH. Truvada® combina dos medicamentos antirretrovirales (tenofovir disoproxil fumarate y emtricitabine) en una sola píldora que se toma una vez al día. En este ensayo de Fase III, aleatorizado, controlado con placebo en Kenia, Sudáfrica y Tanzania, se asignó a 2,120 mujeres a recibir Truvada® o un placebo que no contenía un fármaco activo durante aproximadamente 12 meses, y asistieron a visitas clínicas mensuales durante aproximadamente 14 meses. Los participantes que contrajeron el VIH, o se embarazaron durante el ensayo clínico, dejaron de tomar la píldora del estudio. Se les pidió que permanecieran en el ensayo y siguieran acudiendo a la clínica durante otros 12 meses. (Damme et al., 2012, pp. 9-11).

Los resultados del ensayo de prevención del VIH FHI 360 FEM-PrEP refuerzan el papel de la adherencia en los estudios de prevención del VIH, y la necesidad de determinar mejores enfoques, para apoyar la adherencia, en futuros programas de profilaxis de preexposición (PrEP). A pesar de la orientación y el apoyo específicos, la adherencia al régimen farmacológico fue baja, lo que sugiere que las mujeres en la población del ensayo clínico podrían tener dificultades para adherirse a un sistema de píldoras diarias. Debido a la baja adherencia, FEM-PrEP no pudo

determinar si Truvada® podría reducir el riesgo de infección por VIH, según el análisis primario y final del estudio. (Damme et al., 2012, pp. 9-11).

### **PROUD-2013**

Un estudio clínico, desarrollado en el Reino Unido, consistió en un ensayo abierto, que pretendía simular lo que sería la implementación del método PrEP como estrategia preventiva en las clínicas de ITS, y así poder conocer el impacto que tendría en la modificación de las prácticas sexuales de riesgo. El ensayo incluía 544 HSH y mujeres transexuales, que en los tres meses previos habían tenido relaciones sexuales anales sin protección; estos fueron aleatorizados en dos grupos, uno de los grupos recibió 1 comprimido al día de TDF/FTC desde el primer día, mientras que el segundo grupo retrasó su inicio 12 meses. (McCormack et al., 2016, pp. 53-60).

Durante el estudio se detectaron 3 nuevas infecciones en el grupo tratado de manera inmediata, frente a las 20 infecciones del grupo diferido, lo que supone una tasa de reducción del riesgo del 86%. Los buenos resultados obtenidos se deben a la alta adherencia (88%) registrada durante el estudio; 2 de las 3 infecciones detectadas durante el estudio del tratamiento inmediato se dieron en pacientes que llevaban varios meses sin recoger la medicación. (McCormack et al., 2016, pp. 53-60).

A pesar de ser uno de los estudios con el porcentaje de efectividad más elevado, en los datos de referencia informados se encontraron niveles muy altos de infecciones de transmisión sexual (ITS) en los participantes; en la fase aleatoria, alrededor del 57% de los participantes en el grupo inmediato y el 50% en el grupo diferido fueron diagnosticados con una ITS. Esta diferencia no es estadísticamente significativa, y probablemente se deba al hecho de que los miembros del grupo inmediato tuvieron 30% más de pruebas de ITS trimestrales durante el estudio que los miembros del grupo diferido (974 versus 749). (McCormack et al., 2016, pp. 53-60).

Al inicio del estudio, los participantes en ambos grupos habían promediado un poco más de diez parejas sexuales anales en los tres meses anteriores a la inscripción. De estos, habían tenido relaciones sexuales sin condón con 2-3 como la pareja receptiva, y tres como la pareja insertiva. Al final de su primer año, el número de parejas en los tres meses anteriores se mantuvo

sin cambios en diez en el grupo inmediato y había caído a ocho en el grupo diferido, sin una diferencia significativa. El número de parejas sexuales sin condón se mantuvo sin cambios en 2-3 en promedio. (McCormack et al., 2016, pp. 53-60).

### **IPERGAY-2015**

Ensayo clínico doble ciego sobre la profilaxis previa a la exposición (PrEP), el cual se llevó a cabo en Francia y Canadá, en hombres gay sexualmente activos en un entorno comunitario. Fue publicado en diciembre del 2015, y demostró una efectividad del 86% en la prevención de la transmisión del VIH; para su desarrollo se reclutaron 400 HSH asignados aleatoriamente al grupo de placebo, o bien al grupo que recibía las dosis de TFC/FTC a demanda. (Molina et al., 2015, p. 2237).

El régimen que se les dijo a los participantes que tomaran era una dosis doble (dos píldoras) 24 a dos horas antes de la relación sexual, y luego una píldora en los dos días siguientes al acto sexual. Si continuaban teniendo relaciones sexuales, debían seguir tomando una píldora al día hasta dos días después de la última relación. Y si volvían a tener relaciones sexuales, tenían que tomar una dosis doble si había pasado más de una semana desde la relación anterior. (Molina et al., 2015, p. 2237).

Durante el desarrollo del estudio, hubo 19 infecciones por VIH, durante todo el período de prueba de Ipergay. Sin embargo, se determinó que tres de ellas ocurrieron poco antes de que los participantes comenzaran a tomar PrEP/placebo. Hubo 14 infecciones en hombres asignados a placebo y dos en hombres asignados a PrEP. Posterior al diagnóstico positivo de los participantes, se verificó la asistencia a las visitas clínicas, y se observó que casi ninguno había tomado PrEP, en el período de dos meses antes de que dieran positivo. Un detalle relevante, que se agregó a los resultados del estudio, es que se les pidió a los participantes que devolvieran las píldoras no utilizadas y, en la visita en que fueron diagnosticados, estos dos participantes respondieron, devolviendo 60 y 58 de las 60 tabletas que se les administraron dos meses antes. (Molina et al., 2015, p. 2237).

Los hombres habían tenido un número promedio de ocho parejas sexuales en los últimos dos meses, similar a PROUD, donde los participantes promediaron diez en los últimos tres

meses. Este fue el único indicador de comportamiento que cambió ligeramente a 7,5 parejas por dos meses en el grupo de placebo, y no en el grupo de Truvada®, y esto fue estadísticamente significativo; sin embargo, es probable que sea un hallazgo casual. Además de esta leve disminución en el número de parejas en participantes que recibieron placebo, el comportamiento sexual no cambió durante el estudio. (Molina et al., 2015, p. 2237).

### **VOICE-2015**

Ensayo aleatorizado, controlado con placebo para evaluar el tratamiento diario con tenofovir disoproxil fumarato oral (TDF), tenofovir-emtricitabina oral (TDF-FTC) o tenofovir (TFV) oral en gel vaginal como preexposición a la profilaxis contra la infección por VIH-1 en mujeres en Sudáfrica, Uganda y Zimbabwe. Las pruebas de VIH-1 se realizaron mensualmente, y los niveles plasmáticos de medicamento se evaluaron trimestralmente. (Marrazo et al., 2015, párr. 2).

Se evaluó la elegibilidad de 12320 mujeres y de estas se incluyeron 5029 mujeres. El criterio de exclusión principal fue la infección por VIH-1. Un total de 61.8% de las participantes eran de Durban, Sudáfrica; la mayoría de las participantes de este sitio eran mujeres solteras que, en promedio, eran más jóvenes que otros participantes. Las características de las participantes fueron similares entre los grupos, la edad media fue de 25,3 años, el 21% de las mujeres estaban casadas y el 71% utilizaba anticonceptivos hormonales inyectables. Las participantes informaron una media de 2.5 episodios de relaciones sexuales vaginales durante los 7 días anteriores a la inscripción. (Marrazo et al., 2015, párr. 17).

De las 312 seroconversiones incluidas en el análisis primario, 52 ocurrieron en el grupo TDF, 61 en el grupo TDF-FTC, 61 en el grupo de gel de TFV, 60 en el grupo de placebo oral y 70 en el grupo de gel de placebo. La efectividad fue de -49.0% con TDF, -4.4% con TDF-FTC y 14,5% con Gel de TFV. No hubo diferencias significativas en la tasa de seroconversión del VIH-1, entre un grupo que recibió cualquier producto del estudio y el grupo que recibió el placebo correspondiente, y la incidencia de la seroconversión del VIH-1 no cambió significativamente durante el estudio. (Marrazo et al., 2015, párr. 21).

De los 334 participantes que resultaron VIH-1 positivos, 322 (96%) tenían plasma disponible con suficientes copias de ARN del VIH-1 para la prueba de resistencia. De los 21 participantes que se infectaron en el momento de la asignación al azar, se detectó resistencia a FTC (mutación M184I/V) en 2 participantes que habían sido asignados al grupo TDF-FTC. De los 301 participantes que adquirieron la infección por VIH-1 después de la aleatorización, la resistencia a FTC (mutación M184V) se desarrolló en 1 participante en el grupo TDF-FTC. (Marrazo et al., 2015, párr. 22).

Los resultados son consistentes con los del ensayo FEM-PrEP, en el que el uso diario de TDF-FTC no redujo la adquisición de VIH-1 entre las mujeres, y en el que la adherencia a fármacos también fue baja. Estos hallazgos tienen implicaciones para la investigación de prevención biomédica en estas poblaciones, así como para la implementación de intervenciones con eficacia probada. La mayoría de los participantes no utilizaron los productos del estudio todos los días; esto resalta la necesidad de medidas de adherencia que no se basan únicamente en la autoinformación, como el monitoreo biológico en tiempo real de los niveles de los medicamentos. (Marrazo et al., 2015, párr.24)

Los productos que no requieren el uso diario, incluido el suministro sostenido de agentes antirretrovirales de los anillos vaginales o las inyecciones, pueden ser más adecuados para algunas mujeres. La adopción exitosa de la profilaxis previa a la exposición diaria puede requerir diferentes estrategias sociales y operativas para apoyar el uso diario, así como es fundamental que los investigadores conozcan previamente el grado de motivación de los participantes y las percepciones de estos, con el fin de que se logre el máximo aprovechamiento de los recursos de cada estudio. (Marrazo et al., 2015, párr. 24).

### **Estudio Bangkok-2013**

El estudio Bangkok fue el primero en reportar resultados eficaces de la PrEP en población usuaria de drogas intravenosas. En este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se reclutaron voluntarios de 17 clínicas de tratamiento de drogas en Bangkok, Tailandia. Los participantes eran elegibles si tenían entre 20 y 60 años de edad, eran VIH negativos e informaron que se habían inyectado drogas durante el año anterior. Los participantes fueron asignados al azar, para recibir tenofovir o placebo. Recibieron pruebas mensuales de VIH y consejería

individualizada de reducción de riesgo y adherencia, evaluaciones de la sangre cada 3 meses, y se les ofrecieron condones y tratamiento con metadona. (Choopanya et al, 2013, p.2084)

En total se reclutó un total de 2413 participantes, con el objetivo de comparar el uso de Truvada® con una píldora de placebo en usuarios de drogas intravenosas. Del total de participantes, 50 se infectaron durante el seguimiento, de los cuales 17 eran del grupo de tenofovir (una incidencia de 0,35 por 100 personas/año) y 33 del grupo de placebo (0,68 por 100 personas-año), lo que indica una reducción del 48,9% en la incidencia del VIH. La protección aumentó al 74% entre aquellos que participaron en el estudio, a través de una terapia de observación directa durante visitas a las clínicas. (Choopanya et al, 2013, p.2084)

Tanto la inyección como las conductas de riesgo sexual disminuyeron sustancialmente durante el ensayo. La proporción de participantes, que informaron que se inyectaron drogas durante las 12 semanas anteriores, disminuyó del 63% al inicio del estudio al 23% al año; la proporción de agujas compartidas disminuyó del 18% al inicio del estudio al 2% al año, y la proporción de relaciones sexuales con más de un compañero en las últimas 12 semanas disminuyó del 22% al inicio del estudio al 11% al año. Todos los comportamientos de riesgo informados se mantuvieron por debajo de la línea de base durante el seguimiento. (Choopanya et al, 2013, p.2086)

### **Aprobación del Tratamiento Antirretroviral de Gran Acción como profilaxis preexposición (PrEP) contra el VIH**

Para la fecha del 16 de julio del 2012, después de revisar los resultados de ensayos disponibles, la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) aprobó el uso de Truvada® (una combinación de dosis fija de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) como profilaxis previa a la exposición (PrEP) para personas VIH negativas, que se encuentran en alto riesgo de contraer VIH. Como parte de la estrategia, las personas no infectadas por el VIH, que se encuentran en alto riesgo, necesitarán tomar Truvada diariamente, para disminuir sus probabilidades de infectarse en caso de que estén expuestas al virus. (Shah, 2012, párr. 1).

Posterior a la aprobación de esta estrategia por parte de la FDA, en ese mismo año, la OMS recomendó el uso de PrEP entre parejas serodiscordantes, hombres que tienen sexo con

hombres (HSH) y personas transgénero. Sin embargo, en el 2014, la OMS desarrolló nuevas directrices sobre el VIH en poblaciones clave, incluidos HSH, personas que se inyectan drogas, trabajadores sexuales, personas transgénero y personas en cárceles y otros lugares cerrados. En esas pautas, la PrEP fue muy recomendada para hombres que tienen sexo con hombres. (OMS, 2015, p. 42).

Esta nueva recomendación reemplazó las recomendaciones anteriores de la OMS sobre la PrEP, y permitió que se considere la oferta de la PrEP para las personas con un riesgo sustancial de contraer el VIH, en lugar de limitar la recomendación a poblaciones específicas. La nueva recomendación permite que una gama más amplia de poblaciones se beneficie de esta opción de prevención adicional. También permite que la oferta de PrEP se base en una evaluación individual, en lugar de un grupo de riesgo, y su objetivo es fomentar la implementación informada sobre esta nueva estrategia preventiva. (OMS, 2015, p. 42).

Rodríguez (2018) menciona que posterior a su aprobación en el continente americano, cuatro años después, el 22 de julio de 2016, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una opinión positiva para ampliar la indicación de Truvada® para ser utilizada como PrEP, en combinación con otras medidas preventivas y prácticas sexuales más seguras, para reducir el riesgo de infección por VIH-1 en adultos con alto riesgo. (p. 9).

Para ayudar a los prescriptores y otros profesionales de la salud a asesorar a las personas no infectadas que están considerando Truvada®, la FDA aprobó el medicamento con una Estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS). El REMS para Truvada® tiene, como objetivo, educar a los profesionales de la salud y las personas no infectadas para garantizar su uso seguro; por lo que se han incluido programas de capacitación y educación, cuyo objetivo es brindar información sobre los elementos importantes de esta estrategia integral de prevención contra el VIH y el riesgo de la administración de esta terapia en pacientes VIH positivo. (Shah, 2012, párr. 1).

El fabricante de Truvada®, Gilead Sciences, Inc., debe recolectar aislados virales de personas que contraen el VIH mientras toman Truvada, y evaluar estos aislamientos para detectar la presencia de resistencia. La compañía debe recopilar datos sobre las mujeres que quedan

embarazadas mientras toman Truvada® como método PrEP, y realizar un ensayo para evaluar los niveles de adherencia al fármaco y su relación con los eventos adversos, el riesgo de seroconversión y el desarrollo de resistencia en los seroconvertidores. (Shah, 2012, párr. 1).

### **Criterios de Elegibilidad**

Con respecto a los candidatos potenciales para el uso del método profilaxis preexposición, la ONUSIDA (2015) menciona:

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 a 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. (p. 4).

Los criterios de elegibilidad, para la administración de PrEP, deben asegurar una correcta identificación de personas en riesgo sustancial de contraer la infección. El riesgo sustancial de infección por VIH se define provisionalmente como una incidencia de VIH superior a 3 por 100 personas/año en ausencia de PrEP. Se ha identificado una incidencia de VIH superior a 3 por 100 personas/año entre algunos grupos de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), mujeres transgénero en muchos entornos y hombres heterosexuales y mujeres que tienen parejas sexuales con infección por VIH no diagnosticada o no tratada. (CDC, 2017, p. 34).

La incidencia de VIH superior a 2 por 100 personas/año se consideró suficiente para justificar la oferta oral de PrEP en las recomendaciones emitidas por el panel de expertos de la International Antiviral Society-USA en el 2014. Los umbrales para ofrecer PrEP pueden variar

según una variedad de consideraciones de acuerdo con cada país, incluidos los recursos disponibles y los costos relativos, la viabilidad y la demanda de PrEP. (CDC, 2017, p. 34).

En la Tabla N° 6 se recogen los diferentes criterios de elegibilidad para el uso de PrEP, definidos en la CDC.

**Tabla 6. Criterios de elegibilidad para el uso de PrEP**

<b>Hombres que tienen sexo con hombres</b>	<b>Hombres y mujeres heterosexuales</b>	<b>Usuarios de drogas intravenosas</b>
-Pareja sexual VIH-positiva. -ITS bacteriana reciente. -Número elevado de parejas sexuales. -Historial de uso inconsistente del condón. -Trabajo sexual comercial.	-Pareja sexual VIH-positiva. -ITS bacteriana reciente. Número elevado de parejas sexuales. -Historial de uso inconsistente del condón. -Trabajo sexual comercial. -Habitante de zona demográfica con alta incidencia de VIH.	-Compañero de inyección VIH positivo. -Compartir equipo de inyección.

Nota: CDC, 2017, p. 13.

### **Control y Seguimiento Clínico**

Posterior a la evaluación de los criterios de elegibilidad, los candidatos que son óptimos para el uso de tratamiento profiláctico, deben ser informados sobre los controles médicos necesarios, los efectos adversos del tratamiento y, una vez que acepten el uso del tratamiento PrEP, deben consentir en firmar el compromiso de adherencia terapéutica.

Según las recomendaciones del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (2017), antes de dar inicio a la PrEP, se recomienda realizar las siguientes pruebas:

A. Cribado de ITS: Todos los candidatos elegibles a la toma de PrEP deben realizarse el análisis de ITS, aunque se encuentren asintomáticas. En este se incluyen pruebas para la detección de sífilis, gonorrea y clamidia.

B. Serología de Hepatitis:

- Virus de Hepatitis A: Se recomienda la realización de un cribado con el fin de determinar el estatus inmunológico y la posible vacunación de ser necesario, especialmente en aquellas personas que realizan prácticas sexuales que posibiliten la transmisión fecal-oral.
- Virus de Hepatitis B: En caso de que la serología sea negativa o si los niveles de anticuerpos están por debajo del límite establecido se recomienda la vacunación. En caso de que se diagnostique una infección aguda por virus de hepatitis B está contraindicado el inicio de PrEP.
- Virus de la Hepatitis C: En caso de un diagnóstico de hepatitis C crónico activo, está contraindicado el inicio de PrEP sin antes valorar el inicio de tratamiento para la hepatitis C.

C. Test de VIH: se recomienda la realización de una prueba ELISA de cuarta generación y en qué caso de que existan síntomas relacionados a la primo-infección se deben realizar pruebas confirmatorias además de un análisis de la carga viral plasmática (CVP). No se recomienda el inicio de PrEP sin descartar al 100% una infección por VIH.

D. El TDF utilizado en el tratamiento PrEP puede resultar nefrotóxico por lo que previo a su uso se deben realizar pruebas de creatinina y fósforo séricos, filtrado glomerular (FGe), análisis sistemático de orina con glucosuria y sedimento de creatinina/proteínas en orina. En caso de obtener un filtrado glomerular estimado menor a 60mL/min no se recomienda el uso de TDF.

E. Prueba de embarazo en mujeres fértiles. (pp. 38-44).

Una vez que se da inicio a la PrEP, los pacientes deben regresar para su seguimiento clínico aproximadamente cada 3 meses. En un comienzo es probable que los médicos agenden citas de

seguimiento más frecuentes para evaluar y confirmar el estado de la prueba VIH negativo, evaluar los efectos secundarios tempranos, discutir cualquier dificultad con el cumplimiento de la medicación y responder preguntas frecuentes asociadas a la medicación. (CDC, 2017, p. 42).

Según menciona la CDC (2017), después de 3 meses de iniciada la PrEP se realiza un seguimiento clínico y analítico que incluya:

- Serología de VIH con una prueba ELISA de cuarta generación y CVP; se deben evaluar los signos de infección aguda para documentar que los pacientes aún son VIH negativos.
- Repetir las pruebas de embarazo para las mujeres en edad fértil.
- Proporcionar una autorización de receta o reabastecimiento de TDF/FTC diaria por no más de 90 días (hasta la próxima prueba de VIH).
- Evaluar los efectos secundarios, la adherencia y las conductas de riesgo de adquisición del VIH.
- Proporcionar apoyo para el cumplimiento de la medicación y las conductas de reducción de riesgo.
- Responder a nuevas preguntas y proporcionar cualquier información nueva sobre el uso de PrEP.

De acuerdo con datos de la CDC (2017), a los 6 meses del tratamiento con PrEP se deben establecer citas de seguimiento clínico y analítico, para reevaluar o evaluar pautas que no se evalúan a los 3 meses de iniciada la medicación. Entre estas se mencionan las siguientes:

Se recomienda la realización de análisis de creatinina, fósforos séricos, FGe sistemático, orina con glucosuria, sedimento de proteínas/creatinina en orina, con el fin de evaluar la función renal y conocer si existen otras amenazas a la seguridad renal; por ejemplo, hipertensión o diabetes. Según los estudios de seguridad se menciona que, en caso de que la tasa de depuración de creatinina esté en constante disminución, pero aún es  $\geq 60$  ml/min, se puede indicar la consulta con un nefrólogo u otra evaluación de posibles amenazas para la salud renal. (CDC, 2017, p. 43).

Por otra parte, es necesaria la realización de pruebas de ITS para personas sexualmente activas con señales o síntomas de infección; en el caso de HSH asintomáticos con alto riesgo de

ITS bacterianas recurrentes, por ejemplo, aquellos con sífilis, gonorrea o clamidia en visitas anteriores o múltiples parejas sexuales, se recomienda realizar un cribado de ITS, con el objetivo de estar alerta ante una posible reinfección. (CDC, 2017, p. 44).

### **Control de la Adherencia**

Koenig, Lyles & Smith (2013) mencionan los datos de los estudios publicados sobre PrEP oral; indican que la adherencia a la medicación es el factor fundamental para lograr el máximo beneficio de prevención, tanto para prevenir nuevas infecciones como para reducir el riesgo de generar farmacorresistencia. El fracaso de algunos ensayos clínicos iniciales ha estado asociado estrechamente a la baja adherencia observada; sin embargo, estudios más recientes han demostrado porcentajes de adherencia más altos, lo cual puede asociarse a que el paciente en la vida real está más motivado, conoce los beneficios de la terapia y, por decisión propia, ha decidido tomarla. (p. 91).

Se han planteado distintas estrategias para reforzar la adherencia a la PrEP, basadas siempre en la formación del paciente, que incluyen capacitación completa sobre la PrEP; por ejemplo: objetivo, cómo tomarla, importancia de la adherencia, potenciales efectos adversos y manejo de estos, signos y síntomas de la infección aguda por el VIH; mecanismos para establecer rutinas que se acoplen a su trabajo y su vida social; mecanismos y sistemas para evitar olvidos; monitorización de la adherencia en cada visita; educación y consejo asistido multidisciplinar. (Koenig, Lyles & Smith, 2013, pp. 91-92).

