

UCUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Tratamiento profiláctico preexposición para VIH-1. Eficacia, seguridad y adherencia. Revisión sistemática

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico

Modalidad: proyecto de investigación

Autores:

María Elisa Landy Verdugo

CI: 0107393233

Correo electrónico: elilandy@hotmail.com

Santiago Andrés Arias Muñoz

CI: 0106041767

Correo electrónico: santiuno@hotmail.com

Director:

Dr. José Vicente Roldán Fernández Mgt.

CI: 0301581229

Cuenca, Ecuador

04-mayo-2022

Resumen:

Antecedentes: En Ecuador, hasta el 2017, 35 544 personas viven con VIH siendo una epidemia de tipo concentrada, es por esto que una estrategia de prevención para el contagio se convierte en una prioridad de salud pública.

Metodología: Revisión sistemática cualitativa sin metaanálisis. Se realizó una búsqueda de artículos científicos publicados en bases de datos electrónicas como: PubMed, Cochrane, Epistemonikos, UpToDate, AVAC y Scopus. Los artículos seleccionados cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Resultados: Se incluyeron un total de 11 estudios clínicos, la mayoría doble ciegos aleatorizados. Estos obtuvieron una calidad de evidencia alta con bajo riesgo de sesgo. La PrEP se asoció con una disminución de infección por VIH en comparación con placebo en 6 de los 11 estudios. Se concluyó que la terapia combinada con TDF/FTC es más efectiva que la monoterapia en 2 de los 11 estudios. Cabotegravir inyectable demostró ser más efectivo que el placebo y que la terapia convencional oral en 3 de los 11 estudios. Se demostró también que la terapia oral diaria tiene mejor adherencia que aquellas que son a demanda. De los efectos adversos reportados, la mayoría fueron de categoría 1 o 2 y ninguno fue causa del abandono de la terapia.

Conclusiones: En la población de riesgo para infección por VIH, la PrEP con cabotegravir inyectable de larga duración demostró mayor eficacia que la terapia convencional con TDF/FTC. Se demostró también, que la eficacia va de la mano con la adherencia ya que los estudios con mejores reportes en adherencia obtuvieron menores tasas de seroconversión. Los efectos adversos registrados en todos los estudios en su mayoría fueron grado 1 y grado 2 según la escala DAIDS; los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales y en los que utilizaron la profilaxis inyectable, fue la molestia del sitio de inyección

Palabras claves: Profilaxis preexposición (PrEP). Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Cabotegravir. Tenofovir. Emtricitabina.

Abstract:

Background: In Ecuador, until 2017, 35,544 people live with HIV, turning it into a concentrated epidemic, which is why a prevention strategy for to avoid seroconversion becomes a public health priority.

Objective: Synthesize the scientific evidence on the efficacy, adherence, and adverse effects of pre-exposure prophylaxis for HIV in risk groups.

Methods: Qualitative systematic review without meta-analysis. We looked up for scientific articles published in indexed journals obtained from electronic databases such as: PubMed, Cochrane, Epistemonikos, UpToDate, AVAC and Scopus. The selected articles met the established inclusion and exclusion criteria.

Results: A total of 11 trials were included, most of them double-blind, randomized. These trials obtained a high quality of evidence with low risk of bias. PrEP was associated with a decrease in HIV infection compared to placebo in 6 of 11 studies. Combination therapy with TDF/FTC was concluded to be more effective than monotherapy in 2 of 11 studies. Injectable cabotegravir was shown to be more effective than placebo and conventional oral therapy in 3 of 11 studies. It was also shown that daily oral therapy has better adherence than those that are on demand. Most of the adverse effects reported were category 1 or 2 and none were cause of discontinuation of therapy.

Conclusions: In the population at risk for HIV infection, PrEP with long-acting injectable cabotegravir demonstrated greater efficacy than conventional therapy with TDF/FTC. It was also shown that efficacy goes hand in hand with adherence, since studies with better adherence reports lower seroconversion rates. The adverse effects recorded in all the studies were mostly grade 1 and grade 2 according to the DAIDS scale; the most frequent adverse events were gastrointestinal and in those who used injectable prophylaxis, it was discomfort at the injection site.

Keywords: Profilaxis preexposición (PrEP). Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Cabotegravir. Tenofovir. Emtricitabina.

Índice

CAPÍTULO I	15
1.1 Introducción	15
1.2 Planteamiento del problema	16
1.3 Justificación	18
CAPÍTULO II	20
2. Fundamento teórico	20
CAPÍTULO III	43
3.Objetivos	43
3.1 Objetivo general	43
3.2 Objetivos específicos	43
CAPÍTULO IV	44
4. Diseño metodológico	44
4.1 Tipo de estudio	44
4.2 Área de estudio	44
4.3 Universo y muestra	44
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	44
4.5 Variables:	45
4.6 Métodos técnicas e instrumentos	46
Autores: María Elisa Landy Verdugo, Santiago Andrés Arias Muñoz	47
4.6.2.3 Extracción de datos de los artículos y estudios seleccionados	47
4.6.3 Instrumento	48
4.7 Procedimientos	48
4.7.3 Supervisión	48
4.8 Plan de tabulación y análisis	48
4.9 Aspectos éticos	48
4.10 Recursos	49
4.10.1 Recursos humanos	49
CAPITULO V	50
5.Resultados	50
CAPÍTULO VI	75
6.1 Análisis y discusión	75
6.2 Limitaciones	77
6.3 Implicaciones	77
CAPÍTULO VII	79
7. Conclusión	79
CAPÍTULO VIII	81

8. Recomendaciones	81
Bibliografía	82
Anexo 1	92
Anexo 2	95
Anexo 3	96
Anexo 4	97

INDICE DE ILUSTRACIONES:

ILUSTRACIÓN 1: DIAGRAMA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULO Y ESTUDIOS_____50

ILUSTRACIÓN 2: DIAGRAMA DE FLUJO DE BÚSQUEDA_____51

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 COSTO DE TRATAMIENTO DE PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN PARA VIH CON CABOTEGRAVIR 2021-2022	41
TABLA 2 ECUACIONES DE BÚSQUEDA UTILIZADAS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA. CUENCA 2022	46
TABLA 3: RESULTADOS DE EFICACIA, SEGURIDAD Y ADHERENCIA DE ESTUDIOS SELECCIONADOS SOBRE PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN PARA VIH EN GRUPOS DE RIESGO. 2010-2021	53
TABLA 4: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS UTILIZADOS EN ESTE TRABAJO CON LA ESCALA GRADE PROGDT	59
TABLA 5: TABLA DE RESULTADOS DE LA COLABORACIÓN COCHRANE PARA EVALUAR EL RIEGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS UTILIZADOS EN ESTE TRABAJO	64
TABLA 6: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES. CUENCA 2022	92
TABLA 7: TABLA DE PRESUPUESTO PARA LA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE: PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN PARA VIH: EFICACIA, SEGURIDAD Y ADHERENCIA. CUENCA 2022	96
TABLA 8: TABLA DE CRONOGRAMA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA. CUENCA 2021-2022	97

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Santiago Andrés Arias Muñoz en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Tratamiento profiláctico preexposición para VIH-1. Eficacia, seguridad y adherencia. Revisión sistemática" de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 04 de mayo de 2022



Santiago Andrés Arias Muñoz

C.I: 0106041767

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

María Elisa Landy Verdugo en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Tratamiento profiláctico preexposición para VIH-1. Eficacia, seguridad y adherencia. Revisión sistemática" de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 04 de mayo de 2022



María Elisa Landy Verdugo

C.I: 0107393233

Cláusula de Propiedad Intelectual

Santiago Andrés Arias Muñoz, autor del trabajo de titulación "Tratamiento profiláctico preexposición para VIH-1. Eficacia, seguridad y adherencia. Revisión sistemática", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 04 de mayo de 2022



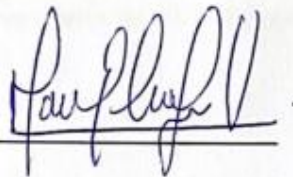
Santiago Andrés Arias Muñoz

C.I: 0106041767

Cláusula de Propiedad Intelectual

María Elisa Landy Verdugo, autora del trabajo de titulación "Tratamiento profiláctico preexposición para VIH-1. Eficacia, seguridad y adherencia. Revisión sistemática", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 04 de mayo de 2022



María Elisa Landy Verdugo

C.I: 0107393233

Agradecimiento

Agradecemos a todos quienes hicieron posible la realización de este trabajo, en primer lugar, a nuestro director, el Doctor José Rodal Fernández por su disposición, consejos y observaciones; ha sido un honor trabajar con usted.