Adicionalmente a las estrategias para mantener altos niveles de adherencia, existen diversos métodos para su evaluación, tales como conteo de pastillas, dispensación mediante estuches de pastillas electrónicos, envío de mensajes recordatorios a través de SMS, información directa del paciente o mediante cuestionarios, muestras de sangre capilar o concentraciones del principio activo en sangre. Se considera que la intervención farmacéutica, en el momento de la dispensación, es una importante medida de refuerzo de la adherencia y de monitorización de objetivos en relación con la farmacoterapia e interacciones con las distintas sustancias que consuman los pacientes. (Koenig, Lyles & Smith, 2013, pp. 91-92).

## **Efectos Adversos**

Con respecto a la aparición de efectos secundarios en pacientes tratados con TDF/FTC como método profiláctico, la ONUSIDA (2015) menciona lo siguiente:

La PrEP es segura si hay pruebas adecuadas de VIH, una evaluación del riesgo de infección reciente y un seguimiento regular con supervisión de laboratorio de la función renal. No se ha detectado toxicidad grave durante los ensayos con la PrEP, y la supervisión adicional de efectos secundarios en poblaciones diversas será una parte importante de la aplicación de la PrEP. (p. 7).

Se utilizan ampliamente TDF y FTC para el tratamiento del VIH, pero utilizar medicamentos para la prevención siempre requiere altas medidas de seguridad y se necesita una vigilancia continua de los síntomas infrecuentes. Los efectos secundarios leves más comunes son náuseas, dolor de cabeza y pérdida de peso en el primer mes. Los efectos secundarios graves son raros, pero pueden afectar a los riñones, al hígado y a los huesos. (p. 7).

## **Seguridad a largo plazo**

Actualmente, la información relacionada con la seguridad de la PrEP a largo plazo es muy limitada, y será necesaria la realización de estudios adicionales que confirmen que el balance beneficio/riesgo es favorable; los datos obtenidos en los últimos estudios realizados indican que la tolerancia al fármaco es buena, y que la incidencia de efectos adversos es muy baja. Sin embargo, se debe mencionar que existen evidencias de que el TDF provoca alteraciones renales como disminución del aclaramiento de creatinina e hipofosfatemia, Asimismo, durante algunos ensayos clínicos se observó, a largo plazo, una pequeña disminución de la densidad mineral ósea, aunque no fue significativo y revirtió al cesar el tratamiento. (European Medicines Agency (EMA), 2017, pp. 3-6).

## **Resistencia a fármacos**

En los últimos ensayos clínicos, el desarrollo de resistencia viral frente a los fármacos utilizados como método PrEP fue infrecuente, y se limitó a participantes que ya se encontraban

infectados por el virus en el momento de su incorporación al estudio, concretamente aquellos que se encontraban en la etapa de primo-infección de la enfermedad. En la mayoría de estos casos reportados, dichas resistencias no fueron al TDF sino a la FTC; en estos se reportó la mutación llamada M184V, la cual consiste en la sustitución de una metionina por una valina en el codón 184. (Carmona, 2002, p. 145).

Con respecto a la aparición de resistencias durante el uso del método de profilaxis preexposición, Pavón (2017) menciona:

Las resistencias son consecuencia de la replicación viral persistente en presencia de concentraciones subóptimas de antirretrovirales. En otras palabras, generalmente se producen, o bien en pacientes en los que la adherencia al tratamiento es escasa, o bien en pacientes que inician la PrEP ya infectados. El problema de las resistencias no es sólo [sic.] la aparición de las mismas ante un determinado régimen terapéutico, sino que el desarrollo de resistencias cruzadas puede limitar la respuesta a tratamientos posteriores, luego es imprescindible identificarlas para así poder individualizar y optimizar al máximo cualquier régimen. (p. 13).

En cuanto a la aplicación de la PrEP en la vida real, desde que se dio inicio a su aplicación en distintos países, únicamente se han publicado dos casos de resistencias en pacientes con elevada adherencia al tratamiento profiláctico; uno de estos reportado en Estados Unidos y un segundo caso en Canadá; finalmente,

se determinó que la transmisión viral se debió a la falta del preservativo durante las relaciones sexuales y a que los virus que se transmitieron en ambos casos eran multirresistentes. (Pavón, 2017, p. 14).

En conclusión, en lo que respecta al riesgo de generar resistencia, se recomienda, en primer lugar, descartar por completo la existencia de infección por VIH, y valorar a los pacientes que presenten síntomas relacionados con la primo-infección o seroconversión; en estos casos es necesario realizar una prueba ELISA de cuarta generación y si, posterior a esto, aún existe duda, se debe posponer el inicio del tratamiento preventivo hasta poder descartar con seguridad la

infección. En segundo lugar, es indispensable la alta adherencia para lograr los niveles óptimos de fármaco que imposibiliten la replicación viral. (Carmona, 2002, pp.169-170)

### **Equidad y aceptabilidad**

Según lo menciona la OMS (2015), la prevención de la infección por VIH entre los usuarios de PrEP contribuirá a lograr resultados de salud equitativos, al mantener la salud de estos y la de sus parejas sexuales. El acceso a la PrEP también brinda oportunidades para acceder a los servicios de salud sexual, y las personas que corren un riesgo importante de contraer el VIH a menudo no cuentan con suficientes servicios médicos, y tienen otras pocas opciones efectivas de prevención. Extender las recomendaciones de la PrEP más allá de grupos estrechamente definidos, como los hombres que tienen sexo con hombres y parejas serodiscordantes, permite un acceso más equitativo, y reducirá los costos futuros del tratamiento en general, al prevenir la infección por VIH en poblaciones con una alta incidencia. (p. 45).

Se ha reportado la aceptación de PrEP en múltiples poblaciones, entre estas parejas serodiscordantes, trabajadoras sexuales, mujeres jóvenes, usuarios de drogas inyectables, personas transgénero, proveedores de servicios y hombres que tienen sexo con hombres. Una revisión de la literatura cualitativa mostró que los individuos tienen un interés sustancial en acceder a la PrEP como una opción adicional para la prevención del VIH. El apoyo de la población para la adquisición de PrEP se basó en el conocimiento de seguridad, eficacia y la compatibilidad de PrEP con otras estrategias de prevención. (OMS, 2015, p. 45).

### **Uso del método PrEP previo a la concepción en parejas serodiscordantes**

La administración de PrEP, durante el período previo a la concepción y durante el embarazo en una mujer no infectada, la cual posee una pareja VIH positiva, se plantea como una herramienta adicional para reducir el riesgo de contagio del VIH. Tanto la FDA como las pautas de tratamiento antirretroviral perinatal permiten el uso no autorizado en el embarazo. Sin embargo, los datos relacionados directamente con la seguridad del uso de PrEP para un feto en desarrollo son limitados, ya que en los ensayos de PrEP con mujeres heterosexuales, la medicación se suspendió rápidamente en aquellas que quedaron embarazadas, por lo que no se pudo evaluar adecuadamente la seguridad de los fetos expuestos. (CDC, 2017, p. 50).

Un estudio pequeño sobre el uso periconcepcional de TDF, realizado en St. Gallen, Suiza, en el periodo del 2005-2008, fue el primero en no encontrar efectos adversos del uso de PrEP durante el periodo previo a la concepción. El estudio fue llevado a cabo en una clínica de atención para parejas serodiscordantes; previo al uso de la profilaxis preexposición, el único método de concepción seguro que existía era la inseminación con semen procesado; posteriormente, cuando se revelaron los primeros estudios que demostraban la eficacia de la PrEP, las alternativas de una concepción segura aumentaron. (Vernazza, Graf, Sonnenber, Geif & Meurer, 2005, p. 2005).

El programa solo se discutió con parejas en las que el compañero masculino estaba bajo una terapia de VIH y mantenía el VIH-ARN <50 copias/ml durante al menos 6 meses. La estrategia consistía en que las parejas participantes debían realizar la determinación diaria del pico de hormona luteinizante (LH) en la orina, para optimizar la sincronización de la relación sexual y dos dosis de tenofovir (300 mg). La pareja femenina debía tomar la primera dosis de tenofovir en la mañana del pico de LH y una segunda dosis a la mañana siguiente. La relación sexual se programó en la noche después de la segunda dosis de tenofovir. (Vernazza, Graf, Sonnenber, Geif & Meurer, 2005, p. 2006).

Un total de 46 parejas optaron por el método propuesto de relaciones sexuales programadas en conjunto con el uso de PrEP. De las 46 parejas, siete tuvieron un segundo intento después de una concepción natural exitosa (seis de siete mujeres sufrieron un aborto espontáneo). Por lo tanto, el cálculo de las tasas de embarazo se basó en 53 situaciones de parejas que decidieron quedar embarazadas. La tasa de embarazo después de la concepción natural en estas 53 parejas fue del 26% para el primer intento, y aumentó hasta el 66% después de cinco intentos, para alcanzar el 75% después de 12 intentos. (Vernazza, Graf, Sonnenber, Geif & Meurer, 2005, p. 2006).

La tasa de embarazo reportada en este estudio fue mucho más alta que la reportada anteriormente con la inseminación con semen procesado. La presencia de múltiples intentos fallidos indicó problemas primarios de fertilidad en aproximadamente un cuarto de las parejas discordantes. Se observó que la media de edad de las mujeres que no podían concebir en los primeros intentos se encontraba en 37 años, a diferencia de las que tuvieron una concepción exitosa, las cuales tenían una media de 32 años; por ende, la edad avanzada parecía ser el

predictor más probable de infertilidad. (Vernazza, Graf, Sonnenber, Geif & Meurer, 2005, p. 2007).

Es deber de los trabajadores de la salud educar a las parejas discordantes, que desean quedar embarazadas, sobre los riesgos y beneficios potenciales de todas las alternativas disponibles para una concepción más segura y, si está indicado, hacer referencias para terapias de reproducción asistida. Se tome en cuenta o no la PrEP, a la pareja infectada con VIH se le debe prescribir una terapia antirretroviral efectiva antes de los intentos de concepción, si la pareja infectada es masculina, para reducir el riesgo de carga viral relacionada con la transmisión en el semen, y en ambos sexos en beneficio de su propia salud. (CDC, 2017, p. 51).

La seguridad del uso de la PrEP con TDF / FTC o TDF solo para lactantes expuestos durante la lactancia no se ha estudiado adecuadamente; sin embargo, los datos de los estudios de bebés nacidos de madres infectadas por el VIH y expuestos a TDF o FTC a través de la leche materna sugieren una exposición limitada al medicamento. Además, la OMS recomienda el uso de TDF/ FTC o lamivudina/efavirenz para todas las embarazadas y mujeres en período de lactancia, para la prevención de la transmisión perinatal y posparto del VIH. Por lo tanto, los trabajadores de la salud deben analizar la evidencia actual, sobre los riesgos y beneficios potenciales de comenzar o continuar con la PrEP durante la lactancia, para que se pueda tomar una decisión informada. (CDC,2017, p. 51).

### **Tiempo de duración del método PrEP**

Rodríguez (2018) menciona que la limitación fundamental para definir el periodo ideal para el uso de antirretrovirales como método profiláctico, radica en que existen pocos estudios sobre el uso de estos a largo plazo; la mayoría de los estudios publicados plantean únicamente seguimientos en torno a un año. Estudios recientes indican que este método debe ser revalorado periódicamente de forma individualizada, y debe suspenderse en caso de que el paciente así lo decida, o bien en circunstancias tales como abandono del seguimiento, por desaparición de las prácticas de riesgo, por aparición de toxicidades graves, sean estas renales, óseas, digestivas, o de cualquier otro tipo considerado importante, por infección aguda o crónica por VHB, por mala adherencia, pese a reiterados intentos para mejorarla, o bien por adquisición de la infección por el VIH. (p. 32).

Tras la interrupción por cualquier motivo, se debe documentar, en el registro de salud del paciente, el estado del VIH en el momento de la interrupción, el motivo de la suspensión del medicamento, la adherencia a la medicación reciente y comportamiento sexual de riesgo que haya sido informado durante las consultas clínicas. Así mismo, es importante que los pacientes estén al tanto de que la protección contra la infección por el VIH disminuirá en 7-10 días después de cesar el uso diario de PrEP, porque se deben discutir métodos alternativos para reducir el riesgo de adquisición del VIH. (CDC, 2017, p. 49).

### **Consideraciones de implementación**

Existen preocupaciones importantes acerca de la implementación de la PrEP, especialmente en entornos legales en los que se violan los derechos de las personas en riesgo sustancial de contraer el VIH. La PrEP no debe desplazar o amenazar la implementación de intervenciones de prevención del VIH efectivas y bien establecidas, como lo es la dispensación de preservativos y campañas que promueven la realización de pruebas de detección. El estigma es un impulsor del VIH, y podría reducirse o aumentarse según la forma en que se implementa la PrEP. Esta nueva estrategia debe promoverse como una opción positiva entre las comunidades y las personas para las que es adecuado, junto con otras intervenciones de prevención apropiadas. (OMS, 2015, p. 46).

La OMS (2017) publicó una guía de implementación integral para la PrEP. La guía de implementación incluye sugerencias prácticas para la utilización de recursos humanos, monitoreo de laboratorio, servicios de farmacia, adquisición de medicamentos, asesoramiento, comunicación, participación de la comunidad, coordinación de servicios (incluyendo pruebas, tratamiento, PrEP, la profilaxis posterior a la exposición y otros servicios de salud sexual y reproductiva) y la gestión del programa. (OMS, 2017, p. 1).

Según lo menciona la OMS (2015), los proveedores de atención médica deben recibir capacitación, para que puedan explorar las conductas de riesgo sexuales e inyectables con las personas, y ayudarles a considerar su riesgo de contraer la infección por el VIH y la variedad de opciones de prevención, incluida la PrEP. Esto requiere brindar servicios respetuosos e inclusivos, familiarizarse con las técnicas, para hablar sobre el comportamiento sensible y una relación sólida entre el paciente y el proveedor, que permita las discusiones de los facilitadores y

las barreras para la participación en los servicios de atención de la salud, la adhesión y el cuidado personal. (p. 46).

Los proveedores de servicios deben ser conscientes del trauma emocional y físico que pueden experimentar las personas con un riesgo importante de contraer una infección por VIH. La capacidad de trabajo respetuoso con personas que han experimentado traumas implica comunicación y desarrollo de habilidades blandas. El desarrollo de servicios adecuados para los jóvenes, especialmente las mujeres jóvenes y las poblaciones clave, es esencial para el éxito de todos los programas de prevención y tratamiento del VIH, incluida la PrEP. (OMS, 2015, p. 46).

### **Métodos preventivos diferentes a la PrEP oral**

#### **Anillo vaginal de dapivirina-Estudio Ring (2016)**

El Estudio Ring fue un ensayo clínico de Fase III, que se llevó a cabo desde el 2012 hasta el 2016. El estudio fue diseñado con el objetivo de determinar si un anillo vaginal mensual, que contuviera 25mg de dapivirina, podría ayudar a prevenir la infección por VIH en mujeres, y si este era seguro para su uso a largo plazo. En el estudio se reclutaron 1959 mujeres entre los 18 a los 45 años, en seis sitios de Sudáfrica y un sitio de Uganda; las mujeres participantes fueron aleatorizadas a recibir mensualmente un anillo de dapivirina o un anillo de placebo. (Nel et al., 2016, p. 2134).

Durante el estudio se produjeron 133 infecciones post-aleatorias por VIH-, de las cuales 77 ocurrieron entre las mujeres asignadas al anillo de dapivirina, lo que se resume a una incidencia de 4.08 por 100 personas/año y las otras 56 ocurrieron entre las mujeres asignadas a placebo con una incidencia 6.10 por cada persona/año. El anillo vaginal de dapivirina redujo el riesgo de infección por VIH-1 en un 30,7% en relación con el placebo, y en un grupo de mujeres mayores a los 21 años se observó una reducción del 37,5% en la infección por VIH-1. (Nel et al., 2016, p. 2136).

Entre los participantes con infección por VIH-1, se detectaron mutaciones de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos en 14 de 77 participantes en el grupo de dapivirina (18.2%) y en 9 de 56 (16.1%) en el grupo de placebo. Los eventos adversos graves ocurrieron con más frecuencia en el grupo de dapivirina (en 38 participantes [2,9%]) que en el

grupo de placebo (en 6 [0,9%]). Sin embargo, no se identificó un patrón claro. Los efectos adversos relacionados con el producto incluyeron metrorragia, menometrorragia, malestar/dolor pélvico, dolor suprapúbico y dolor en el lugar de aplicación. (Nel et al., 2016, p. 2136).

### **Anillo vaginal de dapivirina-Estudio ASPIRE (2016)**

Consistió en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado, en el cual se analizó el uso de un anillo de placebo y un anillo vaginal mensual, que contenía 25mg de dapivirina, un inhibidor de la transcriptasa inversa no-nucleósido del VIH-1. Para la realización del estudio se reclutó un total de 2629 mujeres, con edades entre los 18 y 45 años, procedentes de Malawi, Sur África, Uganda y Zimbabwe. (Baeten et al., 2016, p. 2122).

Entre las 2629 mujeres que se inscribieron, se produjeron 168 infecciones por VIH-1; de ellas 71 en el grupo de dapivirina y 97 en el grupo de placebo (incidencia, 3,3 y 4,5 por 100 persona-años, respectivamente). La incidencia de infección por VIH-1 en el grupo de dapivirina fue inferior en un 27% que en el grupo de placebo. En un análisis que excluyó datos de dos sitios que tenían tasas reducidas de retención y adherencia, la incidencia de infección por VIH-1 en el grupo de dapivirina fue inferior en un 37%, en comparación con el grupo placebo. Las tasas de eventos médicos adversos y resistencia antirretroviral entre las mujeres que adquirieron la infección por VIH-1 fueron similares en los dos grupos. (Baeten et al., 2016, p. 2125).

En este ensayo multinacional, un anillo vaginal de dapivirina que se renovó cada mes mostró evidencia de protección contra el VIH-1, lo que demuestra la eficacia de un enfoque de liberación sostenida para la administración de antirretrovirales como profilaxis. Como se observó en otros estudios de profilaxis contra el VIH-1, el efecto protector del anillo vaginal con dapivirina, en comparación con el placebo, fue significativo, pero no tan alto como se esperaba. Al igual que en los estudios de PrEP oral, se observó una mayor protección contra el VIH-1 entre los subgrupos de mujeres que tenían evidencia de tasas de adherencia más altas que entre aquellas con tasas de adherencia más bajas. (Baeten et al., 2016, p. 2129).

### **Formulaciones inyectables de larga duración: Estudio ECLAIR (2017)**

Ensayo de fase 2a multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, llevado a cabo en diez sitios de los EE. UU. Se reclutaron hombres sanos entre los 18 a los 65

años de edad, asignados al azar para recibir cabotegravir o placebo. Los participantes recibieron pastillas orales de cabotegravir 30 mg o placebo una vez al día durante una fase de 4 semanas de introducción oral, seguido de un período de lavado de 1 semana y después de la evaluación de seguridad, tres inyecciones intramusculares de cabotegravir de acción prolongada 800 mg o placebo de solución salina. El criterio de valoración principal fue la seguridad y la tolerabilidad desde la primera inyección (semana 5) hasta 12 semanas después de la última inyección. (Markowitz et al., 2017, p. 2).

Entre el 27 de marzo de 2014 y el 23 de febrero de 2016, se asignaron al azar a 127 participantes para recibir cabotegravir o placebo, la mayoría de los participantes HSH. Los eventos adversos y la intolerancia a la inyección fueron los principales motivos de abstinencia en el grupo de cabotegravir. La frecuencia de eventos adversos de grado 2 o superior fue mayor en los participantes en el grupo de cabotegravir de acción prolongada, casi un 80%, que en los del grupo placebo un 48%. (Markowitz et al., 2017, p. 6).

No se observaron diferencias significativas en los medicamentos concomitantes, las anomalías de laboratorio, el electrocardiograma y las evaluaciones de signos vitales. La vida media aparente de la fase terminal después de la tercera inyección fue de 40 días. Dos (2%) HSH contrajeron la infección por VIH-1, una en el grupo de placebo durante la fase de inyección y otra en el grupo de cabotegravir 24 semanas después de la inyección final, cuando la exposición a cabotegravir estaba muy por debajo de la concentración inhibitoria mínima. (Markowitz et al., 2017, p. 6).

A pesar de la alta incidencia de reacciones transitorias, leves a moderadas en el lugar de la inyección, cabotegravir de acción prolongada fue bien tolerado con un perfil de seguridad aceptable. Los datos farmacocinéticos sugieren que 800 mg administrados cada 12 semanas es un régimen subóptimo. Se están investigando estrategias alternativas de dosificación; sin embargo, los autores mencionan que los hallazgos de la investigación realizada respaldan el uso de cabotegravir inyectable de acción prolongada como alternativa a los regímenes de profilaxis de preexposición administrados por vía oral. (Markowitz et al., 2017, p. 8).

### **Prevención secundaria: profilaxis postexposición (PPE)**

La profilaxis postexposición (PPE) frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la administración de fármacos antirretrovirales (FAR) tras un contacto de riesgo con una persona seropositiva, o desconocida, para el VIH. Puede ser ocupacional, no ocupacional o transmisión vertical, según el tipo de exposición. La profilaxis postexposición ocupacional (PPE-O), se refiere a aquellos trabajadores de la salud que durante su actividad laboral sufren un contacto con algún fluido donde podría transmitirse el VIH. La profilaxis postexposición no ocupacional (PPE-NO) es aquella donde el contacto ocurre fuera del ámbito sanitario. (Escudero, 2017, p. 345).

Por último, la transmisión vertical o perinatal (PPE-PN) se refiere a mujeres gestantes infectadas por VIH, con riesgo de transmitirlo a sus hijos durante el embarazo, parto y/o lactancia. Los programas de prevención primaria constituyen el pilar fundamental para cesar la transmisión por VIH. No obstante, la prevención secundaria tiene un valor muy importante cuando ya se ha producido la exposición. (Escudero, 2017, p. 345).

En la actualidad, la pauta de tratamiento de elección ante cualquier caso que precise PEP sigue el mismo esquema que el tratamiento de una persona diagnosticada con VIH: 2 ITIAN (preferentemente TDF/FTC coformulados; es decir, el mismo fármaco empleado en la PrEP) asociados a un tercer fármaco de otra familia (IP/r o INI) por las bajas resistencias documentadas, normalmente el medicamento de elección es el raltegravir). Se desconoce la duración óptima de PEP, pero en función de los resultados obtenidos en estudios en modelos animales y transmisiones ocupacionales, la duración recomendada son 28 días de tratamiento. (GeSIDA, 2018, párr. 5).

Además, siempre debe iniciarse lo antes posible tras la exposición, preferiblemente en las primeras 24 horas y no más tarde de las 72 horas. Cabe mencionar que la adherencia puede estar condicionada por la aparición de reacciones adversas de los fármacos antirretrovirales, ya que parece ser que la incidencia de efectos secundarios es mayor en los usuarios de PEP que en los pacientes infectados por el VIH. En consecuencia, los individuos que reciban PEP deben ser monitorizados continuamente. (GeSIDA, 2018, párr. 7).

## CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

En este capítulo se presentará el método para la investigación “Análisis del impacto de la implementación de fármacos antirretrovirales como método profiláctico contra la enfermedad del VIH, mediante comparación intercontinental”.

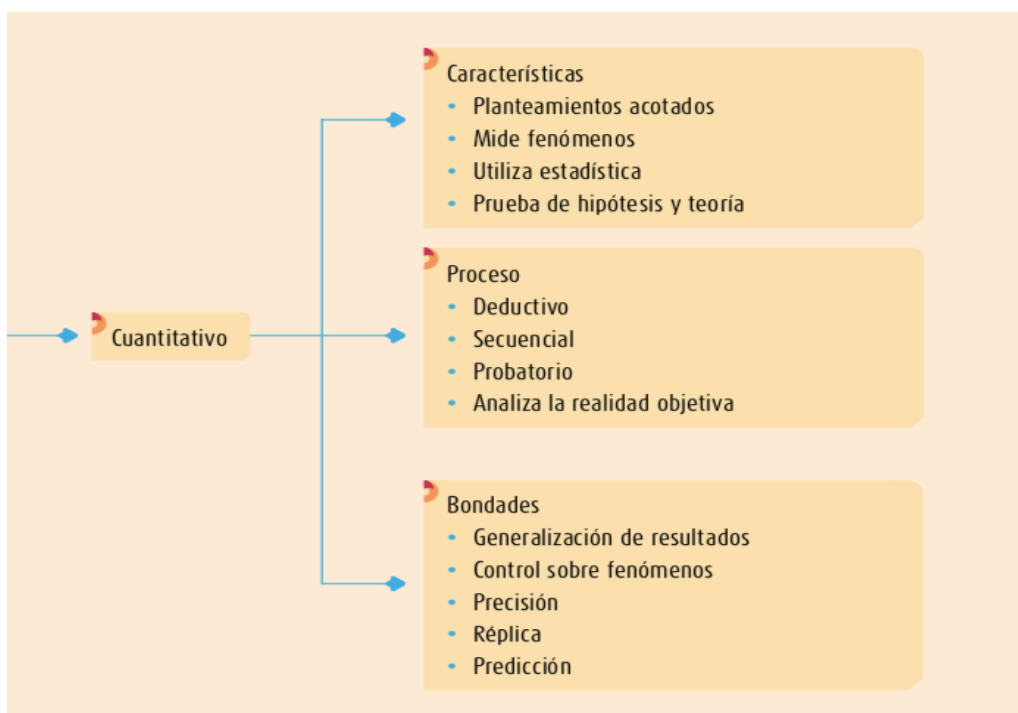
### Enfoque de la investigación

Según la naturaleza de la investigación el enfoque es cuantitativo y cualitativo, es decir mixtas.

### Enfoque Cuantitativo

El método cuantitativo es aquel que se basa en los números para investigar, analizar y comprobar información y datos, con el fin de establecer pautas de comportamiento y probar teorías. En la siguiente imagen, el autor Hernández Sampieri, R. (2014, p. 3) expone las características de este enfoque:

**Figura 8. Características del enfoque cuantitativo**



Fuente: Hernández Sampieri, 2014.

Tal como se menciona en el sitio web e-nquest.com, publicado por Aitor Ciscar, el 27 de agosto del 2018:

una investigación cuantitativa es aquella que permite recabar y analizar datos numéricos en relación a unas determinadas variables, que han sido previamente establecidas. Este tipo de investigaciones de mercados estudia la relación entre todos los datos cuantificados, para conseguir una interpretación precisa de los resultados correspondientes. (párr. 2).

### **Enfoque Cualitativo**

El objetivo de la investigación cualitativa es describir sucesos que se estudian en su totalidad y en su contexto natural. Este tipo de enfoque intenta dar respuestas totales sobre un problema o una situación determinada, por lo que busca obtener una visión global de lo que se desea investigar. Utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación.

Hernández Sampieri (2014, p. 7) expone las características del enfoque cualitativo, de la cual se toman los puntos más importantes:

- Las investigaciones cualitativas se basan más en una lógica y proceso inductivo (explorar y describir, y luego generar perspectivas teóricas). Van de lo particular a lo general.

- En la mayoría de los estudios cualitativos no se prueban hipótesis, sino que se generan durante el proceso y se perfeccionan conforme se recaban más datos; son un resultado del estudio.

- El enfoque se basa en métodos de recolección de datos no estandarizados ni predeterminados completamente. Tal recolección consiste en obtener las perspectivas y puntos de vista de los participantes (sus emociones, prioridades, experiencias, significados y otros aspectos más bien subjetivos).

- El investigador cualitativo utiliza técnicas para recolectar datos, como la observación no estructurada, entrevistas abiertas, revisión de documentos, discusión en grupo, evaluación de

experiencias personales, registro de historias de vida, e interacción e introspección con grupos o comunidades.

- El proceso de indagación es más flexible y se mueve entre las respuestas y el desarrollo de la teoría. Su propósito consiste en “reconstruir” la realidad, tal como la observan los actores de un sistema social definido previamente.

- El enfoque cualitativo puede concebirse como un conjunto de prácticas interpretativas que hacen al mundo “visible”, lo transforman y convierten en una serie de representaciones en forma de observaciones, anotaciones, grabaciones y documentos. Es naturalista (porque estudia los fenómenos y seres vivos en sus contextos o ambientes naturales y en su cotidianidad) e interpretativo (pues intenta encontrar sentido a los fenómenos en función de los significados que las personas les otorguen).

### **Alcance investigativo**

Según la naturaleza de la investigación, el alcance se describe como exploratorio y descriptivo.

#### **Exploratorio**

Los estudios exploratorios tienen como finalidad analizar un tema poco estudiado o relativamente desconocido. Su objetivo es encontrar todas las pruebas relacionadas con el fenómeno de estudio y aumentar la posibilidad de realizar una investigación completa. (Hernández Sampieri, 2014, p. 8).

Tal es el caso de esta investigación, en la cual el tema es poco conocido y en Costa Rica existe muy poca información y noticias sobre la utilización de la profilaxis preexposición como método preventivo contra el VIH, por lo que se hace aún más interesante el desarrollo del trabajo. Este análisis busca aumentar el conocimiento de la población sobre las estrategias más recientemente implementadas en la lucha contra el VIH.

## **Descriptivo**

Este tipo de investigación se utiliza para describir la realidad de situaciones, eventos, personas, grupos o comunidades que se estén abordando y que se pretenda analizar. Según Ríos (2018): “el objetivo de la investigación descriptiva es describir cosas, tales como el mercado potencial de un producto, o las características demográficas o principales actividades de los consumidores de tal producto.” (p. 42).

### **Sujetos y fuentes de información**

Los sujetos de investigación corresponden a quiénes son las personas objetos de estudio; también se le conoce como población o universo. Para este trabajo se cuenta con 2 sujetos de investigación:

## **Encuesta**

Para el caso de la encuesta los sujetos seleccionados son habitantes de los cantones de **Heredia y San José**, con rango de edad entre los **18** y los **40** años de edad. La selección ha dependido de datos tomados del INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos), donde se observa la cantidad de habitantes de los cantones de Curridabat, Montes de Oca y San José Central; así mismo, la edad por segmentación.

## **Revisión Bibliográfica**

Entre las principales fuentes de información y bases de datos se incluye la página oficial del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), GeSIDA, la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (Binasss), la Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, las bases de datos, PrEP Watch, Elsevier, Pubmed, Scielo, periódicos nacionales y la página del Ministerio de Salud de Costa Rica. Se admitieron los documentos más distinguidos publicados durante los años comprendidos entre el 2010 y el 2019, que guardarán relación con el análisis del impacto de la implementación de antirretrovirales como método profiláctico contra el VIH.

Para la revisión bibliográfica fueron incluidos aquellos artículos que discuten la eficacia, seguridad y costo de la implementación de tratamiento antirretroviral como estrategia de

prevención del VIH, así como aquellos artículos relacionados con el impacto generado en la sociedad, y las barreras para lograr la implementación de los mismos a nivel mundial. Se tomaron en cuenta estudios clínicos realizados en seres humanos comprendidos en la misma línea del tiempo. También se utilizaron estudios relacionados con modelos matemáticos, utilizados como simuladores, que hacen referencia al costo-beneficio del uso de antirretrovirales como profilaxis contra VIH, y artículos en idioma inglés y español que cumplieran con los criterios antes mencionados.

Se excluyeron los artículos que no se encontraban dentro del lapso antes mencionado, así como los documentos que no tenían ningún respaldo científico, artículos incompletos o que carecieran de resumen, metodologías y resultados concretos, y artículos que se redactaron en idiomas diferentes al inglés y español.

### Fuentes de Información

En este apartado se recopilan los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica.

**Tabla 7. Fuentes de información para revisión bibliográfica**

Año	Autores	Título	País	Descripción
2014	Eric C. Tang, Magdalena E. Sobieszczyk, Eileen Shu, Pedro González, Jorge Sánchez & Javier R. Lama.	Provider Attitudes Toward Oral Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention Among High-Risk Men Who Have Sex with Men in Lima, Peru.	Perú.	Estudio en el cual se evalúan el conocimiento, las barreras y las actitudes de los médicos para prescribir y monitorear el uso de PrEP en HSH con alto riesgo de contagio y las mujeres transgéneros.
	Sabina S Alistar, Philip M Grant & Eran Bendavid.	Comparative effectiveness and cost-effectiveness of antiretroviral therapy	África.	Estudio en el cual se desarrolló un modelo matemático de la epidemia de VIH en la población

2014		and pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa.		adulta en Sudáfrica, con el fin de medir las infecciones evitadas, los años de vida ajustados en función de la calidad ganados y las relaciones de costo-efectividad en 20 años.
2014	Brooke E. Nichols, Rob Baltussen, Janneke H. van Dijk, Phil E. Thuma, Jan L. Nouwen, Charles A.B. Boucher, David A.M.C. & van de Vijver.	Cost-Effectiveness of PrEP in HIV/AIDS Control in Zambia: A Stochastic League Approach.	África.	Este estudio tenía como objetivo utilizar modelos matemáticos para comparar la rentabilidad y la asequibilidad económica de los antirretrovirales como estrategias de prevención en zonas rurales de Macha, Zambia.
2015	Koh Jun Ong, Sarika Desai, Monica Desai, Anthony Nardone, Albert Jan van Hoek, & O Noel Gill.	Cost and cost-effectiveness of an HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) programme for high-risk men who have sex with men in England: results of a static decision analytical model.	Inglaterra.	Estudio tenía como objetivo estimar el costo y la rentabilidad de un programa oral diario propuesto de PrEP que cubriría 10 000 HSH de alto riesgo que asisten a clínicas de medicina genitourinaria en Inglaterra.
2016	GeSIDA.	Recomendaciones sobre profilaxis preexposición en adultos, para la	España.	Grupo de estudio GeSIDA en el documento sobre recomendaciones del método PrEP abarca las

		prevención de la infección por VIH en España.		principales preocupaciones sociales acerca de la implementación de dicha terapia preventiva.
<b>2016</b>	Dawn, K., Smith, M., C. B. Mendoza, Jo Ellen Stryker Charles E. & Rose.	PrEP Awareness and Attitudes in a National Survey of Primary Care Clinicians in the United States, 2009-2015.	Estados Unidos.	El estudio, cuyo objetivo principal consistía en comprender la evolución del conocimiento y las actitudes hacia la PrEP entre los médicos de atención primaria.
<b>2016</b>	Brooke, E., Nichols, Charles A. B. Boucher, Marc van der Valk, Bart J. A. Rijnders, David A. M. C. & van de Vijver.	Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study.	Holanda.	El propósito de este estudio fue investigar el costo-efectividad del método PrEP mediante un modelo matemático, con el fin de determinar las ganancias en cuanto a gastos médicos si se implementara dicha medida preventiva.
<b>2017</b>	Javier Sánchez-Rubio Fernández, José Manuel & Martínez Sesmero.	Profilaxis pre exposición al VIH: ¿un nuevo paradigma de prevención?	España.	Este artículo presenta las características de un agente ideal, para ser utilizado como profilaxis, la preexposición que debe cumplir, los datos de eficacia recientemente publicados y las barreras para la implementación de esta nueva estrategia.

2018	ONUSIDA.	Monitoreo Global del Sida 2019.	Estados Unidos.	Documento elaborado con el fin de proporcionar información sobre el estado actual del VIH a nivel mundial, así como las estrategias de prevención que se pondrán en marcha para la erradicación del mismo.
2019	PrEP Watch.	Global PrEP Tracker.	Estados Unidos.	La base de datos de recursos PrEPWatch ofrece una amplia gama de material sobre el estado de la PrEP como una opción para la prevención biomédica del VIH en todo el mundo. Ofrece resúmenes de la investigación sobre seguridad, eficacia e implementación, herramientas para ayudar a la implementación de la PrEP y actualizaciones de los países en la lista oral de la PrEP.

Nota: Elaboración propia.

## Población y Muestreo

### Población

La población o universo corresponde a todos los elementos vinculados entre sí en cuanto a una serie de características, de los que se quiere obtener alguna información. Según Barrantes (2013), la población es:

el conjunto de elementos que tienen una característica en común (ser estudiante, ser padre, ser mayor de 30 años, ser soltero y trabajador de una universidad, entre otros); pueden ser finitas o infinitas. Conociendo las características de esta población y el número que la componen se define si trabaja con la población total o con una muestra: subconjunto de la población. (p. 183).

La población incluida en este estudio fue de hombres y mujeres de 18-40 años, que residen en zonas con mayor tasa incidencia de VIH a nivel nacional, información que se obtuvo a través del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC), con la colaboración del Sr. Greivin Chavarría Alvarado, funcionario de la institución.

**Figura 9. Cantidad de población con VIH por cantón de Costa Rica**

INCIDENCIA DE NUEVOS DIAGNOSTICOS DE VIH Y SIDA POR PROVINCIA, COSTA RICA 2002-2017 (Tasa / 100000 Habitantes)																		
AÑO	SAN JOSE		ALAJUELA		CARTAGO		HEREDIA		GUANACASTE		PUNTARENAS		LIMON		Ignorado	Extranjero	TOTAL	
	No.	Tasa	No.	Tasa	No.	Tasa	No.	Tasa	No.	Tasa	No.	Tasa	No.	Tasa			Casos	Tasas
2002	203	14,1	34	4,4	30	6,5	24	6,2	11	4,0	26	7,0	17	4,5	3	3	351	8,6
2003	295	20,1	39	4,9	43	9,1	39	9,9	10	3,6	31	8,3	25	6,5	1	18	501	12,0
2004	288	19,2	43	5,3	35	7,3	47	11,6	24	8,5	28	7,5	21	5,3	1	29	516	12,1
2005	270	17,7	40	4,8	55	11,3	54	13,0	28	9,9	41	10,9	17	4,2	6	19	530	12,3
2006	279	18,2	38	4,6	33	6,8	55	13,2	13	4,7	34	9,2	33	8,0	0	33	518	11,9
2007	250	15,8	70	8,2	44	8,7	56	12,9	24	8,4	64	17,0	22	5,1	2	55	587	13,1
2008	229	14,5	54	6,3	44	8,8	45	10,4	32	11,4	18	4,9	24	5,6	1	63	510	11,5
2009	163	10,1	50	5,8	41	8,1	45	10,2	14	5,0	35	9,5	39	8,9	15	68	470	10,4
2010	298	18,2	60	6,9	30	5,9	58	12,9	32	11,4	50	13,6	28	6,3	43	0	599	13,1
2011	306	18,5	73	8,2	44	8,5	75	16,4	24	8,6	35	9,5	32	7,1	39	17	645	13,9
2012	371	24,4	88	9,5	40	7,51	69	14,67	32	9,0	43	12,1	42	9,9	0	0	685	14,6
2013	355	23,2	102	11,0	44	8,2	66	14,0	30	8,4	53	11,8	44	10,3	0	0	694	14,8
2014	380	24,1	116	12,3	55	10,6	61	12,6	29	8,1	46	10,0	51	11,9	0	0	738	15,5
2015	436	27,4	126	13,1	66	12,9	76	15,5	44	12,0	53	11,3	73	16,8	0	0	874	18,09
2016	506	31,5	130	13,3	88	16,7	85	17,1	42	11,3	70	14,8	58	13,2	0	0	979	20,02
2017	471	29,0	133	13,4	91	17,2	83	16,4	52	13,8	65	13,5	74	16,6	0	0	969	19,2
<b>TOTAL</b>	<b>5100</b>	<b>312,2</b>	<b>1196</b>	<b>136,5</b>	<b>783</b>	<b>153,3</b>	<b>938</b>	<b>208,8</b>	<b>441</b>	<b>157,2</b>	<b>692</b>	<b>187,6</b>	<b>600</b>	<b>134,9</b>	<b>111</b>	<b>305</b>	<b>10166</b>	<b>201,5</b>

Fuente: Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud

Nota: INEC, mediante correo electrónico, 16-04-2019.

## Muestreo

En este punto de la investigación se debe seleccionar la muestra, la cual corresponde a un subconjunto de la población, que se obtiene para averiguar las propiedades o características de esta última, por lo que interesa que sea un reflejo de la población, y que sea representativa de ella. Barrantes (2013) define el muestreo como:

la técnica para la selección de una muestra a partir de una población. Pueden utilizarse muestras estratificadas y luego, seleccionar en cada subgrupo un número de cosas

pequeñas por estudiar, permite descubrir detalles característicos los cuales son similares o diferentes entre los grupos. (p. 249).

### Tamaño de la muestra

Con el fin de determinar la muestra, se utilizan los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC): la población total es de 879.787 hombres y mujeres, con edades entre 18 a 40 años, residentes de los cantones de Heredia y San José.

García, Reding & López (2013) en su artículo “Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica”, indican el procedimiento y los parámetros para el cálculo de la misma, mediante la aplicación la siguiente fórmula para población finita (pp. 222-223):

**Figura 10. Fórmula para determinar tamaño de muestra**

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

Nota: García, Reding, López, 2013.

N: es el tamaño de la población o universo (número total de posibles encuestados).

K: es una constante que depende del nivel de confianza que se asigne. El nivel de confianza indica la probabilidad de que los resultados de la investigación sean ciertos.

e: es el error muestral deseado. El error muestral es la diferencia que puede haber entre el resultado que se obtiene preguntando a una muestra de la población, y el que se obtendría si se le preguntara al total de ella.

p: es la proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio. Este dato es generalmente desconocido y se suele suponer que  $p=q=0.5$  que es la opción más segura.

q: es la proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir, es  $1-p$ .

n: es el tamaño de la muestra (número de encuestas que se van a hacer).

**Figura 11. Tamaño de la muestra**

### Calcula el tamaño de la muestra

Tamaño de la población ?

879787

Nivel de confianza (%) ?

95
▼

Margen de error (%) ?

7

Tamaño de la muestra

# 196

Nota: Software cálculo de muestras.

### Categorías de Análisis

#### **Categoría 1: Profilaxis Pre-Exposición (PrEP) contra el VIH**

PrEP significa “profilaxis preexposición”. La palabra “profilaxis” significa prevención o control de la propagación de una infección o enfermedad. La PrEP es una estrategia empleada en las personas seronegativas con alto riesgo de contagio al VIH. Este método preventivo consiste en la administración de tratamiento antirretroviral a diario o a demanda, con el fin de disminuir el riesgo de contraer el virus del VIH. (Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC), 2019, p. 1).

#### **Categoría 2: Costo-efectividad**

Según un conjunto de análisis llevados a cabo en los últimos años, el costo-efectividad de la PrEP se asocia a múltiples factores; de estos, el más relevante es la adherencia al tratamiento, sin dejar de lado el precio de los fármacos por año y la capacidad de los diferentes programas para garantizar que se cumpla con los debidos criterios de elegibilidad. (Rodríguez, 2018, p. 22).

### **Categoría 3: Desafíos**

Según una gran encuesta en línea, realizada en una aplicación de red social para hombres gay, las principales razones por las que los participantes de la encuesta no estaban dispuestos a usar la PrEP incluyen: a) el alto costo de la PrEP en Taiwán, donde la PrEP no se reembolsa según el plan nacional de seguro de salud y el TDF/FTC genérico aún no está disponible comercialmente; b) el acceso limitado a los servicios de PrEP, que generalmente solo se encuentran en clínicas administradas por especialistas en VIH en centros médicos en áreas metropolitanas, y c) los que más necesitan la PrEP, incluidos los HSH y otros grupos de población clave, no tienen una conciencia adecuada sobre la PrEP, especialmente entre las generaciones más jóvenes. (Wen-Wei, 2018, párr. 3).

### **Categoría 4: Aceptación**

Un estudio, que evaluó la concientización y la aceptabilidad de la PrEP entre hombres que tienen sexo con hombres en Escocia, Gales, Irlanda del Norte y la República de Irlanda encontró que solo un tercio (34.5%) de los participantes tenían conocimiento de la PrEP, pero más de la mitad (58.5%) informaron que estarían dispuestos a usar la PrEP si estuvieran disponibles para ellos. Únicamente los hombres que se hicieron la prueba del VIH con regularidad cada 6 meses tenían más probabilidades de conocer la PrEP. (Frankis, Young, Lorimer, Davis & Flowers, 2017, p. 2).

## CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

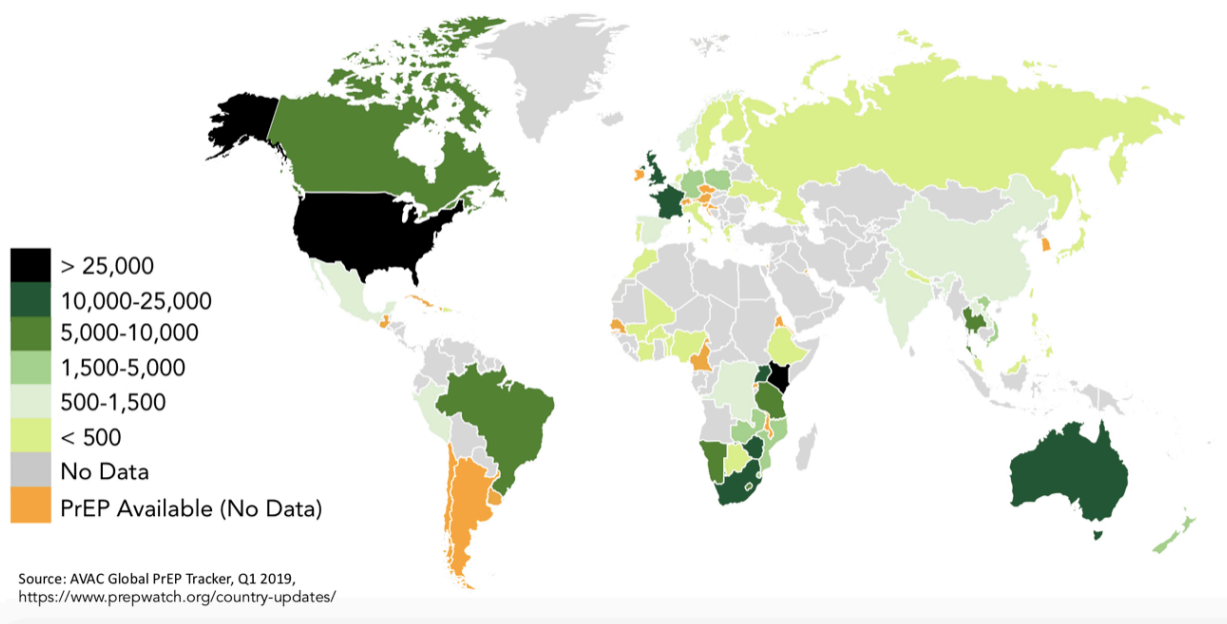
En este capítulo se expondrá el análisis de los resultados obtenidos a partir de los artículos encontrados, con respecto a los objetivos que se plantearon en esta investigación.

### Categoría N° 1: Aplicación de la profilaxis preexposición (PrEP) contra VIH

#### Estado Intercontinental de la PrEP

ONUSIDA (2018) menciona que hasta la fecha 46 países tenían aprobación regulatoria para el uso de PrEP. De estos, unos 39 países, principalmente en Europa y Asia, habían incluido a la PrEP dentro de sus políticas de VIH, lo que representa un 40% más en relación con el 2016. Sin embargo, esto no significa que la PrEP esté disponible en todas las regiones de estos países ni para todos los que la necesiten. En 10 de estos países, la PrEP se está introduciendo a nivel nacional, y en otros 29 hay proyectos a menor escala, los cuales se llevan a cabo con el fin de investigar la mejor manera de ofrecer servicios que incluyan el método PrEP, así como el costo y

**Figura 12. Estado intercontinental de la PrEP**



la aceptabilidad que muestre la sociedad. (p. 59).

Nota: Global Advocacy for HIV Prevention (AVAC), 2017, p. 1.

La imagen anterior corresponde a la última actualización realizada en abril del 2019, en relación con la implementación de la PrEP alrededor del mundo. Como se observa en la misma, actualmente América es uno de los continentes con el mayor número de consumidores de tratamiento antirretroviral como medida profiláctica contra el VIH; lo cual se puede asociar a que Estados Unidos fue uno de los primeros países en implementar esta terapia, por lo cual sobresale con un número mayor a 25,000 usuarios de PrEP, seguido de Canadá y Brasil, con un rango aproximado de 5,000-10,000 usuarios. Por otra parte, debido a la reciente aprobación de la misma en México y Perú, la población usuaria de PrEP en estos países se reduce a un rango de 500-1500 usuarios.

Sin embargo, a pesar de los datos observados y de ser América uno de los continentes con mayor número registrado de usuarios de PrEP, se observa una gran disparidad entre los países de esta región. Si bien Estados Unidos es el país con el mayor número de consumidores de PrEP a nivel mundial, existen aún muchos países de Centroamérica y América del Sur de ingresos medianos, donde el acceso a tratamiento antirretroviral es limitado, y la implementación de la PrEP dentro del paquete de estrategias preventivas representaría un gasto económico muy elevado; por ende, es importante recalcar que el éxito de la aplicación de PrEP en el continente americano hace referencia solo a un limitado grupo de países que conforman la región.

En relación con la situación actual del continente africano en lo que se refiere a VIH, los autores Teva, Bermúdez, Ramiro & Buela (2012), en su estudio de investigación sobre las estadísticas regionales del VIH/SIDA 2017 mencionan que, a nivel mundial, África encabeza la lista del número de personas que viven con VIH, y en ese mismo país el número de nuevos contagios en el año 2017 fue de aproximadamente 800,000 personas, incluidos adultos y niños. (p. 51)

Según las cifras mencionadas, en lo que respecta a nuevos contagios de VIH por año y la distribución de la PrEP en el continente africano, observada en la figura 8, se podría decir que a pesar de ser este uno de los continentes con mayor necesidad de implementar medidas preventivas contra el VIH, la disparidad en la distribución de recursos es notable, y sigue siendo un reto para la sociedad y para las organizaciones de salud que buscan la pronta erradicación del virus. Por ende, sería necesario que se establecieran prioridades de distribución de insumos a nivel intercontinental, otorgándoles a las regiones más afectadas la mayor cantidad de ayuda

monetaria, para incluir en la terapia la mayor cantidad de personas que se encuentren bajo riesgo elevado en estas zonas.

En lo que a cifras de usuarios se refiere, a nivel intercontinental Oceanía es otro de los que encabezan la lista, con un aproximado de 10,000-25,000 usuarios de PrEP. ONUSIDA (2018) menciona que Nueva Gales del Sur fue el primer estado en Australia en probar la PrEP a gran escala. Lo hizo a través de un ensayo llamado EPIC-NSW, que se lanzó en marzo de 2016. Un año más tarde, las infecciones por VIH entre hombres homosexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en Nueva Gales del Sur habían disminuido en casi un tercio. Las disminuciones fueron más altas entre los hombres que viven en comunidades homosexuales, establecidas en Sidney (51.8%) que en el resto de los hombres del Estado (48.7%). (p. 59).

Por otra parte, en lo que se refiere a la implementación de la PrEP en Europa, los últimos reportes mencionan que la PrEP se está adoptando en este continente de una forma mucho más pausada que en EE UU. Hasta el 2017 solo estaba disponible a través de los sistemas sanitarios de unos cuantos países, en particular Francia, Noruega, Escocia, Bélgica y Gales; mientras que en otros países europeos únicamente se han llevado a cabo ensayos de demostración o de implementación de la PrEP, con el fin de evaluar la mejor forma de distribución y manejo antes de la aprobación de la misma. (PrEP in Europe (PEI), 2017, párr. 2).

PEI (2017) menciona que, en Estados Unidos, de los 1, 2 millones de candidatos a la PrEP, unas 130,000 personas son usuarias de la terapia. Según cálculos de los CDC de ese país, en comparación con esto, en Europa menos de 3,000 personas reciben actualmente dicha terapia a través del sistema sanitario en Francia y unas 150 en Noruega; aunque se planea que estas cifras sigan aumentando conforme otros países europeos adopten el uso de PrEP, las cifras de usuarios en Europa aún siguen estando muy alejadas de las cifras que se observan en Estados Unidos. (párr. 3).

Las diferencias en el número de usuarios de la PrEP que se observan entre Estados Unidos y Europa se relaciona con múltiples factores; sin embargo, cabe mencionar que una de las causas principales se podría asociar a la diferencia en las fechas de aprobación de Truvada en cada región, ya que la aprobación de esta por parte de la EMA se dio cuatro años después de que fuera aprobada por la FDA, lo que representa un atraso en el inicio de la distribución del medicamento.

Adicional a ello, a pesar de que el medicamento esté aprobado para su uso en toda la región europea, aún existen países que no han aceptado la incorporación de PrEP dentro del paquete de estrategias contra VIH, y siguen en la realización de estudios y análisis para valorar la implementación de la misma.

En lo que respecta a Asia, se observa que la implementación de la PrEP se está llevando a cabo en países como China, India, Nepal, Tailandia, Vietnam, Malasia, Filipinas y Rusia, cada uno con su respectivo número de usuarios de la PrEP. Sin embargo, cabe destacar que, de estos países del continente asiático, Tailandia es el que posee el mayor número de pacientes bajo el uso de Truvada como tratamiento preventivo contra VIH, observándose en la imagen anterior un rango aproximado de 5,000-10,000 personas; contrario a esto, Rusia se encuentra dentro de los países con menor uso de la PrEP, con un rango de menos de 500 usuarios en toda la nación.

ONUSIDA (2017) menciona que, para ese año, 280,000 personas se infectaron con el VIH en la región asiática. Aunque las nuevas infecciones disminuyeron en un 14% entre 2010 y 2017, el progreso de prevención se ha ralentizado en los últimos años, y las nuevas infecciones están aumentando en algunos países; en particular, Filipinas y Pakistán enfrentan epidemias de VIH en rápida expansión. Filipinas está experimentando el aumento más pronunciado, con nuevas infecciones hasta un 170% y Pakistán en un 29%, en comparación con los niveles observados en el 2010. (párr. 4).

Según los datos mencionados anteriormente en relación con el estado intercontinental de la PrEP, es evidente la falta de una distribución equitativa de los recursos mundiales para prevenir los nuevos contagios por VIH. Teva, Bermúdez, Ramiro & Buela (2012), en su estudio sobre las estadísticas mundiales del VIH/SIDA 2017, hasta esa fecha África y Asia encabezan la lista de nuevos contagios ocurridos en ese año, África Oriental y Meridional con 800, 000 personas, África Occidental y Central con 370,000 personas y Asia con 280,000 personas, entre ellos niños y adultos; por otra parte, en esta misma tabla, en la penúltima posición se encuentra Estados Unidos con aproximadamente 100,000 nuevos casos de VIH, lo cual, en comparación con África y Asia, representa menos de la mitad de nuevos contagios.

Al analizar el número de nuevos contagios en los países anteriormente mencionados, y el número de usuarios que actualmente tienen acceso a la PrEP, es notable que los países con mayor

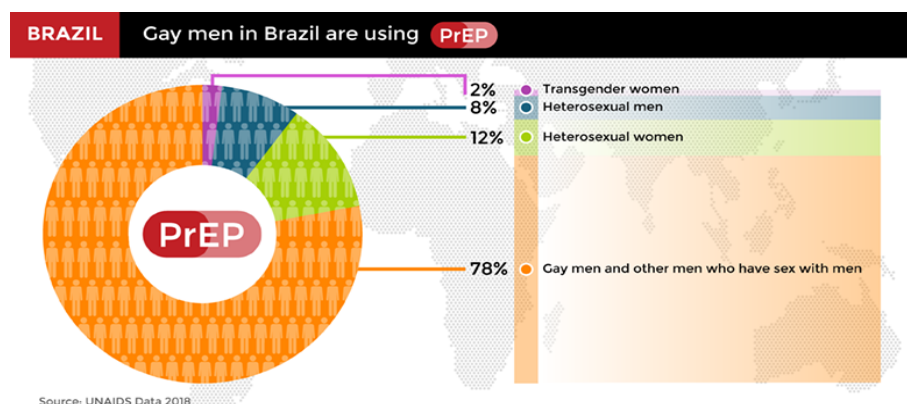
incidencia de VIH a nivel mundial son los mismos con el menor número de usuarios de tratamiento antirretroviral preventivo; por ello, es importante hacer hincapié en que, a pesar de los grandes esfuerzos de las organizaciones mundiales de la salud, la distribución y acceso a tratamiento antirretroviral como método preventivo es un beneficio que está siendo aprovechado en mayor grado por las grandes potencias, mientras que países de bajos recursos no pueden gozar de dicho beneficio, a pesar de tener los mayores índices de VIH.

Si bien la OMS, dentro de sus estrategias mundiales contra el VIH planea poner fin a la epidemia del SIDA como amenaza de salud pública para el 2030, es importante que los esfuerzos y las donaciones mundiales inicialmente se enfoquen en los países y comunidades más frágiles, donde el VIH, por falta de recursos y tratamiento, sigue siendo una enfermedad mortal y un problema para la sociedad; las estrategias deberían enfocarse en estas zonas, donde la incidencia de nuevos casos por VIH es mayor, con el fin de controlar los principales focos de la epidemia y evitar que se siga expandiendo a nivel mundial.

### Población usuaria de la PrEP

A nivel del continente americano, con un enfoque en América del Sur, Brasil es el país que cuenta con el mayor número de usuarios de la PrEP. ONUSIDA (2018) menciona que en este país la PrEP fue incorporada al sistema nacional de salud en diciembre de 2017, siendo los grupos prioritarios hombres homosexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres, personas transgénero, trabajadores sexuales y parejas serodiscordantes. (p. 61).

**Figura 13. Usuarios de PrEP en Brasil 2018**



Nota: ONUSIDA, 2018, p. 61.

La imagen anterior corresponde a los datos recopilados en un análisis llevado a cabo en Brasil en mayo de 2018; en este estudio se contabilizó el número de usuarios de PrEP, y se obtuvo un total de 2159. Como se observa en el gráfico anterior, el 78% eran hombres homosexuales y otros hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, el 12% hace referencia a mujeres heterosexuales, el 8% representa los hombres heterosexuales, el 2% son mujeres transgénero. (ONUSIDA, 2018, p. 61).

A nivel del continente europeo, Rodríguez (2018), en su documento “Profilaxis Pre-Exposición al VIH en España” menciona que los criterios de elegibilidad para el uso de tratamiento profiláctico contra el VIH se deben adaptar al contexto de cada país, y deben asegurar la correcta identificación de personas en situaciones reales de alto riesgo de infección. En lo que respecta al contexto europeo, la epidemia de VIH se concentra en HSH y personas transexuales, con alto riesgo de exposición el VIH, por lo que la implementación de la PrEP en esta región sería coste-efectiva si la estrategia preventiva se enfoca principalmente en estos grupos poblacionales. (p. 38).

Con respecto a la información anterior, es notable que, en ambas regiones, los candidatos y usuarios potenciales para el uso de terapia antirretroviral como método preventivo contra el VIH son los HSH. En concordancia con lo mencionado anteriormente sobre la prevalencia mundial del VIH, se observa que tanto a nivel de Europa como de América Latina los porcentajes de incidencia del VIH se inclinan hacia la población masculina y hacia la transmisión por vía homosexual, dejando en evidencia que, debido al contexto de estos países y siguiendo las directrices de la OMS, desde sus inicios la estrategia de PrEP en estas regiones ha sido implementada en las personas con alto riesgo de contagio, siendo en este caso los HSH, con el objetivo de poner fin a la epidemia de la enfermedad en estos grupos poblacionales, que funcionan como focos de prevalencia del virus.

En lo que respecta al continente africano, en la siguiente tabla se recopilan los estudios más relevantes realizados en esta región y la población evaluada en cada uno de ellos.

**Tabla 8. Ensayos clínicos de PrEP y población evaluada en África**

<i>Estudio</i>	<i>Localización</i>	<i>Población participante</i>
<i>Partners</i>	Kenia-Uganda.	Parejas serodiscordantes.
<i>CAPRISA 008</i>	Sur de África.	Mujeres.
<i>CHAMPS-SA</i>	Sur de África.	Mujeres (15-19) años.
<i>ASPIRE</i>	Zimbabwe, Malawi, Uganda.	Mujeres.
<i>RING</i>	Sur de África.	Mujeres.
<i>PrEP en HSH</i>	Sur de África.	HSH.
<i>Proyecto Sibanye</i>	Sur de África.	HSH.

Nota: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla anterior, la mayoría de los estudios que se han realizado entre las diferentes regiones africanas han evaluado la eficacia de la implementación de la PrEP en grupos de mujeres, debido a que, como se mencionó anteriormente sobre la prevalencia mundial del VIH, la población femenina representa un 60% en la tasa de incidencia de VIH en este continente, por lo que la implementación de esta nueva terapia preventiva se enfoca principalmente en mujeres heterosexuales con alto riesgo de contagio del virus. Cabe mencionar que, en esta región, al igual que en los países mencionados anteriormente, también se han llevado a cabo estudios en HSH; sin embargo, debido a que la principal vía de contagio en este continente, según la Tabla N° 1, es por vía heterosexual, estos estudios no han sido tan relevantes como los que se han llevado a cabo en Europa, donde la incidencia de VIH está enfocada en grupos de HSH.

Por otra parte, en Asia, específicamente en Tailandia la situación de la población candidata a PrEP es similar a la que se observó en Europa y América. En la siguiente tabla se resumen los estudios más relevantes de esta región, y la población participante de los mismos.

**Tabla 9. Ensayos clínicos de PrEP y población evaluada en Tailandia**

<b>Estudio</b>	<b>Localización</b>	<b>Población participante</b>
<i>iPrEx</i>	Chiang Mai.	HSH-Personas Transgénero.
<i>HPTN 067</i>	Bangkok.	HSH-Personas Transgénero.
<i>MTN 017</i>	Bangkok.	HSH-Personas Transgénero.
<i>Test, Treat and Prevent</i>	Bangkok.	HSH- Personas Transgénero.
<i>Estudio Bangkok</i>	Bangkok.	UDI.

Nota: Elaboración propia.

Al igual que Europa y América Latina, el continente asiático se une a estos, en lo que se refiere a la implementación de la PrEP, principalmente en HSH; la razón de la implementación en este grupo poblacional se debe a que, como se muestra en la tabla N° 1, Prevalencia mundial del VIH, al igual que en los países anteriormente mencionados, los índices de prevalencia de VIH se inclinan más hacia la población masculina que a la femenina, y la principal vía de contagio es la homosexual, por lo que la mayoría de los estudios mencionados en la tabla anterior enfocaron sus análisis en la población más afectada de este país.

Por otra parte, cabe mencionar que, según se observa en la tabla N° 1. Prevalencia mundial del VIH en la región central de Asia, un porcentaje importante de las personas que se contagian o viven con el VIH está relacionado con usuarios de drogas intravenosas; en relación con esto, uno de los estudios más relevantes del uso de la PrEP fue llevado a cabo en Bangkok, con el fin de analizar la eficacia de esta nueva estrategia preventiva en este grupo poblacional.

Con esto se recalca que los estudios más relevantes del uso de la PrEP se han mantenido apegados a las directrices de la OMS, en lo que se refiere a la implementación de esta estrategia, únicamente en grupos bajo un riesgo potencial de contagio demostrado.

La organización Avert (2019) en su documento “Profilaxis preexposición (PrEP) para la prevención del VIH” menciona que existen diferencias en la población potencial de PrEP, y cada país se dirige a diferentes poblaciones. Los países de África subsahariana, que están ampliando la PrEP, entre estos Sudáfrica, Lesotho y Kenia, se centran principalmente en las adolescentes y las mujeres jóvenes. Mientras que Estados Unidos, países europeos, Australia, Tailandia, Brasil, Vietnam y Filipinas se centran principalmente en los homosexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres. Por otra parte, Sudáfrica, Kenia y la India tienen cierto enfoque en las mujeres, principalmente en las trabajadoras sexuales. (párr. 25).

Es notable que la implementación de la PrEP está relacionada directamente con las poblaciones de riesgo específicas de cada país. Si bien en la actualidad ninguna persona está exenta de contagiarse con el virus del VIH, existen poblaciones que por diversas razones -está estadísticamente demostrado- son más propensas al contagio, y es en estos grupos focales donde inicialmente se está implementando esta nueva estrategia preventiva. Si bien, como se mencionó anteriormente los recursos sanitarios no están distribuidos equitativamente a nivel mundial, cabe destacar que los estudios de efectividad que se han llevado a cabo se han apegado estrictamente a las directrices establecidas por la OMS, en lo que respecta a establecer criterios de elegibilidad, con el fin de garantizar que la terapia se implemente únicamente en los grupos poblaciones con un riesgo de contagio potencial.

## **Categoría N° 2: Costo-Efectividad de la profilaxis preexposición (PrEP) contra VIH**

En los últimos años, se han llevado a cabo más de 50 estudios clínicos relacionados con la PrEP. La disponibilidad de esta evidencia científica ha favorecido la publicación de guías y directrices, por parte de las diferentes organizaciones mundiales que luchan contra el VIH/SIDA; entre estas, una de las más relevantes es la guía de directrices de la OMS, publicada en el 2015, donde el coste de la terapia preventiva se menciona como un factor importante a tomar en cuenta. Por ello, se pretenden conocer las implicaciones financieras que trae consigo la implementación de la PrEP, y analizar los estudios más relevantes de coste efectividad.

Nichols, Boucher, Van der Valk, Rijnders, Van de Vijver (2016) desarrollaron en Holanda un modelo matemático a 40 años; este estudio tenía el objetivo de determinar el costo-efectividad de la PrEP diaria y bajo demanda; para el análisis se asumió un 10% de aceptación por parte de los HSH altamente activos sexualmente, y los cuales se encontrarán bajo un riesgo elevado de contagio. De acuerdo con los datos recopilados al momento del estudio, el precio completo de la PrEP para una sola persona sería de \$8414 anuales cuando se administra diariamente, y de \$2274 anuales cuando se consume a demanda, mientras que el precio completo del tratamiento y monitorización de una persona con VIH es de \$14,782 al año. (p. 54).

El estudio calcula que el coste que supondrá el tratamiento y atención del VIH en Holanda, a lo largo de los próximos 40 años, rondará los 9438 millones de dólares. El proporcionar un programa de PrEP diaria con los precios actuales de los medicamentos y una aceptación del 10% aumentaría este coste en un 4,3% y un 0,5% si es a demanda. Bajo estas cifras, se considera que la estrategia sería coste-efectiva como método preventivo aún con los precios actuales; sin embargo, si los precios se redujeran en un 70% respecto al del tratamiento, la PrEP diaria supondría un ahorro de 28 millones de dólares, mientras que la PrEP a demanda permitiría ahorrar 101 millones. A pesar de que el modelo calculó el ahorro a lo largo de 40 años, el equipo de investigadores manifestó que se observaría un ahorro en los primeros 10 años, basado en que para esa fecha se estarían evitando una mayor parte de las infecciones. (Nichols, Boucher, Van der Valk, Rijnders & Van de Vijver, 2016, p. 57).

Como se observa en el estudio anterior, el posible descenso en el precio de PrEP o el uso de fármacos genéricos fueron el factor determinante para su costo-efectividad; también cabe mencionar la importancia que tiene el porcentaje de la población que accede al tratamiento. Es de esperar que cuanto mayor sea el número de usuarios de la PrEP, se disminuya en mayor grado el número de nuevos contagios por año, en comparación con lo previsto en el escenario del estudio, en el cual la base fue del 10% de aceptación; sin embargo, a su vez se produciría un aumento del costo por infección evitada, ya que conforme pase el tiempo las tasas de nuevos casos que habría que prevenir serían menores.

Si bien el estudio concluye que a corto plazo los costos de la PrEP pueden resultar elevados, a largo plazo la estrategia tendría un impacto significativo en la reducción de costos sanitarios relacionados con el VIH. No obstante, es importante señalar que el modelo

implementado para este análisis no tuvo en cuenta el coste que implicaría proporcionar tratamiento antirretroviral a un mayor número de usuarios, ya que se limitó a un grado de aceptación del 10% de los HSH que se encuentran en elevado riesgo de contraer la enfermedad, lo que representa un porcentaje relativamente bajo para analizar al numeroso grupo de la población gay que vive bajo un riesgo potencial de contagio del virus, según lo observado en las últimas estadísticas de epidemiología.

Cambiano et al. (2018) llevaron a cabo un modelo de eficacia en función de los costos de la profilaxis previa a la exposición al VIH para hombres homosexuales, basados en los datos del estudio PROUD y adaptado a la problemática en el Reino Unido. El estudio se basa en el umbral de rentabilidad del Reino Unido, que varía de \$14,782 a \$34,114. Asimismo, basándose en los precios de la PrEP en el momento de la investigación, el tratamiento del VIH (Atripla) tiene un costo de 7377 dólares, mientras que el costo de PrEP (Truvada) es de 4925 dólares, incluyendo otros gastos de atención médica, el costo de un año de tratamiento del VIH es de aproximadamente 12,508 dólares y de PrEP 5685 dólares. (p. 4).

Para un análisis más completo del coste-efectividad en la población de HSH, Cambiano et al. (2015) se basaron en diferentes escenarios que se muestran a continuación:

**Tabla 10. Coste-efectividad de la PrEP en HSH**

Escenarios	Escenario 1. Cualquier hombre gay que haya tenido sexo anal sin condón en los últimos tres meses		Escenario 2	Escenario 3	Escenario 4
	1.a Las tasas de pruebas de VIH en HSH se mantienen en el nivel actual.	1.b Aumento en la tasa de pruebas de VIH en HSH / Reemplazo del uso del preservativo por PrEP en 25% de	Cualquier hombre gay que haya tenido relaciones sexuales sin condón con al menos una	Cualquier hombre gay diagnosticado con una infección bacteriana de transmisión sexual (ITS,	Cualquier hombre gay que haya tenido relaciones sexuales sin condón con al menos cinco

		los HSH.	pareja a corto plazo o casual en los últimos tres meses.	principalmente gonorrea, clamidia o sífilis) en los últimos tres meses.	parejas en los últimos tres meses.
Costo	\$10764	\$64982	\$44705	\$10564	-
Rentabilidad	Buena	No rentable	No rentable	Buena	Alta rentabilidad (ahorro de 1522 millones)

Nota: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla anterior, el modelo determinó que para el grupo de riesgo 1a y sin una disminución en el precio de los medicamentos, el costo de la PrEP sería de \$10764 por año de vida ajustado por calidad (AVAC), lo cual está dentro del rango de aceptabilidad de costos, según los parámetros que se establecieron para el análisis. Por el contrario, en el escenario 1b, asumiendo un aumento en el número de la población de HSH que iniciarían la PrEP, incluidos muchos que no estuvieran en riesgo potencial de contagio, y relacionando esto con una caída en el uso de preservativo, el escenario 1b estaría fuera del umbral de costo-efectividad, ya que los costos aumentarían hasta \$64982.

Para el escenario 2 PrEP, para hombres que han tenido relaciones sexuales sin preservativo con una pareja ocasional en los últimos tres meses, el costo de la implementación de esta estrategia aumentaría a \$44705, lo cual no sería rentable. Sin embargo, para el escenario 3 PrEP, para aquellos diagnosticados con una ITS en los últimos tres meses, el costo de PrEP es de \$10564 por AVAC, lo cual es rentable y, por último, para el escenario 4 PrEP solo para aquellos que han tenido al menos cinco relaciones sexuales sin preservativo con distintas parejas en los últimos 3 meses, la estrategia representaría un ahorro significativo de dinero (ahorro de 1522 millones) durante el curso de 80 años según el modelo implementado para el análisis.

Con respecto a la información recopilada anteriormente, es importante destacar que, además del costo de los medicamentos, otro de los factores más relevantes para valorar el costo-efectividad de la estrategia de PrEP se basa en los criterios de elegibilidad; este método preventivo tiene como objetivo principal disminuir el número de contagios por año, específicamente en los grupos sociales con mayor incidencia. Si bien el grupo de HSH es uno de los más afectados por esta epidemia, el uso de PrEP no podría implementarse de manera generalizada en esta población, ya que no todos los que la conforman están en riesgo potencial de contagio. Como se observa en la tabla anterior, la rentabilidad de la PrEP se reduce significativamente, cuando su implementación abarca también aquellos con bajo riesgo de contraer el virus, y cuando se produce una sustitución del preservativo por el uso de antirretrovirales como prevención.

Por otra parte, el estudio también analizó el costo-efectividad si el precio de los medicamentos se redujera en un 50%. La PrEP en los escenarios 1a y 3 también ahorraría costos, \$535m y \$750m ahorrados, respectivamente, durante 80 años, y el escenario 2 se volvería más rentable con un costo de \$14,794 por año. Si los costos de los medicamentos disminuyen en un 80%, entonces la PrEP en el escenario 2 también ahorraría costos, y para el escenario 1b costaría \$4473 por año, lo que es significativamente más rentable. En conclusión, los autores mencionan que, si bien la implementación de PrEP es rentable con los precios actuales, los resultados de ahorro se observarían a un plazo de veinte años, a menos que los precios de la terapia disminuyan en un 50%. (Cambiano, et al., 2018, pp. 5-6).

McKenney et al. (2017) realizaron un análisis matemático, con el objetivo de valorar el costo-efectividad del método PrEP en HSH en Estados Unidos. El estudio analizó la rentabilidad de la terapia, basándose en diferentes precios de los medicamentos, asumiendo que se produjeran disminuciones futuras en el costo de los mismos; además de ello, el estudio tuvo en cuenta factores adicionales, como la adherencia al tratamiento y los criterios de elegibilidad. El estudio descubrió que, en el caso de que la PrEP tenga una eficacia únicamente del 44%, como la registrada en el estudio iPrEx, y considerando el precio actual de la terapia, el costo por año sería de 64.000 dólares, algo que tiene pocas probabilidades de ser costado; sin embargo, si por el contrario la eficacia aumenta a un 92% o si se redujeran los precios en un 80%, la PrEP no solo resultaría costo-efectiva, sino incluso ahorraría gastos. (pp. 7-8).

En relación con los estudios mencionados anteriormente, el llevado a cabo en Estados Unidos concuerda con estos en la importancia del precio de los medicamentos y los criterios de elegibilidad, para asegurar el éxito de esta estrategia preventiva; sin embargo, cabe destacar que, a diferencia de los otros estudios, este análisis estadounidense incluyó la adherencia como otro de los factores relevantes para garantizar el coste-eficacia de la PrEP, añadiendo así otro punto clave de análisis, para demostrar la rentabilidad de incluir esta estrategia preventiva dentro del paquete de estrategias combinadas contra el VIH.

Con respecto al coste-eficacia de PrEP en parejas serodiscordantes, Leech et al. (2018) desarrollaron un estudio en parejas conformadas por un hombre infectado por el VIH y una mujer no infectada que buscan la concepción; el análisis tenía los objetivos de estimar los beneficios y la rentabilidad de la PrEP, en comparación con las estrategias de concepción más seguras, incluida la terapia antirretroviral de combinación (TARC), solo para la pareja infectada con VIH, y las tecnologías de reproducción asistida, e identificar escenarios en los que “indetectable = no transmisible” puede no ser seguro, y más bien, la PrEP o la reproducción asistida mejorarían los resultados. (p. 2787).

La estrategia de prevención del VIH preferida entre las mujeres que buscan concebir con una pareja infectada con VIH, que está suprimida, fue la TARV con relaciones sexuales sin condón limitada a la ovulación. La PrEP no fue rentable para las mujeres que tenían parejas que se encontraban suprimidas virológicamente. No obstante, cuando la probabilidad de la supresión del VIH por parte de la pareja masculina fue baja y se asumió el uso de PrEP genérico, la PrEP fue rentable y, a veces, incluso hubo un ahorro de costos en comparación con la TARC sola. (Leech et al., 2018, p. 2795).

Otro estudio relacionado con el coste efectividad en parejas serodiscordantes fue el que desarrollaron Ying et al. (2015) en Uganda, con el objetivo de estimar el aumento que significaría en los costos proveer TAR tanto a la persona VIH positiva como a la pareja VIH negativa. Para el análisis se incluyeron parejas, en las cuales el sujeto VIH positivo no había iniciado aún el tratamiento antirretroviral y mantenía una carga viral elevada, lo que, por ende, representaba un alto riesgo de contagio para la pareja VIH negativa. El cálculo se estimó a un horizonte de 10 años, en los cuales se administraría continuamente el tratamiento a la persona infectada, mientras

que el uso de PrEP, por parte de la persona VIH negativa, tendría una duración únicamente de 6 meses. (p. 2).

Como resultado del análisis matemático, se obtuvo que el costo incremental anual por pareja es de \$454, siendo la mayoría de costos atribuibles al monitoreo de laboratorio. Según el estudio con los salarios del sector público y los costos anuales de PrEP reducidos a \$75 por persona, el costo incremental anual por pareja sería de \$322, lo cual representa una cifra rentable para el Ministerio de Salud de este país. En conclusión, el uso de PrEP, como una estrategia de transición en parejas discordantes hasta que la pareja VIH positiva reciba TAR durante 6 meses, resulta una estrategia rentable, que combina el beneficio preventivo de la PrEP con el beneficio terapéutico de TAR, hasta que la pareja VIH positiva esté viralmente suprimida. (Ying et al., 2015, p. 5).

Por lo que se refiere a costo-efectividad de la PrEP en parejas serodiscordantes, como se mencionó en los estudios anteriores, la rentabilidad de esta estrategia se basa en el riesgo potencial frente al que se encuentre la pareja VIH negativa. Si bien ambos análisis fueron realizados con fines de investigación distintos, ambos concluyen que una vez que la pareja VIH positiva se encuentre por completo viralmente suprimida, y los análisis de laboratorio se mantengan constantes, el riesgo de contagio es mínimo, por lo que la rentabilidad de la PrEP bajo estas circunstancias sería muy baja.

Sin embargo, a pesar de la información de coste-efectividad que proporcionan estos análisis matemáticos, según se mencionó anteriormente en el estudio de Vernazza, Graf, Sonnenber, Geif & Meurer (2005), actualmente existen muchas parejas serodiscordantes que, entre muchas de las estrategias preventivas que se encuentran disponibles, optan por el uso de PrEP durante el proceso previo a la concepción, con el fin de reducir al máximo cualquier porcentaje de riesgo de contagio que pueda existir, tanto para la pareja VIH negativo como para el futuro bebé.

En concordancia con los estudios anteriores, Mitchell et al. (2015) desarrollaron en Nigeria un modelo matemático sobre la transmisión de VIH en parejas serodiscordantes, con el objetivo de conocer el impacto y la rentabilidad de la PrEP y la promoción de preservativos; estos parámetros se estimaron en comparación con un escenario de referencia, en el que se ofreciera

TAR a todos los sujetos VIH con un recuento de  $<350$  CD4, según lo establecen las directrices nacionales. (p. 2036).

Según los resultados obtenidos, el uso y promoción del preservativo fue la estrategia más rentable, con un costo de \$1206 por año, mientras que el uso de PrEP en un periodo corto de tiempo en parejas VIH negativas representaría un costo adicional de \$7870; sin embargo, la implementación de PrEP, en combinación con el uso de preservativo, evitaron el doble de contagios, en comparación con el uso solo de preservativo. Adicional a ello, es importante destacar que el estudio en sus conclusiones menciona que, si bien estas estrategias son rentables, el paso inicial para disminuir el número de contagios en Nigeria se asocia a la importancia de proporcionar TAR a todas las personas VIH positivas, que aún no han iniciado tratamiento por múltiples razones. (Mitchell et al., 2015, p. 2039).

Globalmente, para determinar el coste-efectividad de la PrEP, son múltiples los factores que deben ser analizados; en primer lugar, el precio del tratamiento es determinante, ya que demuestra la factibilidad de esta estrategia; el costo del tratamiento varía dependiendo de la región donde se lleve a cabo el estudio y del modelo matemático que se emplee; dependiendo del análisis, el costo se valora con respecto al número de contagios evitados; el número de años ganados ajustados por calidad de vida (AVAC) o años de vida ajustados por discapacidad, con respecto a los estudios mencionados en este análisis, la mayoría han demostrado que la implementación de esta estrategia resulta ser efectiva con los precios que se tenían al momento de cada estudio; sin embargo todos estos concluyen que la terapia sería mucho más rentable una vez que los precios del tratamiento se disminuyan o se implementen fármacos genéricos una vez vencida la patente de Truvada.

En la opinión personal de la autora, en segundo lugar, se encuentra la correcta selección de los candidatos para el uso de la PrEP. Como se observó en algunos estudios, una incorrecta aplicación de los criterios de elegibilidad afectaría significativamente los resultados que se puedan observar a largo plazo. A pesar de ser una estrategia preventiva reciente, existe suficiente evidencia científica que respalda los criterios de inclusión establecidos por la OMS posteriores a la aprobación de PrEP, por lo cual es importante que trabajadores del área de la salud estén capacitados correctamente, para lograr discernir cuándo un sujeto está o no en riesgo potencial de

contagio, y lograr, así, una implementación estratégica de la PrEP en aquellos grupos poblacionales cuyo riesgo de contagio es verdaderamente potencial.

En tercer lugar, otro de los indicadores en el coste-efectividad es la adherencia que demuestren los usuarios a la terapia. Los primeros ensayos clínicos realizados sobre la PrEP demostraron que la alta adherencia al tratamiento es el factor clave para lograr altos porcentajes con respecto al número de contagios evitados. Esto podría verse como un factor que marque la diferencia en el posible éxito global de la PrEP; por ende, es necesario que previo al inicio del tratamiento los candidatos potenciales de la PrEP sean debidamente informados acerca de las ventajas y desventajas de la estrategia, haciendo hincapié en la importancia de mantener una alta adherencia al tratamiento, con el fin de lograr concentraciones estables de fármaco en sangre durante el tiempo que dure el usuario bajo la terapia.

En definitiva, estos factores no deberían ser analizados de manera individual, sino como todo un conjunto de aspectos que determinan el éxito futuro de incluir esta terapia dentro del grupo de estrategias, para poner fin a la epidemia del VIH. Dicho de otra manera, todos los factores mencionados anteriormente se complementan entre sí; un ejemplo de ello es el impacto del costo de los medicamentos sobre la alta adherencia al tratamiento; una disminución relativa en el costo de los mismos se traduce en un mayor acceso a ellos por parte de la población, logrando así que el cumplimiento de la terapia sea constante en el mayor número de usuarios de la PrEP.

Asimismo, ocurre al relacionar los criterios de elegibilidad y el costo de la terapia; aún si los precios se disminuyen a menos de la mitad o se implementarán fármacos genéricos; si no se regula su uso exclusivo en pacientes de riesgo potencial, podría aumentarse su uso en personas que no necesitan dicha protección, generando un impacto en la disminución del uso del preservativo y, por ende, un posible aumento en el número de otras enfermedades de transmisión sexual o, a largo plazo, la generación de resistencia a fármacos. Por consiguiente, la implementación de la PrEP debe analizarse de manera holística, evaluando todos los factores claves y estableciendo directrices en cada país, para lograr una correcta distribución de la misma, velando siempre por el uso racional de los recursos disponibles.

### Categoría N° 3: Principales desafíos de la profilaxis preexposición (PrEP) contra VIH

La aprobación de la profilaxis preexposición al VIH ha sido un tema controversial a nivel mundial; previo a su aprobación y posterior a ello, ha surgido una serie de aspectos que generan duda acerca de la eficacia y conveniencia de la implementación de esta estrategia combinada. La inseguridad sobre el éxito futuro de este método preventivo se centra básicamente en los factores que se mencionan a continuación.

#### Adherencia al tratamiento

Sidebottom, Ekstrom & Strömdahl (2018), en su revisión sistemática sobre la adherencia a la PrEP oral, mencionan que la eficacia informada es altamente variable y dependiente de los índices de adherencia reportados en cada estudio; se ha observado una reducción del riesgo relativo (RRR) global de incidencia de VIH que varía de -49 al 86% dependiendo del modelo implementado como se muestra en la siguiente tabla. (pp. 8-9).

**Tabla 11. Estudios de eficacia y adherencia más relevantes**

Proyecto	Población	Régimen	% de adherencia autorreportado	% de fármaco en sangre		% de eficacia reportado
				VIH (-)	VIH (+)	
iPrEx	HSH/TG	Diario	95%	51%	9%	44%
Partners	Parejas serodiscordantes	Diario	-	82%	31%	75%
TDF2	Heterosexual	Diario	94%	80%	50%	62.2%
FEM-PrEP	Mujeres Heterosexuales	Diario	95%	24%	15%	6%

<b>Estudio Bangkok</b>	UDI	Diario	94%	67%	39%	48,9%
<b>VOICE</b>	Mujeres Heterosexuales	Diario	87%	29%	-	-4% / -49%
<b>PROUD</b>	HSH	Diario	-	99%	-	86%
<b>IPERGAY</b>	HSH/TG	A demanda	43%	87%	0%	86%

Nota: Elaboración propia.

La tabla anterior muestra un resumen de los ensayos clínicos más relevantes de los últimos años, en los cuales se observa que la adherencia fue sistemáticamente alta cuando se midió con base en los porcentajes reportados por los usuarios por medio de autoinforme, recuento de tabletas y métodos electrónicos, pero fue generalmente más baja cuando se evaluó mediante análisis de concentraciones de fármaco en plasma. Es decir, que los datos reportados por muchos de los usuarios no eran confiables, lo cual es notorio al observarse que los exámenes de sangre demuestran tasas de adherencia de casi la mitad del porcentaje autorreportado por los participantes de los diferentes estudios.

Si bien muchos participantes reportan en exceso la adherencia a la PrEP, los estudios clínicos concluyen que no está claro si esto es intencional o no. Los participantes en los ensayos reciben con frecuencia asesoramiento sobre la adherencia y, por lo tanto, son muy conscientes de la importancia del cumplimiento de la PrEP. Sin embargo, existen múltiples factores que pueden influenciar en el uso continuo del medicamento; por ejemplo, dentro de las causas más comunes de incumplimiento se pueden mencionar los efectos secundarios que se puedan generar, el poco acceso a la terapia, olvido recurrente de los mismos, o bien motivos étnicos o culturales que limitan su uso diario.

La adherencia al tratamiento antirretroviral como medida preventiva contra el VIH es un factor que varía significativamente entre cada estudio. Si bien cada análisis se llevó a cabo

mediante diferentes parámetros y en diferentes grupos poblaciones, todos los estudios coinciden en que el factor determinante para garantizar la eficacia de la PrEP es una alta adherencia al tratamiento. Como se observa en la tabla anterior, los ensayos que presentan mayores porcentajes de fármaco en sangre son los mismos con las tasas de efectividad más altas. Asimismo, cabe mencionar que los sujetos que resultaron VIH positivos durante los ensayos tenían cantidades de fármaco en sangre sumamente bajas, como para haberse observado el efecto protector de la PrEP.

En resumen, la eficacia de la PrEP está ligada estrechamente a la adherencia que los usuarios mantengan; por ello se considera importante que, previo al inicio de la terapia, los candidatos potenciales para el uso de la misma sean informados acerca de las limitaciones del tratamiento y de la necesidad de seguir las pautas clínicas que se han establecido, con el fin de obtener los efectos preventivos esperados. Por ende, es obligación de los trabajadores del área de la salud informar y orientar de manera sencilla y específica a sus pacientes, al igual que realizar periódicamente controles de adherencia, como lo indican las directrices de la OMS.

### **Compensación del riesgo**

Pavón (2017) menciona que una de las mayores preocupaciones de los científicos es que, al momento de incluir la PrEP en la vida real dentro del conjunto de estrategias preventivas contra el VIH, se favorezca a la vez la adquisición y transmisión de otras enfermedades de transmisión sexual, debido a una disminución en la percepción de riesgo, lo que se traduciría en la sustitución del preservativo por el método PrEP, lo cual contrarrestaría los múltiples beneficios de esta terapia preventiva. (p. 12).

En la siguiente tabla se resumen los estudios más relevantes que se han llevado a cabo en lo que respecta al análisis sobre cambios en el comportamiento sexual en HSH y posible aumento de enfermedades de transmisión sexual, asociado al uso de PrEP.

**Tabla 12. Compensación de riesgo en HSH durante el uso de PrEP**

<b>Estudio</b>	<b>Proyecto</b>	<b>Comportamiento Sexual</b>	<b>Infecciones de transmisión sexual</b>
----------------	-----------------	------------------------------	--

<b>Beymer et al. (2017)</b>	LA LGBT Centre	-----	<p>-Aumento significativo en el contagio de sífilis y clamidia rectal, en relación a 1 año antes y 1 año después de iniciar la PrEP.</p> <p>-No hubo diferencia significativa entre los mismos períodos en la gonorrea uretral, rectal, faríngea o clamidia uretral.</p>
<b>Hosek et al. (2017)</b>	Proyecto PrEPare 2	-----	<p>-Disminución en la incidencia ITS en el primer período de 24 semanas de seguimiento (76,5 / 100 personas-año) comparado al segundo período de 24 semanas de seguimiento (61,9/100 personas-año).</p>
<b>Lal et al. (2017)</b>	VicPrEP	<p>-Disminución significativa en el uso del condón con parejas regulares en relación con los 3 meses anteriores (1-nunca, 2- a veces, 3- la mitad del tiempo, 4- la mayoría de las veces, 5- siempre) dato inicial (2.0) a los 12 meses (1.5).</p> <p>-Disminución significativa en el promedio del uso del condón con parejas casuales en los 3 meses anteriores. Dato inicial (3.1) 12 meses después (2.4).</p>	<p>-Aumento significativo en la incidencia de ITS dato inicial (43,2 / 100) personas/año, luego de 12 meses (119,8 / 100) personas/año.</p>
<b>Colby et al. (2016)</b>	PrEP 30	<p>-Disminución no significativa en la proporción que informó de</p>	

		relaciones anales sin condón, dato inicial (54,3%) a 6 meses (50%).	-----
<b>Liu et al. (2016)</b>	DEMO Project	<p>-Sin cambios en la proporción que informó de una relación anal receptiva sin condón, dato inicial (65.5%) luego de 48 semanas (65.6%).</p> <p>-Aumento en la proporción de HSH. que informaron sobre relaciones anales receptivas casuales sin condón, dato inicial (71,3%) luego de 48 semanas (75,7%).</p> <p>-Aumento del número promedio de relaciones anales receptivas sin condón en HSH, dato inicial (8.4) luego de 48 semanas (11,0%).</p> <p>-Significativa disminución en la cantidad media de parejas sexuales anuales en los 3 meses anteriores, dato inicial (10,9) luego de 48 semanas (9,3).</p>	<p>-Disminución de las ITS dato inicial (26,4%) a las 24 semanas (17,8%), seguido de un aumento a las 48 semanas (25,5%).</p>
<b>Gulob et al. (2016)</b>	SPARK	-----	<p>-Aumento en las ITS dato inicial (11%) a 6 meses (21%), seguido de una disminución a 12 meses (13%).</p> <p>-Aumento de las ITS rectales dato inicial (9%) a 6 meses (14%), seguido de disminución a</p>

			12 meses (10%).
<b>Grant et al. (2014)</b>	iPrEx OLE	-Disminución significativa en la proporción que reportó una relación anal receptiva sin condón, dato inicial (34%) a la semana 72 (25%) en el grupo de PrEP y (20%) en el grupo no PrEP.	-La incidencia de sífilis no fue significativamente mayor en el grupo de PrEP (7,2/100 personas-año) en comparación con el grupo de no PrEP (5,4/100 personas-año).

Nota: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla anterior, en esta recopilación de estudios sobre cambios en el comportamiento sexual en HSH, el uso de profilaxis previo a la exposición se asoció con un mayor diagnóstico de ITS en este grupo poblacional. Las tasas de diagnóstico repetido de ITS entre los participantes durante el seguimiento fueron altas, haciendo constar que, a pesar de las advertencias y directrices médicas sobre el uso combinado del tratamiento con preservativo, los participantes subestimaron los riesgos de contagio, provocando una caída en el uso de métodos de barrera, y conformándose únicamente con la protección que ofrece la PrEP contra el VIH.

Es notable que la introducción de la PrEP está acompañada de cambios importantes en el comportamiento sexual de sus usuarios. La mayoría de los estudios anteriores demuestran que sus participantes no solo sustituyen el uso de preservativo por la PrEP, sino que también aumentan comportamientos de riesgo, como el aumento significativo en el número de parejas casuales o el número de contactos sexuales sin protección en periodos cortos de tiempo, representando una limitante importante en la eficacia de esta estrategia preventiva, ya que, si bien a largo plazo se disminuye considerablemente el número de nuevos contagios por el VIH, las otras ITS van en aumento constante, y los gastos para tratamiento significarían un aumento en el costo-eficacia de la PrEP.

Visto desde otra perspectiva, Auerbach & Hoppe (2015), en primer lugar, señalan que argumentar en contra de la PrEP por el hecho de que no protege contra otras ITS es irrelevante, ya que el objetivo principal de esta estrategia es ofrecer protección contra el VIH, y en este

aspecto debe reconocerse como altamente exitosa. En segundo lugar, mencionan que muchas de las personas con mayor riesgo de contraer el VIH son las mismas cuyos índices de uso de preservativo son bajos y, por lo tanto, corren el riesgo de contraer el VIH además de otras ITS; por ende, concluyen que visto de esta manera, la PrEP puede resultar una forma importante de protección para que estas personas al menos prevengan la enfermedad de transmisión sexual más importante, y por lo tanto, no debería ser rechazada, debido a lo que no evita. (p. 31).

Asimismo, los autores mencionan que la evidencia a largo plazo de los ensayos clínicos de la PrEP y de los estudios abiertos indican que no se ha producido una "compensación de riesgo" entre los hombres homosexuales, otros hombres que tienen sexo con hombres (HSH) o heterosexuales bajo la utilización de PrEP. Aunque ha habido incidencia de hepatitis C y otras ITS entre los que usan PrEP, todavía no hay evidencia que sugiera que los usuarios de la PrEP experimenten mayores tasas de ITS, en comparación con los sujetos que no estén bajo el tratamiento de PrEP. (Auerbach & Hoppe, 2015, p. 31).

En definitiva, son múltiples y variados los puntos de vista sobre la importancia del aumento de otras ITS una vez que los usuarios inician el uso de PrEP. La gran mayoría de los estudios analizados concuerdan en que, inevitablemente, esta nueva estrategia preventiva contra el VIH va de la mano con un aumento en la incidencia de otras ITS, debido principalmente a una disminución en el uso de preservativo. Los autores anteriores argumentan que los usuarios potenciales de PrEP son de antemano sujetos con baja incidencia en el uso de preservativo y, por ende, el uso o no de este sería irrelevante para determinar el éxito de la PrEP; sin embargo, como se observa en la tabla anterior, si bien los índices del uso de preservativo ya eran bajos antes del análisis, conforme los estudios avanzaron, el uso de estos disminuyó aún más, debido a la compensación de riesgo en los usuarios de PrEP.

Por consiguiente, es importante que la promoción y la implementación de la PrEP se lleve a cabo haciendo énfasis en que, si bien esta terapia logra disminuir significativamente los nuevos contagios por VIH, no protege contra otras ITS; por ello la importancia de ser utilizada en conjunto con otros métodos de barrera como lo es el preservativo, y promoviendo, a la vez, mantener conductas sexuales adecuadas que minimicen aún más el riesgo de contagio. Dado que evaluar un cambio en el comportamiento sexual de los usuarios de PrEP es una tarea compleja, sería de ayuda llevar a cabo un seguimiento clínico individualizado para cada paciente,

involucrando profesionales de las diferentes ramas de la salud, con el fin de lograr un abordaje holístico durante el uso de la terapia.

### **Aparición de resistencia a fármacos**

Sidebottom, Ekstrom & Strömdahl (2018) mencionan, siendo la mala adherencia un problema frecuente en los usuarios de PrEP, la aparición de resistencia a los medicamentos es una preocupación elevada. Hasta la fecha son pocos los análisis que se han llevado a cabo específicamente para evaluar la aparición de resistencia a TDF/FTC. No obstante, los estudios publicados informan que la resistencia a los medicamentos es un resultado raro. Debido a la rareza de la resistencia, actualmente también es difícil cuantificar el riesgo; sin embargo, parece ser más frecuente entre las personas que reciben PrEP.

**Tabla 13. Número de casos de resistencia reportados durante el uso de PrEP**

Estudio	Grupo usuario de PrEP		Grupo usuario de placebo	
	Número de Casos de resistencia reportados.	Infecciones por VIH	Número de casos de resistencia reportados.	Infecciones por VIH
Fem-PrEP	4	34	1	39
TDF2	1	10	1	26
VOICE	3	61	0	
PROUD	2	5	0	0

Nota: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla anterior, varios ensayos clínicos han informado sobre individuos que han generado resistencia a los fármacos administrados en la terapia de PrEP. El

estudio Fem-PrEP informó 4 casos de resistencia a FTC en los participantes del grupo de PrEP y un solo caso en los usuarios de placebo. VOICE informó la resistencia a la FTC en 2 mujeres que resultaron infectadas entre la inscripción y la asignación al azar, y 1 mujer infectada después de la asignación al azar, todas en el grupo de PrEP. Por otra parte, el ensayo TDF2 informó las mutaciones K65R, M184 V y A62V en 1 de cada 10 participantes del grupo de PrEP que resultaron infectados con VIH. Por último, el ensayo PROUD informó la resistencia a la FTC en 2 individuos asignados al grupo de PrEP que se infectaron con VIH. Cabe mencionar que solo se han notificado 2 casos de resistencia en individuos infectados por el VIH asignados a grupos de placebo.

Si bien los casos reportados sobre la resistencia a fármacos son pocos, la terapia de PrEP no está exenta de este riesgo; cabe destacar que la gran mayoría de mutaciones y generación de resistencia ocurrieron principalmente en aquellos pacientes que resultaron VIH positivo en el momento de la inscripción al estudio, o pocas semanas después de ser asignados al grupo usuario de PrEP; es por ello que los estudios concluyen que la infección de individuos entre la etapa de inscripción y la asignación al azar o los diagnósticos omitidos de una infección por VIH preexistente, significaron que estos participantes probablemente estuvieron expuestos a altas concentraciones de fármacos, mientras se encontraban en la fase aguda de la infección por VIH, pudiendo generar que el virus mutara durante su etapa de replicación.

Debido a que los análisis serológicos de VIH, que se usan con frecuencia, no pueden detectar la infección por VIH durante la fase aguda, esto sigue siendo un desafío para los programas de PrEP. Por ende, las directrices y guías sobre el uso y la implementación de PrEP recalcan la importancia de incluir las evaluaciones físicas dentro del análisis previo a la administración de la terapia, con el fin de que cuando las pruebas de diagnóstico sean inútiles, debido a un posible contagio reciente, las exploraciones físicas sirvan de alerta para detectar un estado de primo- infección en los pacientes que deseen iniciar la terapia.

En definitiva, es importante que el personal médico, que se encuentre involucrado en los programas de PrEP, esté debidamente capacitado para realizar una exploración completa y segura antes de iniciar la administración de tratamiento antirretroviral a cualquier candidato potencial de la PrEP. Además de los exámenes de laboratorio y las pruebas-diagnóstico obligatorias, las entrevistas individuales a cada sujeto son fuentes importantes de información, que sirven de

alerta al personal de salud, para que se logre discernir cuándo posponer el inicio del tratamiento en aquellos candidatos en los cuales el riesgo de encontrarse en el periodo de primo-infección es elevado.

### **Disponibilidad de la PrEP**

ONUSIDA (2018) menciona que actualmente la disponibilidad de PrEP es extremadamente limitada a ciertos países y regiones de estos. A pesar de que esta organización de salud ha indicado, en previos documentos, que dentro de las estrategias de erradicación del VIH se encuentra lograr que al menos 3 millones de personas, en riesgo sustancial de infección por VIH, estén bajo la terapia de PrEP para el 2020, de estas solo 350,000 lo han tomado, y el número de personas que actualmente tienen acceso a dicha terapia es aún más bajo. (p. 59).

El dato mencionado anteriormente se podría relacionar con distintos factores; en primer lugar, si bien muchos países cuentan con aprobación regulatoria para PrEP, en muchos de ellos las personas solo pueden acceder a esta terapia a través de una demostración o proyecto de implementación. En segundo lugar, cuando no hay directrices o políticas clínicas nacionales sobre la PrEP, algunos médicos pueden sentirse incapaces de recetarlo, a falta de capacitaciones que amplíen los conocimientos sobre el uso y seguridad de la misma. Por último, otro de los factores que afecta la disponibilidad es que este aún no esté disponible de forma gratuita en un sistema nacional de salud; llevando estos aspectos a que actualmente muchas de las personas que desean acceder al tratamiento realicen compras en línea de productos genéricos sin ningún tipo de asesoramiento médico.

El aumento de la disponibilidad de la PrEP genérica en línea, a la que acceden y utilizan las personas sin receta médica y sin un examen previo adecuado del VIH, presenta un verdadero desafío. Si el costo del usuario de acceder a la PrEP con receta supera el costo de comprar versiones genéricas en línea, es probable que los individuos tomen la adquisición de la PrEP en sus propias manos. Este uso no controlado podría generar riesgos para los usuarios, debido a los efectos adversos por una dosis excesiva, o bien, nuevas infecciones de VIH, debido a una dosis insuficiente, al mismo tiempo que se acelera el desarrollo de resistencia si las nuevas infecciones no se diagnostican; además de presentar un riesgo para la salud pública si las personas de alto riesgo que usan PrEP no controlada se ven a sí mismas con un riesgo menor de contraer el VIH y,

por ende, no asisten a los servicios de pruebas del VIH con tanta frecuencia, generando posibles aumentos en las cifras de nuevos contagios.

Por ende, es importante que, una vez iniciada la implementación de la PrEP, los diferentes países que cuentan con aprobación de su uso establezcan, de forma inmediata, regulaciones acerca de la importación, exportación, distribución y venta del producto original o sus genéricos. Al ser este un producto innovador que busca la erradicación de una de las mayores pandemias que ha afectado a nivel mundial, es de considerar que su venta sea únicamente bajo receta médica, lo cual respalde la existencia de un análisis exhaustivo por parte de un profesional en el área de la salud. A la vez, sería factible que se agilicen los procedimientos de inclusión de esta terapia dentro de los diferentes programas de salud, o seguros médicos privados que cubran al menos una parte de su costo, con la finalidad de que el acceso a PrEP pueda ser seguro y accesible para toda la población, sin importar su rango económico.

### **Estigma y discriminación**

Liu et al. (2014) en su estudio “Experiencias tempranas en la implementación de la profilaxis pre exposición (PrEP) para la prevención del VIH en San Francisco”, descubrieron que en HSH el estigma era uno de los principales aspectos sociales que causaba que muchos de los posibles usuarios de PrEP se limitaran a su uso, aun cuando estos se encontraran bajo riesgo potencial. Los participantes en el proyecto informaron que se sentían estigmatizados por su decisión de usar PrEP por parte de proveedores médicos, amigos y parejas sexuales. El estigma y la discriminación relacionados con el VIH tienen un impacto profundamente negativo en las personas que viven con la enfermedad o en riesgo de contraer el virus. Del mismo modo, el estigma relacionado con la PrEP podría actuar como una barrera importante para la adopción y difusión de la PrEP. (pp. 2-4).

De manera similar, Tangmunkongvorakul et al. (2013), citados por Haire (2015) mencionan que el estigma es un desafío para la adhesión a la medicación, y observaron diferentes tipos de estigma en los diversos estudios de PrEP. El primero fue el estigma relacionado con la falta de revelación de la identidad sexual, generalmente en los participantes que viven fuera del hogar, quienes cuando visitaban a los padres tenían dificultades para tomar la medicación porque no querían revelar la participación en el estudio. La segunda forma de estigma se relacionaba con

la posibilidad de que se asumiera que eran VIH positivo si se observaba que tomaban medicación indicada en primera instancia para pacientes con VIH. Finalmente, los autores encontraron conflicto con las parejas sexuales primarias relacionadas con la percepción de que la participación en el estudio puede ser un marcador de actividad sexual de alto riesgo que ocurre fuera de la relación y, por lo tanto, una amenaza para la relación primaria. (p. 242).

A diferencia de esto, Haire (2015), en su estudio “ Estigma relacionado con la profilaxis pre- exposición: estrategias para mejorar la aceptación y la adherencia: una revisión narrativa” menciona que, a diferencia de lo que se observa en estudios llevados a cabo en HSH y en poblaciones catalogadas como poblaciones bajo riesgo potencial de contagio, al analizar las parejas serodiscordantes que participaron en el estudio Partners PrEP en Uganda, la estrategia tenía una influencia positiva sobre las parejas, y el estigma o temor a revelar el uso de PrEP no fue un problema que influyera de manera significativa en la adherencia al tratamiento ni en las visitas de control médico. (pp. 242-244).

Las diferencias sociales y relacionales entre estas dos poblaciones ayudan a explicar los hallazgos discrepantes entre los estudios mencionados anteriormente. Los HSH fueron reclutados como individuos con alto riesgo de contraer el VIH, mientras que los participantes de Partners PrEP fueron reclutados, debido a que su riesgo de contraer el VIH se derivaba de su pareja sexual serodiscordante. En estos últimos, la PrEP representaba una solución a lo que se pudiera denominar como un dilema de la discordancia existente, en lugar de invocar el temor a la infidelidad de la pareja o el estigma relacionado con la llamada promiscuidad que se pudiera asociar a los HSH. Visto de este modo, se puede resumir que la PrEP se asoció a una esperanza para el futuro de las relaciones serodiscordantes y, por lo tanto, la adhesión fue un proceso positivo dentro de la relación, no asociado con ningún tipo de estigma social.

El estigma relacionado con la PrEP se produce por presiones sociales que también estigmatizan la infección por VIH y la sexualidad no normativa, limitando el acceso a los servicios de prevención y atención. El desafío para la promoción de la salud es cambiar el discurso público y eliminar las barreras. La PrEP es una nueva estrategia importante, que ofrece a las personas VIH negativas una nueva forma de protegerse contra el VIH. Si bien el acceso a la PrEP debe estar dirigido a poblaciones de alto riesgo, se debe tener cuidado para que el uso de la PrEP no sea más estigmatizado por las campañas de mercadeo social, que presentan a los

usuarios de la PrEP como irresponsables. El acceso a la PrEP debe replantearse como una opción positiva y responsable que se ofrece como una estrategia combinada para la prevención y futura erradicación del VIH.

#### **Categoría N° 4: Grado de aceptación y conocimiento sobre la PrEP contra VIH**

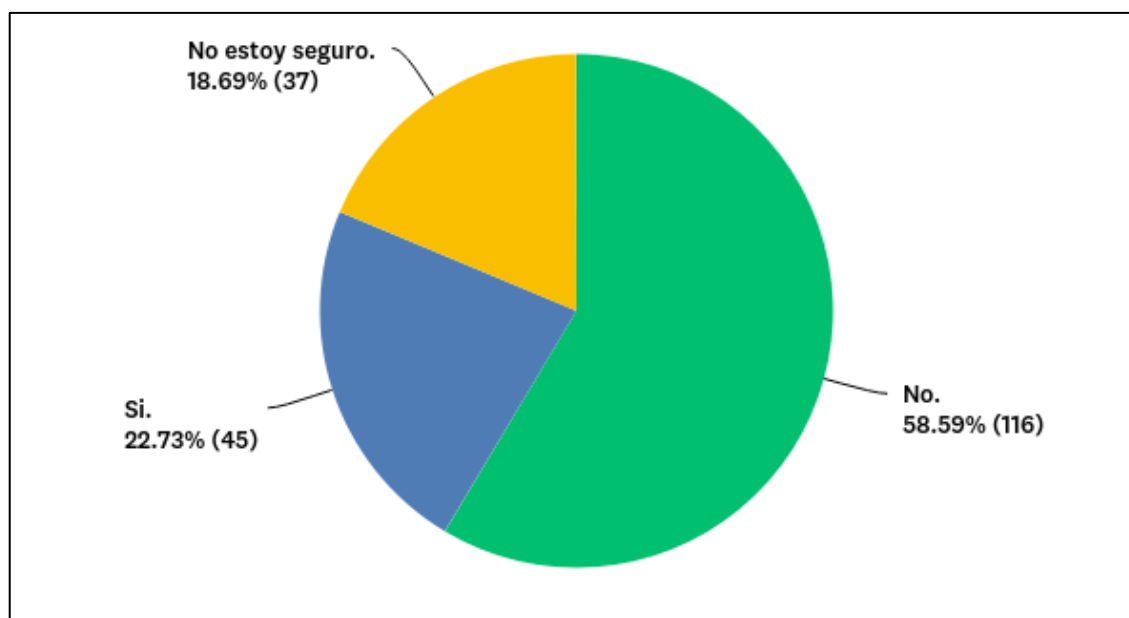
La PrEP es una estrategia relativamente nueva, enfocada en reducir el riesgo de infección por VIH; sin embargo, a pesar de su rápida expansión, aún quedan preguntas sobre la probabilidad de su uso y el nivel de conocimiento que presenta la sociedad sobre la misma. Dentro de los objetivos de este estudio se tenía conocer el grado de aceptabilidad y conocimiento de la PrEP a nivel de Costa Rica; para ello se evaluó el interés en el uso de PrEP en diversos escenarios dependiendo de efectos secundarios, dosis y eficacia. El análisis se llevó a cabo mediante el uso de encuestas en línea, donde participaron un total de 199 individuos, incluyendo esta cifra hombres y mujeres entre 18 a 40 años de edad, que vivían en los cantones nacionales de San José y Heredia.

En lo que respecta al grado de conocimiento de la PrEP, Thoma & Huebner (2018) realizaron en Estados Unidos un estudio entre adolescentes varones que tienen relaciones sexuales con hombres, el cual reveló que solo el 16% de los participantes de la encuesta tenían conocimiento de la PrEP, y que aquellos que informaban de conversaciones más frecuentes sobre el VIH con los padres tenían más probabilidades de conocer la PrEP. Los autores concluyen que, a pesar de la alta incidencia del VIH entre HSH en los Estados Unidos, la conciencia de la PrEP es relativamente baja en esta población. (p. 456).

De manera similar, un estudio que evaluó la concientización y la aceptabilidad de la PrEP entre hombres que tienen sexo con hombres en Escocia, Gales, Irlanda del Norte y la República de Irlanda encontró que solo un tercio (34.5%) tenía conocimiento de la PrEP; de los participantes del estudio, los hombres que se hicieron la prueba del VIH cada seis meses fueron los que demostraron tener mayor conocimiento sobre la profilaxis preexposición al VIH. Los autores mencionan que, si bien se encontraron niveles bajos de conciencia sobre la PrEP en estas naciones, más de la mitad de los participantes indicaron que estarían dispuestos a tomar una píldora diaria para prevenir la infección por VIH. (Frankis, Lorimer, Davis, Flowers, 2016, p. 279).

En relación con el grado de conocimiento a nivel de Costa Rica, los encuestados de las zonas de Heredia y San José mostraron los siguientes niveles de concientización que se muestran a continuación:

**Figura 14. Porcentaje de personas que han escuchado sobre la profilaxis pre- exposición contra el VIH en las provincias de Heredia y San José en el año 2019**



Nota: Elaboración propia.

Como se observa en los datos obtenidos mediante la encuesta realizada, más de la mitad (58,59%) de los participantes indicaron no haber escuchado anteriormente sobre la profilaxis pre-exposición al VIH, mientras que solo el 22,73% indicaron conocer la terapia, representando esto un bajo grado de conocimiento con respecto al tema. Los bajos niveles de conocimiento sobre la PrEP a nivel nacional concuerdan con los resultados obtenidos en los estudios mencionados anteriormente, los cuales incluyeron países como Estados Unidos, Escocia, Gales, Irlanda del Norte y la República de Irlanda; por ende, se podría decir que el bajo grado de conciencia sobre la PrEP no es solo un problema de los países pequeños, sino que es una limitante a nivel mundial.

A nivel nacional, el bajo grado de conocimiento sobre esta nueva estrategia preventiva contra el VIH puede atribuirse a diversos factores políticos, sociales y culturales; en primer lugar, puede mencionarse que, a nivel de país, la disponibilidad de información pública relacionada con la PrEP es relativamente poca o nula. Esto se asocia a que Costa Rica es uno de los países del

continente americano que aún no da inicio, oficialmente, a la implementación de la PrEP como estrategia de erradicación del VIH, por lo que la promoción y publicidad anticipada de la misma sería irrelevante mientras su uso no esté legalmente aprobado.

En segundo lugar, en opinión propia, a pesar de que han transcurrido más de 3 décadas desde que se descubrió el virus del VIH, esta enfermedad sigue siendo un tema de controversia en la sociedad costarricense; por ende, todo lo relacionado con tratamiento y prevención de esta epidemia sigue siendo información que se divulga únicamente en clínicas u organizaciones nacionales destinadas especialmente a tratar con pacientes VIH positivos o grupos poblacionales en alto riesgo de contagio. Las barreras que impone la sociedad han sido una de las limitantes más importantes, para lograr que las estrategias y métodos preventivos contra VIH tengan efectos positivos; a nivel nacional esto es notable en las cifras reportadas por el INEC, sobre el aumento en el número de nuevos contagios de VIH por año.

Además del grado de conocimiento existente en la sociedad, la aceptabilidad por parte de la población, donde se desee implementar la PrEP, es uno de los aspectos más relevantes para garantizar el éxito de la misma. Haire (2015) menciona que, dado que el uso efectivo de PrEP requiere una autoadministración continua de la medicación por parte de personas con alto riesgo de contraer el VIH, esta no debe ser vista únicamente como una estrategia biomédica, sino como bio-conductual o biopsicosocial, lo que significa que los factores sociales, psicológicos, culturales y estructurales, todos contribuyen al éxito o fracaso de la intervención. (p. 242).

Si bien, como se indicó anteriormente, la PrEP es una estrategia poco conocida a nivel nacional, a pesar de los factores sociales de estigma que pueda interponer la sociedad, los datos sobre el grado de aceptabilidad que se muestran a continuación, en la tabla 14, revelan que si el medicamento estuviera disponible en el país, más del 65% de los participantes estarían interesados en informarse acerca de esta nueva estrategia, así como de implementar su uso; por otra parte, cabe mencionar que sorprendentemente, además de mostrarse un elevado grado de interés por su uso, casi el 60% de los encuestados estaría dispuesto a pagar de su bolsillo el costo de acceder al tratamiento, siempre y cuando se garantice una efectividad de la terapia.

Si bien las cifras recopiladas no hacen referencia a la totalidad de la población costarricense, estas se obtuvieron de una muestra representativa de la población de los cantones

de San José y Heredia, los cuales, según los datos epidemiológicos del INEC, son las zonas con mayor tasa de incidencia de VIH en los últimos años; por ende, siguiendo las directrices de la OMS sobre la PrEP, una vez que la estrategia se aprobara a nivel nacional, estas deberían ser las regiones con prioridad de implementación. Por lo tanto, según los datos obtenidos, podría decirse que el grado de aceptabilidad que se obtendría en estas regiones sería lo suficientemente alto como para demostrar la factibilidad de que se implemente esta estrategia a nivel nacional, especialmente en las regiones que presentan mayor incidencia de VIH.

**Tabla 14. Número de personas que utilizarían y pagarían por PrEP en las provincias de San José y Heredia en el año 2019**

Opciones de respuesta	Número de personas que utilizarían PrEP	Número de personas que pagarían por acceder a la PrEP
Muy probable	134 (67,68%)	118 (59,30%)
Probable	47 (23,74%)	66 (33,17%)
Poco probable	12 (6,06%)	11 (5,53%)
Muy poco probable	5 (2,53%)	4 (2,01%)

Nota: Elaboración propia.

Por otra parte, en la encuesta realizada también se evaluó el grado de aceptación de los participantes, con base en diferentes escenarios, en los cuales se planteó la aparición de posibles efectos secundarios durante el uso del tratamiento, la toma diaria de tabletas de PrEP o bien la toma intermitente o a demanda, como se le conoce popularmente, lo cual significa la toma de una tableta antes de una relación sexual de alto riesgo, con el fin de evaluar qué tanto varía el rango de aceptabilidad cuando es necesaria una adherencia diaria, o cuando el tratamiento está ligado a efectos secundarios importantes.

Tetteh et al. (2017) mencionan que las reacciones adversas a los medicamentos utilizados para cualquier intervención son, sin duda, un problema de seguridad, independientemente de la duración del tratamiento. Un estudio cualitativo de parejas masculinas homosexuales y bisexuales serodiscordantes evaluó las preocupaciones sobre la adopción de la PrEP, y reveló que, aparte del costo y la accesibilidad de los medicamentos, las principales preocupaciones y las posibles barreras para la adopción de la PrEP eran los efectos secundarios a corto y largo plazo, o los efectos adversos debidos a la dosificación intermitente o continua, así como la temprana terminación del tratamiento. (p. 277),

En la siguiente tabla se observan las diferencias que se obtendrían en los diferentes escenarios planteados de PrEP.

**Tabla 15. Aceptabilidad de PrEP dependiendo del escenario planteado en las provincias de Heredia y San José en el año 2019**

Opciones de respuesta	Número de personas que tomarían PrEP diaria	Número de personas que tomarían PrEP a demanda	Número de personas que tomarían PrEP aún en presencia de efectos adversos
Muy probable	72 (36,36%)	136 (69,04%)	28 (14,21%)
Probable	71 (35,86%)	38 (19,29%)	65 (32,99%)
Poco probable	39 (19,70%)	18 (9,14%)	78 (39,59%)
Muy poco probable	16 (8,08%)	5 (2,54%)	26 (13,20%)

Nota: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla anterior, el grado de aceptabilidad de la PrEP varía significativamente dependiendo del escenario que se les plantee a los participantes. Según los datos obtenidos, y en concordancia con lo mencionado en el estudio anterior, se observa que una de las mayores preocupaciones que rodea a los potenciales usuarios de la PrEP es la aparición de

efectos secundarios, lo cual se refleja en la encuesta con una caída importante en el probable uso de la terapia, cuando esta se asoció con efectos secundarios como mareos, diarrea, vómitos, dolores de cabeza, erupción cutánea, gases o decoloración de la piel. Este dato refleja la importancia de que antes de acceder al uso del tratamiento, los candidatos potenciales de la PrEP sean informados, de manera sencilla y clara, acerca de los efectos indeseados a los que podrían enfrentarse una vez iniciada la terapia, así como la posible duración de los mismos.

En relación con la seguridad de la PrEP, Tetteh et al. (2017) mencionan que, de acuerdo con los últimos estudios clínicos, los medicamentos actualmente estudiados para la PrEP (TDF y FTC) son eficaces, y parecen tener un buen perfil de seguridad dentro de un período promedio de 3 años. Los principales efectos adversos observados con la PrEP están relacionados con el tracto gastrointestinal, y se clasifican de muy baja gravedad; dentro de estas se mencionan náuseas leves a moderadas, vómitos y diarrea. Dentro de los efectos adversos de mayor impacto se encuentra la toxicidad renal, hepática y ósea, pero son transitorias y no progresivas, y se resuelven rápidamente después de la interrupción del TDF. En general, los autores concluyen que los perfiles de riesgo-beneficio de los productos utilizados para PrEP son favorables. (p. 278).

Cabe señalar que, como se menciona en el estudio anterior, la PrEP está catalogada como una terapia que posee un perfil de bajo riesgo en cuanto a efectos adversos; sin embargo, como se observó en los resultados anteriores, el grado de conocimiento acerca de la PrEP era muy bajo, como para que los participantes de la encuesta conocieran este dato, acerca de la seguridad de la terapia, por lo que se podría decir que la falta de información que posee la comunidad pudo haber influenciado en las respuestas, y es notable que el bajo grado de conocimiento juega un papel importante en el grado de aceptabilidad. Por ende, como se mencionó anteriormente, previo a prescribir PrEP, todo paciente debe ser educado e informado acerca de los posibles efectos colaterales de la terapia, respetando así el derecho de libertad que tiene la sociedad para elegir la aceptación o no de iniciar un determinado tratamiento.

En lo que respecta al rango de administración, los datos recopilados muestran que un 36,36% muy probablemente utilizaría PrEP diariamente, mientras que un 69,04% se inclina por el uso de PrEP a demanda, lo que indica tomar una tableta de medicamento previo a mantener algún tipo de relación sexual de alto riesgo. En el ámbito de la Farmacia, es de esperar que la población se sienta más atraída por los medicamentos que no requieren de tomas continuas y,

como se observa, el caso de la PrEP no sería la excepción, lo cual podría generar repercusiones en caso de que los usuarios no sigan las pautas médicas establecidas, y tomen el tratamiento según criterio propio.

Cabe mencionar que existe evidencia que demuestra la eficacia de PrEP a demanda; un ejemplo de ello es el estudio IPERGAY, el cual fue el primer ensayo clínico en demostrar una disminución en el riesgo de contagio del 86%, cuando se utilizó la terapia de forma intermitente; sin embargo, para lograrse este nivel de efectividad, los usuarios debieron cumplir con pautas posológicas sumamente estrictas antes de mantener un contacto sexual de alto riesgo, las cuales fueron establecidas por los proveedores de salud, así como también debieron cumplir una serie de medidas farmacológicas, que incluían diversos intervalos de dosificación de PrEP, dependiendo de cada escenario o número de contactos de riesgo, que presentara cada individuo en un solo día; en esos casos especiales, la PrEP prácticamente dejaba de ser a demanda, y pasaba a ser diaria por una cantidad de días específicos. (Molina et al., 2015, p. 2237).

A pesar de que el estudio anterior muestra altos niveles de protección, las complicaciones de seguir adecuadamente las instrucciones médicas son mayores, y la probabilidad de olvidos o tomas en horarios incorrectos aumenta; en relación con ello, y debido a la baja cantidad de estudios clínicos sobre PrEP a demanda, tanto la FDA como la EMA aprobaron su implementación únicamente para uso diario. Esto representa una mejor opción para los usuarios, ya que una toma al día de un comprimido de PrEP durante todos los días, garantiza que las concentraciones de fármaco en sangre se mantendrán estables durante el tiempo que dure el tratamiento, disminuyéndose así cualquier riesgo de contagio que se pueda presentar.

Otro de los aspectos evaluados en la encuesta fue la posible disminución en el uso de preservativo que podría generar la PrEP. Con respecto a ello, Haire (2015) menciona la amenaza sustancial para la salud que representa el concepto de compensación de riesgo, basado en que, como resultado del uso de PrEP, las personas que ya están en alto riesgo de contraer VIH aumentarán sus prácticas de riesgo y, por ende, la protección ofrecida por esta estrategia no será lo suficientemente eficaz. Los estudios de modelos matemáticos han demostrado que, con una compensación de riesgo, los beneficios de salud pública podrían revertirse, y las infecciones podrían aumentar, en lugar de disminuir. El supuesto detrás de la preocupación por la

compensación de riesgo es que, en lugar de implementarse la estrategia como un complemento, las personas usarán PrEP en lugar de preservativos, lo cual resultará menos eficaz. (p. 247).

Lal et al. (2017) en su estudio “Adherencia a medicamentos, uso de preservativos e infecciones de transmisión sexual en usuarios australianos de profilaxis de preexposición”, mencionan que se observó una disminución significativa en el uso del preservativo, lo cual se produjo concomitantemente con un aumento significativo en las ITS durante los primeros 12 meses de PrEP. La incidencia (por 100 personas/año) de cualquier ITS fue de 43,2 y 119,8 en los meses 0-3 y 3-12, respectivamente. Con base en estos datos, los autores concluyen que las altas tasas de adherencia a la medicación van ligadas con una disminución en el uso del preservativo y un aumento en las ITS; sugieren que la prevención, la detección temprana y el tratamiento de las ITS es una de las principales prioridades de investigación en la era actual de VIH PrEP. (p. 1710).

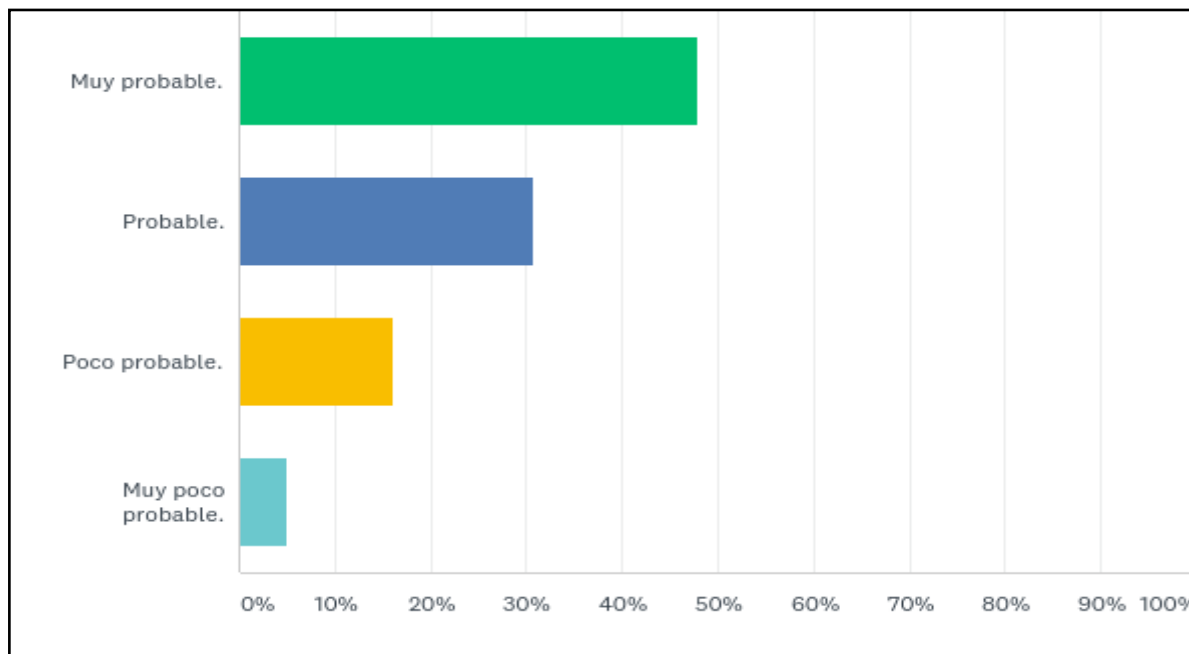
En lo que respecta a compensación de riesgo y disminución en la utilización de preservativo debido al uso de PrEP, la encuesta realizada mostró los siguientes resultados:

**Tabla 16. Número de personas que utilizarían preservativo durante el uso de PrEP en las provincias de San José y Heredia en el 2019**

Opción de respuesta	Número de personas que utilizarían preservativo durante el uso de PrEP
Muy probable	47,98%
Probable	30,81%
Poco probable	16,16%
Muy poco probable	5,05%

Nota: Elaboración propia.

**Figura 15. Número de personas que utilizarían preservativo durante el uso de PrEP en las provincias de San José y Heredia en el 2019**



Nota: Elaboración propia.

Según los datos obtenidos en la encuesta, un 47,98% de los participantes indicaron que muy probablemente mantendrían la utilización de preservativo aun cuando estuvieran tomando un medicamento que redujera sus posibilidades de contagio por VIH. A pesar de que las cifras no son del todo bajas, esto representa que más de la mitad de los encuestados disminuirían considerablemente el uso del preservativo mientras se encuentren bajo una terapia como PrEP. Los resultados obtenidos concuerdan con la información recopilada en los estudios mencionados anteriormente, que hacen referencia a una caída significativa en el uso de preservativos, situación que ocurre, principalmente, debido a que los usuarios sobrevaloran los beneficios de la PrEP y dejan de lado la importancia de protegerse contra otras ITS u otras cepas del VIH que puedan ser resistentes a TDF/FTC, situación que a largo plazo afectaría el éxito global de esta nueva estrategia preventiva contra VIH.

Actualmente a nivel mundial, la compensación de riesgo es una de las principales limitantes de la PrEP. Debido su alto grado de eficacia y seguridad, es comprensible que esta terapia vaya ligada a un aumento en las cifras de contagio de otras ITS; sin embargo, tanto los centros médicos como los proveedores de salud que tienen acceso a recomendar el uso de PrEP

tienen como responsabilidad que esta nueva estrategia contra el VIH sea introducida y conocida por la sociedad como una terapia combinada, la cual, para que sea efectiva, debe implementarse en conjunto con antiguas medidas preventivas, como lo son el uso de preservativo y prácticas sexuales seguras, con el fin de que el aumento en el número de otras ITS no sean lo suficientemente elevadas como para opacar la eficacia que brinda la PrEP, cuando es utilizada bajo las directrices establecidas por las diferentes organizaciones mundiales de la salud.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

- Se determina que, a pesar de que la PrEP ha sido aprobada a nivel intercontinental, su implementación se limita únicamente a un cierto número de países; por ende, hasta la fecha no se puede afirmar que su uso sea a nivel mundial.
- En definitiva, la implementación de la PrEP ha sido un proceso relativamente rápido; sin embargo, aún existen muchas deficiencias en lo que respecta al acceso y correcta distribución de los suministros para esta terapia.
- Se observó que un correcto manejo de los criterios de elegibilidad, para determinar los candidatos potenciales para el uso de PrEP, es uno de los principales factores que determina el éxito de esta nueva estrategia.
- El costo elevado de los medicamentos de PrEP se consideraba como un aspecto que afectaba en la adherencia a la terapia; sin embargo, con la aprobación de fármacos genéricos, esto ha ido dejando de ser una limitante.
- La aparición de resistencia a fármacos es una de las mayores preocupaciones que rodea la implementación de la PrEP; no obstante, hasta la fecha ningún estudio clínico ha demostrado que se genere un aumento significativo en el número de pacientes que generan resistencia a TDF/FTC.
- Todos los estudios clínicos analizados concuerdan en que una alta adherencia al tratamiento es el factor clave que garantiza la alta eficacia de la PrEP.
- Dentro de los aspectos sociales que afectan y limitan el uso de la PrEP, se determina que el más relevante de estos es el estigma y la discriminación que sigue rodeando a los pacientes VIH positivo, y a los grupos poblacionales con mayor incidencia de contagio.
- Las barreras que impone la sociedad siguen siendo una limitante, para lograr que toda la población sea educada e informada acerca de las nuevas estrategias preventivas que existen contra el VIH.
- Las directrices establecidas por la Organización Mundial de la Salud son pautas importantes que deben ser cumplidas a nivel mundial, para garantizar la eficacia a largo plazo de la PrEP.

- En cada país, la implementación de la PrEP es un proceso que debe llevarse a cabo de manera holística, incluyendo profesionales de diferentes áreas, con el fin de abordar todos los aspectos sociales, políticos y culturales que pudieran limitar la aprobación de la misma.
- La aceptabilidad sobre la profilaxis pre-exposición disminuye en un 48% cuando se asocia la terapia con efectos adversos y un 32% cuando se requiere una toma diaria del medicamento.
- A nivel de las provincias de Heredia y San José el porcentaje de personas que conocen sobre la existencia de una terapia farmacológica preventiva contra VIH es relativamente bajo.

### **Recomendaciones**

- Es importante impulsar la promoción de una estrategia de prevención combinada, ya que ningún enfoque preventivo que se aplique de forma individual tiene la capacidad de frenar la epidemia del VIH.
- Capacitar a los profesionales del área de la salud sobre la eficacia, seguridad, limitaciones, criterios de elegibilidad, seguimiento clínico y demás aspectos importantes que deben ser estudiados antes de recomendar el uso de PrEP.
- Educar a la población sobre las ventajas y desventajas que poseen las actuales estrategias preventivas implementadas en la lucha contra el VIH.
- Incentivar a los diferentes centros nacionales de salud para que se promuevan estrategias preventivas contra el VIH, impulsado a la comunidad a la realización de pruebas de diagnóstico, así como el constante uso de preservativo.
- Establecer directrices nacionales que regulen la venta únicamente bajo receta médica de los fármacos antirretrovirales utilizados como método PrEP.
- La realización de futuras investigaciones, que evalúen la perspectiva de los profesionales del área de salud sobre la factibilidad de la implementación de la PrEP.
- Indagar más a fondo acerca de cuáles hospitales y farmacias del país están empleando PrEP, previo a su aprobación a nivel nacional.

## Referencias

- Álvarez, R. (2017). Interpretación de las pruebas usadas para diagnosticar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Acta Médica Peruana* 2017;34(4):309-16. pp.309-314. Recopilado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v34n4/a09v34n4.pdf>
- Antela, A., García, F., Moreno, S. (2016). Recomendaciones sobre Profilaxis Preexposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. GESIDA. Recopilado [http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis\\_pre-exposicionVIH.pdf](http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf)
- Auerbach, J. & Hoppe, T. (2015). Beyond “getting drugs into bodies”: social science perspectives on pre-exposure prophylaxis for HIV. *Journal of the International AIDS Society*. pp.31-32. Recopilado de <https://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-supply-july2015.pdf>
- Baeten, J., Donnell, D., Ndase, P., Mugo, N., Campbell, J., Wangisi, J. et al. (2012) Antiretroviral Prophylaxis for HIV-1 Prevention among Heterosexual Men and Women. *The New England Journal of Medicine*. pp. 5-7. Doi:10.1056/NEJMoa1108524
- Baeten, J., Palanee, P., Brown, E., Schwartz, K. Soto, L., Govender, V. et al. (2016). Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *The New England Journal of Medicine*. pp.2122-2129. DOI: 10.1056/NEJMoa1506110
- Beltrán, J., Casabona, J., Díez, E., Ortún, V. & Reyes, J. (2016). Debate sobre la posible introducción de la profilaxis preexposición del VIH (PrEP) en España. *Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS)*. p. 2. Recopilado de <https://www.sespas.es/adminweb/uploads/docs/Posicionamiento%20SESPAS%20ProfilaxisPreExposicionVIH.PDF>
- Boza, R. (2016). Orígenes del VIH/ SIDA. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*, Vol. 6 No. IV, pp. 49-52. Recopilado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr164g.pdf>

- Boza, R. (2017). Revisión de Tema: Patogénesis del VIH/SIDA. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD, Vol. V No. 1, p. 37. Recopilado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr175a.pdf>
- Cáceres, C., Koechlin F., Goicochea, P., Sow, P., O'Reilly, K., Mayer, K. & Godfrey, P. (2015). The promises and challenges of pre-exposure prophylaxis as part of the emerging paradigm of combination HIV prevention. Journal of the International AIDS Society. p. 9. Recopilado de <https://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-supply-july2015.pdf>
- Cambiano, V., Miners, A., Dunn, D., McCormack, S., Ong, K., Gill, O., Nardone, A., Desai, M., Field, N., Hart, G., Delpech, V., Cairns, G., Rodger, A. & Phillips, A. (2018). Is Pre-Exposure Prophylaxis for HIV prevention cost-effective in men who have sex with men in the UK? A modelling and health economic evaluation. pp. 2-19. Recopilado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5988036/pdf/emss-77868.pdf>
- Carmona, A. (2002). Resistencia a los fármacos antirretrovirales. Hospital del Mar-IMAS-Barcelona. pp. 145-170. Recopilado de [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2\\_AF\\_VIH\\_2002/7\\_resistencias.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/7_resistencias.pdf)
- Castillo, D. (2016). Citoquinas: un biomarcador muy utilizado en investigación y poco en la clínica. Revista CSV junio 2016; 8 (1): 1-2, p. 1. [doi.org/10.22519/21455333.671](https://doi.org/10.22519/21455333.671)
- Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC). (2019). PrEP 001. p. 1. Recopilado de <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/prep101-consumer-info.pdf>
- Chávez, E. & Castillo, R. (2013). Revisión bibliográfica sobre VIH/sida. Multimed. 2013; 17(4). p. 4. Recopilado de [https://www.google.co.cr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwif8NWNNo\\_PgAhXPo1kKHZ7nCUgQFjAAegQIChAC&url=http%3A%2F%2Fwww.medigraphic.com%2Fpdfs%2Fmultimed%2Fmul-2013%2Fmul134r.pdf&usq=AOvVaw0Dje7c0ODBsRzqmL79GPxP](https://www.google.co.cr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwif8NWNNo_PgAhXPo1kKHZ7nCUgQFjAAegQIChAC&url=http%3A%2F%2Fwww.medigraphic.com%2Fpdfs%2Fmultimed%2Fmultimed%2Fmul-2013%2Fmul134r.pdf&usq=AOvVaw0Dje7c0ODBsRzqmL79GPxP)
- Choopanya, K., Martin, M., Pravan, S., Udomsak, S., Philip, M., Manoj, L., et al. (2013) Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand

(the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* vol 381, pp.2084-2086 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61127-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61127-7)

Codina, C., Martín, M. & Ibarra, O. (2002). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista Farmacia Hospitalaria*. p. 1494. Recopilado de [http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/sida/tomo2\\_cap21.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/sida/tomo2_cap21.pdf)

Damme, L., Corneli, A., Ahmed, K., Agot, K., Lombaard, J., Kapiga, S., Malahleha, et al. (2012). Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *The New England Journal of Medicine*. pp. 411-421. DOI: 10.1056/NEJMoa1202614

Debessa, F. (2006). El farmacéutico y la salud pública. *Revista Cubana de Farmacia* 2006; 40(1), párr. 23-31 Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v40n1/far11106.pdf>

Diz, P., Ocampo, A. & Fernández, J. (2002). Alteraciones cuantitativas y funcionales de los neutrófilos. *Medicina Oral* 2002; 7: 206-21, pp. 46-47. Recopilado de [http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv7\\_i3\\_p206.pdf](http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv7_i3_p206.pdf)

Fernández, J. & Martínez, J. (2016). Profilaxis pre exposición al VIH: ¿Un nuevo paradigma de prevención? *Farmacia Hospitalaria*. 2016;40(3): 2019-224, pp. 220-223. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v40n3/07articuloopinion02.pdf>

Fonner, V., Dalglish, Kennedy, C., Baggaley, R., O'Reilly, K., Koechlin, F., Rodolph, M., Hodges, L. & Grant, R. (2016). Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016, 30:1973-1983, pp. 1973-1981

García, J., Reding, A. & López, J. (2013). Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv. Ed. Med.* 2013;2(8):217-224, pp. 222-223. Recopilado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/iem/v2n8/v2n8a7.pdf>

Global Advocacy for HIV Prevention (AVAC). (2017). PrEP Initiations by Country Worldwide. p. 1. Recopilado de <https://www.avac.org/infographic/prep-initiations-country-worldwide>

- Grant, R., Lama, J., Anderson, P., McMahan, V., Liu, A., Vargas, L., Goicochea, P. et al. (2010). Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *The New England Journal of Medicine* Vol. 363 No. 27. pp. 2587, 2598. DOI: 10.1056/NEJMoa1011205
- Guapillo, M. (2016). Virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Universidad Veracruzana- Facultad de Ciencias Químicas. pp. 1-4. Recopilado de <https://www.uv.mx/cendhiu/files/2016/08/VIH-apunte-de-Virologia-Medica-1.pdf>
- Haire, B. (2015). Preexposure prophylaxis-related stigma: strategies to improve uptake and adherence – a narrative review. *HIV/AIDS-Research and Palliative Care* 2015:7 241-249 pp. 242-244 Doi. 10.2147/HIV.S72419
- Hernández, C., Espinosa, F., Espinosa, S., Hernández, A., Blancas, L. (2016). Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Méx* 2016 Apr-Jun;63(2):180-189. p.10 recopilado de <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/146/307>
- Hernández, J. (2002). *Revista de Inmunología*. pp. 18-19. Recopilado de <http://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/dd1102.pdf>
- Hernández, J., Martínez, F. & Vázquez, M. (2016). Transmisión sexual del VIH. Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH, p. 7. Recopilado de [http://gtt-vih.org/files/active/0/GUIA\\_transmision\\_sexual\\_web\\_2Edi.pdf](http://gtt-vih.org/files/active/0/GUIA_transmision_sexual_web_2Edi.pdf)
- InfoSIDA. (2018). Visión general de la infección por el VIH. párr. 5-6. Recopilado de <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih>
- InfoSIDA. (2019). Tratamiento para la infección por el VIH: Conceptos básicos. párr-2. Recopilado de <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/51/tratamiento-para-la-infeccion-por-el-vih--conceptos-basicos>
- Lal, L., Audsley, J., Murphy, D., Fairley, C., Stooze, M., Roth, N. et al. (2017). Medication adherence, condom use and sexually transmitted infections in Australian preexposure

- prophylaxis users. *AIDS*, 31(12), 1709–1714. Doi:10.1097/qad.0000000000001519 (p. 1710).
- Leech, A., Burgess, J., Sullivan, M., Kouhung, W., Horny, M., Drainoni, M., Christiansen, C. & Linas, B. (2018). Cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention for conception in the United States. *AIDS*. 2018 Nov. 28;32(18):2787-2798. pp. 2787-2795. Doi: 10.1097/QAD.0000000000002014
- Liu, A., Cohen, S., Follansbee, S., Cohan, D., Weber, S., Sachdev, D. & Buchbinder, S. (2014). Early Experiences Implementing Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention in San Francisco. *PLOS Medicine*. Vol. 11, pp. 2-4. Recopilado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942317/pdf/pmed.1001613.pdf>
- López, R., Gómez, Pou, L., M., Ruiz, I., Ribera, E. & Monterde. J. (2001). Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización. *Farmacia Hospitalaria (Madrid)* Vol. 25. N° 2, pp. 55-66, 200. Recopilado de <https://www.sefh.es/fh/2001/n2/2.pdf>
- Lozano, L. (2013). Prevención del vih y sida en la formación de los estudiantes de primero, segundo y tercero bachillerato de secundaria de los colegios del cantón Urdaneta de la provincia de Los Ríos período 2012-2013. (Tesis de maestría). Universidad de Guayaquil Facultad Piloto de Odontología Escuela de postgrado “Dr. José Apolo Pineda”. Guayaquil-Ecuador. Recuperado de <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/7460/1/LOZANOlider.pdf>
- Machado, J. (2013). Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes de Colombia. pp. 7-8. Recopilado de <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/401096/jema1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Markowitz, M., Frank, I., Grant, R., Mayer, K., Elion, R., Goldstein, D. et al. (2017). Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *The lancet*. pp. 2-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30068-1)

- Marrazzo, J., Ramjee, G., Richardson, B., Gómez, K., Mgodí, N., Gonasagrie, N. et al. (2015). Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *The New England Journal of Medicine*. párr. 2-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1402269
- McCormack, S., Dunn, D., Desai, M., Dolling, D., Gafos, M., Gilson, R. et al. (2016). 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*, col.387, issue 10013, pp 53-60 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00056-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2)
- McKenney, J., Chen, A., Hoover, K., Kelly, J., Dowdy, D., Sharifi, P., Sullivan, P. & Rosenberg, E. (2017). Optimal costs of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. *PLOS ONE*. pp. 7-8. Recopilado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178170>
- Ministerio de Salud (MINSAL). (2018). Innovador proyecto de prevención de VIH presenta resultados. párr. 1-3. Recopilado de <https://www.ministeriodesalud.gob.cl/index.php/noticias/noticias-2018/1313-innovador-proyecto-prevencion-de-vih>
- Miranda, O. & Nápoles, M. (2009). Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista Cubana de Medicina Militar* v. 38 n. 3-4, párr. 11-12. Recopilado de <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=etapas+del+descubrimiento+del+vih+pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
- Mitchell, K., Lépine, A., Terris, F., Torpey, K., Khamofu, H., Folayan, M. et al. (2015). Modelling the impact and cost-effectiveness of combination prevention amongst HIV serodiscordant couples in Nigeria. *AIDS* 2015, Vol. 29, No. 15, pp. 2026-2039 DOI:10.1097/QAD.0000000000000798
- Molina, J., Capitant, C., Spire, B., Pialoux, G., Cotte, L., Charreau, I., Tremblay, C. et al. (2015). On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *The New England Journal of Medicine*. p.2237. DOI: 10.1056/NEJMoa1506273

- Moreno, S., (2016). El coste del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: ¿puede optimizarse de modo razonable? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2016;34(3): 147-148, pp. 147-148.
- Morison, L. (2001). The global epidemiology of HIV/AIDS. *British Medical Bulletin*, Volume 58, Issue 1, September 2001, pp. 7-18, p.2-5. <https://doi.org/10.1093/bmb/58.1.7>
- National Institute on Drug Abuse. (2012). Drug Abuse and HIV. Research Report Series, p. 2. Recopilado de <https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/rrhiv.pdf>
- Nel, A., Niekerk, N., Kapiga, S., Bekker, L., Gama, C., Gill, K. et al. (2016). Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. *The New England Journal of Medicine*. pp. 2134-2136. DOI: 10.1056/NEJMoa1602046
- Nichols, B., Boucher, C., Van der Valk, M., Rijnders, B. & Van de Vijver, D. (2016). Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *The Lancet*. pp. 54-60. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30311-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30311-5)
- Ochoa, L. (2012). Evaluación del Efecto de Antibióticos Quinolónicos de Nueva Generación e Immunopotent CRP sobre el Sistema Inmune. (Maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, México. Recopilado de <http://eprints.uanl.mx/2632/1/1080049334.pdf>
- ONUSIDA. (2017). UNAIDS Data 2017. p. 76. Recopilado de [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf)
- ONUSIDA. (2018). Miles to Go. p. 59. Recopilado de [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/miles-to-go\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/miles-to-go_en.pdf)
- Organización Mundial de la Salud. (2006). Salud pública innovación y derechos de propiedad intelectual. Recopilado de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14153s/s14153s.pdf>

- Organización Mundial de la Salud. (2013). Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. pp.14-102. Recopilado de [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/129493/9789243505725\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/129493/9789243505725_spa.pdf?sequence=1)
- Organización Mundial de la Salud. (2015). Guideline on when to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-exposure Prophylaxis for HIV. pp.42-46 Recopilado de [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186275/9789241509565\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186275/9789241509565_eng.pdf?sequence=1)
- Organización Mundial de la Salud. (2016). Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH 2016-2021. p. 11. Recopilado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf;jsessionid=3D37379AA5B4BCF60B51EDFCC87D5B33?sequence=1>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection. p. 1. Recopilado de <https://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-implementation-tool/en/>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). VIH/SIDA. Datos y cifras. Párr. 4-7. Recopilado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Organización Panamericana de la Salud. (2012). Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud. Recopilado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/SerieRAPSANo6-2013.pdf>
- Ospina, S. (2006). Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia. Vol. 10-4, 2006. pp. 274-277. Recopilado de <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n4/v10n4a10.pdf>
- Palmisano, L. & Vella, S. (2011). A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanità* 2011, Vol. 47, No. 1: 44-48, pp. 46-47. Doi: 10.4415/aNN\_11\_01\_10

- Pavón, Mónica. (2017). Empleo del tratamiento antirretroviral en la prevención del VIH. (Tesis de licenciatura). Universidad Complutense. Madrid-España. Recopilado de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MONICA%20PAVON%20VERGES.pdf>
- PrEP in Europe (PEI). (2017). The PrEP situation in Europe. párr. 2. Recopilado de <http://www.prepineurope.org/en/who-is-the-prep-in-europe-initiative/the-prep-situation-in-europe/>
- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). (2015). Acción acelerada para la prevención combinada. pp. 3-12. Recopilado de [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2766\\_Fast-tracking\\_combination\\_prevention\\_es.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2766_Fast-tracking_combination_prevention_es.pdf)
- Ribera, E., Tuset, M., Martín, M. & Cacho, E. (2011). Características de los fármacos antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011;29(5):362-391. Doi: 10.1016/j.eimc.2011.02.004
- Rodríguez, I. (25 de octubre del 2018). Mediar antes para VIH reduce contagio en 99%. *La Nación*, p. 10A.
- Rosell, T. (2014). Evaluación de los indicadores hemoquímicos, hematológicos y marcadores de progresión en pacientes VIH/sida cubanos tratados con antirretrovirales. (Diplomado). Universidad de La Habana. Recuperado de <http://files.sld.cu/patologiaclinica/files/2015/05/tesis-de-maestria-teresa-rosell-guerra.pdf>
- Rosendo, V. (2018). Investigación de Mercados. [Versión PDF]. Recopilado de [https://books.google.com/books?id=LI9RDwAAQBAJ&pg=PA42&lpg=PA42&dq=el+objetivo+de+la+investigación+descriptiva+es+describir+cosas,+tales+como+el+mercado+p+otencial+de+un+producto,+o+las+caracter%3%ADstic+demográficas+o+principales+actividades+de+los+consumidores+de+tal+producto.”&source=bl&ots=ntNvN5Eq\\_6&sig=ACfU3U1JmDIKPVvFi7qKfdgean2dDmh8eQ&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjn-4yd3YPjAhXOVs0KHQU0AqYQ6AEwAHoECAkQAQ#v=onepage&q=el%20objetivo%20de%20la%20investigación%20descriptiva%20es%20describir%20cosas%2C%20tales%20como%20el%20mercado%20potencial%20de%20un%20producto%2C%20o%20las](https://books.google.com/books?id=LI9RDwAAQBAJ&pg=PA42&lpg=PA42&dq=el+objetivo+de+la+investigación+descriptiva+es+describir+cosas,+tales+como+el+mercado+p+otencial+de+un+producto,+o+las+caracter%3%ADstic+demográficas+o+principales+actividades+de+los+consumidores+de+tal+producto.”&source=bl&ots=ntNvN5Eq_6&sig=ACfU3U1JmDIKPVvFi7qKfdgean2dDmh8eQ&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjn-4yd3YPjAhXOVs0KHQU0AqYQ6AEwAHoECAkQAQ#v=onepage&q=el%20objetivo%20de%20la%20investigación%20descriptiva%20es%20describir%20cosas%2C%20tales%20como%20el%20mercado%20potencial%20de%20un%20producto%2C%20o%20las)

%20caracter%C3%ADsticas%20demográficas%20o%20principales%20actividades%20de%20los%20consumidores%20de%20total%20producto.”&f=false

Salas, B. (2012). Prevención y Promoción de la Salud. Manual CTO Oposiciones de Enfermería. Disponible en: [http://www.grupocto.es/web/editorial/pdf/cap\\_muestra/af\\_012\\_ope\\_bal.pdf](http://www.grupocto.es/web/editorial/pdf/cap_muestra/af_012_ope_bal.pdf)

Sánchez, M. (2013). Células NK: tolerancia y enfermedades autoinmunes. Revista de Química de la Universidad Pablo de Olavide, párr. 1. Recopilado de [https://www.upo.es/moleqla/export/sites/moleqla/documentos/Numero\\_10\\_completo.pdf](https://www.upo.es/moleqla/export/sites/moleqla/documentos/Numero_10_completo.pdf)

Sánchez, M. & López, J. (2016). Profilaxis pre exposición (PrEP): una nueva vía de controlar la transmisión. Revista Multidisciplinaria del SIDA Vol. 4. No.7, p. 66. Recopilado de <http://bibliobase.sermais.pt:8008/BiblioNET/Upload/PDF15/012183%20revista%20multidisciplinar%20de%20sida%202016%201,%20vol%204,%20n%207.pdf>

Sánchez, M., Vivancos, M. & Moreno, S. (2017). Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainties. Farmacia Hospitalaria, vol. 41 No. 5, 630-637, pp. 632-637. Recopilado de <http://www.aulamedica.es/fh/pdf/10821.pdf>

Sánchez, O. (2006). Una mirada hacia la relación entre salud pública y farmacia. Revista Médica Electrónica. vol. 39 no. 4, pp. 858-859. Recopilado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242017000400001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000400001)

Sharp, P. & Hahn, B. (2011). Origins of HIV and the AIDS Pandemic. Cold Spring Harbor Perspect Med, pp. 1-15. Doi: 10.1101/cshperspect.a006841

Sidebottom, D., Ekstrom, 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. pp. 8-9. Doi: 10.1186/s12879-018-3463-4

Skowron G., Bozzette S., Lim L., Pettinelli C., Schaumburg H., Fischel, M. et al. (1993) Alternating and intermittent regimens of zidovudine and dideoxycytidine in patients with AIDS or AIDS-related complex. Ann Intern Med 1993, p. 5. DOI: 10.7326/0003-4819-118-5-199303010-00001.

- Tang, E., Sobieszczyk, M., Shu, E., González, P., Sánchez, J. & Lama, J. (2014). Provider Attitudes Toward Oral Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention Among High-Risk Men Who Have Sex with Men in Lima, Peru. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES*. Vol. 30, No. 5, pp. 419-420. DOI: 10.1089/aid.2013.0212
- Tarinas, A., Tápanes, R. & Pérez, L. (2000). Terapia Antiviral para VIH-SIDA. *Revista Cubana Farmacia* 2000;34(3), p. 2015.
- Tetteh, R., Yankey, B., Narle, E., Lartey, M., Leufkens, H. & Dodoo, A. (2017). Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. *US National Library of Medicine*. pp. 277-278. Doi: 10.1007/s40264-017-0505-6
- The White House. (2015). Estrategia nacional contra el VIH/SIDA para los Estados Unidos. Recopilado de [https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/estrategia\\_nacional\\_contra\\_el\\_vihsida\\_2020.pdf](https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/estrategia_nacional_contra_el_vihsida_2020.pdf)
- Thigpen, M., Kebaabetswe, P., Paxton, L., Smith, D., Rose, C., Segolodi, T. et al. (2012). Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *The New England Journal of Medicine*. pp. 423-434. DOI: 10.1056/NEJMoa1110711
- Thoma, B., Huebner, D. (2018). HIV Pre-exposure Prophylaxis Engagement Among Adolescent Men Who Have Sex with Men. *Journal of acquired immune deficiency syndrome*. Vol. 79, p. 456. Doi: 10.1097/QAI.0000000000001837
- Toche, P. (2012). Visión Panorámica del Sistema Inmune. *Revista Médica Clínica Condes* 2012, 23 (4) 446-457, pp. 446-451. Recopilado de <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864012703358>
- Ugarte, J. (4 de julio del 2017). Autoridades llaman la atención ante el aumento del VIH en Costa Rica. *CrHoy*. Recopilado de <https://outlook.live.com/mail/sentitems/id/AQMkADAwATY3ZmYAZS11NGJILThkMjc tMDACLTAwCgBGAAAD6gh7Ln%2Fo80q0GMVM9MFZpwcAemJLo8s2xUOmGho A1Ktr%2By4AAAIBCQAAAHbTBLgvduVBkg%2BH9jryHPMAAYAsa24AAAA%3D/>

sxs/AQMkADAwATY3ZmYAZS1INGJILThkMjctMDACLTAwCgBGAAAD6gh7Ln%  
2Fo80q0GMVM9MFZpwcAemJLo8s2xUOmGhoA1Ktr%2By4AAAIIBCQAAAHbTBLg  
vduVBkg%2BH9jryHPMAAYAsa24AAAABEGAQANzNKPeZzIJBogfPDxOFi7g%3D

Vallari, A., Holzmayer, V., Harris, B., Yamaguchi, J., Ngansop, C., Makamche, F., Mbanya, D., Kaptue, L., Ndembi, N., Gurtler, L. et al. (2011). Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *Journal of Virology*, Vol. 85, No. 3, p. 1403. Doi: 10.1128/JVI.02005-10

Vásquez, R. (2016). Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Universidad Nacional Autónoma de México. párr. 5. Recopilado de [https://www.google.co.cr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&ved=2ahUKEwj3hoDW\\_vPgAhWk1VkKHbSgAxoQFjAGegQIAhAB&url=http%3A%2F%2Fwww.facmed.unam.mx%2Fdeptos%2Fmicrobiologia%2Fvirologia%2Fsida-vih.html&usq=AOvVaw14tkdggBm9ojBV9xuk72OA](https://www.google.co.cr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&ved=2ahUKEwj3hoDW_vPgAhWk1VkKHbSgAxoQFjAGegQIAhAB&url=http%3A%2F%2Fwww.facmed.unam.mx%2Fdeptos%2Fmicrobiologia%2Fvirologia%2Fsida-vih.html&usq=AOvVaw14tkdggBm9ojBV9xuk72OA)

Vázquez, E., Varela, D., Ramalho, D. & Carmona, D. (2017). Instrumentos para el abordaje holístico al paciente, en servicios de atención farmacéutica en Cuba: diseño y validación de contenido. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 48, no. 2, p. 63. Recopilado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956615008>

Vella, S., Schwartländer, B., Sow, S., Eholie, S. & Murphy, R. (2012). The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS* 2012, 26:1231-1241, pp. 1231-1232. DOI:10.1097/QAD.0b013e32835521a3

Vernazza, P., Graf, I., Sonnenber, U., Geif, M. & Meurer, A. (2005). Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *UNASIDA* 2011, 25: 2005-2008, pp. 2005-2007. Doi:10.1097/qad.0b013e32834a36d0

Vissers, D., Voeten, H., Nagelkerke, N., Habbema, J. & Vlas, S. (2008). The Impact of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) on HIV Epidemics in Africa and India: A Simulation Study. *PLoS One*, v.3 (5), pp. 3-4. Doi: 10.1371/journal.pone.0002077

- Wen-Wei, S. (2018). PERSPECTIVES: What are the greatest barriers to scale-up of PrEP for HIV prevention in the Asia-Pacific region. párr. 3 Recopilado de <https://www.amfar.org/perspectives-111918/>
- Worobey, M., Santiago, M.L., Keele, B.F., Ndjango, J.B., Joy, J.B., Labama, B.L., Dhed, A.B., Rambaut, A., Sharp, P.M., Shaw, G.M. et al. (2004). Origin of AIDS: Contaminated polio vaccine theory refuted. *Nature International Journal of Science* 428:820, p. 5. Doi: 10.1038/428820a
- Yiang, R., Sharma, M., Heffron, R., Celum, C., Baeten. J., Katabira, E., Bulya, N. & Barnabas, R. (2015). Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis targeted to high-risk serodiscordant couples as a bridge to sustained ART use in Kampala, Uganda. US National Library of Medicine. pp. 2-5. Doi: 10.7448/IAS.18.4.20013
- Ziyaad, O., Sibeko, S., Anderson, J., Goodier, S., Werner, L., Arney, L., Naranbhai, V., Treurnicht, F., Abrahams, M., Bandawe, G., Swanstrom, R., Karim, Q., Karim, S. & Williamson, C. (2012). CAPRISA 004 Tenofovir Microbicide Trial: No Impact of Tenofovir Gel on the HIV Transmission Bottleneck. *The Journal of Infectious Diseases* 2012; 206:35-40. pp.35-38. DOI: 10.1093/infdis/jis305 Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415934/pdf/jis305.pdf>

## Anexos

### Encuesta - Percepción sobre la profilaxis pre-exposición contra el VIH

1. ¿Cuál es su rango de edad?
2. ¿Cuál es su orientación sexual?
3. ¿Ha escuchado usted acerca de la profilaxis pre-exposición o método PrEP contra el VIH?
4. Si a nivel nacional hubiera un medicamento disponible que le evitará contraer el VIH, ¿qué tan probable es que lo tome?
5. ¿Cuál sería la probabilidad de que tomara un medicamento que lo proteja contra el VIH si causara efectos secundarios como mareos, diarrea, vómitos, dolores de cabeza, erupción cutánea, gases o decoloración de la piel?
6. ¿Qué tan probable sería que tomara un medicamento que lo proteja contra el VIH si tuviera que tomarlo todos los días para que sea efectivo?
7. ¿Qué tan probable sería que tomara una dosis única de un medicamento que lo proteja de contraer el VIH el día antes de tener relaciones sexuales sin protección?
8. ¿Qué tan probable sería que utilizara preservativo cuando tuviera relaciones sexuales si estuviera tomando un medicamento que redujera su riesgo de contraer el VIH?
9. ¿Qué tan probable sería que tomara un medicamento que lo proteja de contraer el VIH si tuviera más de cinco parejas en tres meses?
10. ¿Pagaría usted de su bolsillo por un medicamento que lo pudiera proteger contra el VIH?