Gracias a nuestros compañeros de noches de estudio, de estrés, de alegrías, y de metas compartidas.

Finalmente, gracias a esos docentes que supieron transmitirnos su pasión e inspirarnos a ser mejores médicos.

María Elisa y Santiago

Dedicatoria

Este trabajo de titulación va dedico para:

Mis papás, Juan y Diana, que con su amor, dedicación, paciencia y sabiduría me acompañaron en mi formación profesional, volviéndose el principal pilar en mi vida, demostrándome que para ser un buen profesional hay que se primero una buena persona.

A mi hermano, Juan José, que sin su apoyo, compañía incondicional y alegría me enseñó que en la vida no hay barreras que no se pueden cruzar, y que toda acción se hace de buen corazón.

A mis tías y tíos por estar a mi lado en cada paso que he dado, guiándome y siempre deseando lo mejor para mí.

A mis abuelos, que me enseñaron de dónde vengo y a donde tengo que ir, que me brindaron la mejor compañía y amor.

A María Paz, a mis amigos y compañeros, especialmente para mi amiga y compañera de tesis, María Elisa, que con su compañía y apoyo constante se convirtieron en otro pilar en mi formación profesional, incentivándome y dándome el apoyo necesario para cursar momentos difíciles.

Santiago

Dedicatoria

Dedico este trabajo de graduación a la escuela de Medicina de la Universidad de Cuenca, por permitirme crecer y encontrar entre sus aulas la vocación de servicio y amor por la profesión.

Gracias a mi familia, quienes son mi soporte, aliento y fortaleza. Fabián, María Eugenia, Doménica y Fabiana, ustedes son mi guía y la razón de mis éxitos.

Una mención especial a Santiago amigo y compañero de estudio y coautor de este trabajo.

María Elisa

CAPÍTULO I

1.1 Introducción

A pesar de la presencia del VIH-1 por más de 40 años en la humanidad, desde su debut en los años 80, las cifras de contagios anuales e incluso diarios siguen siendo alarmantes. De acuerdo a datos estadísticos de ONUSIDA, en el mundo existen 38 millones de personas que viven con VIH, de las cuales 81% conocía su estado y de estas, 25,4 millones tienen acceso al tratamiento. A esto se suma que hasta 2019 se produjeron alrededor de 1,7 millones de nuevas infecciones en el mundo y las muertes por enfermedades relacionadas con el SIDA rodean las 690 mil por año (1).

En Ecuador, hasta 2017, 35544 personas viven con VIH siendo una epidemia de tipo concentrada (grupos de riesgo: personas trans femeninas, hombres que tienen sexo con hombres). De igual forma, la tasa de incidencia para el 2017 es de 0,22 por cada mil habitantes y solo en 2017 se reportaron 3533 nuevos casos afectando a la población entre 20 a 49 años (2).

Muchos han sido los esfuerzos que se han llevado a cabo con el fin de reducir la tasa de contagio y muertes por VIH por parte de entidades tanto gubernamentales como no gubernamentales: ONUSIDA, Comisión Interamericana de Derechos Humanos, la Organización de los Estados Americanos, la Comisión Africana de Derechos Humanos y de los Pueblos, la Organización de la Unidad Africana, la Comisión Europea de Derechos Humanos, quienes han unido esfuerzos con el objetivo de implementar un marco de acción para la comunicación, difusión y aplicación de diversos métodos tanto de prevención como de tratamiento del VIH y su acceso universal como política pública de salud (3).

Hacia mediados de los años 90, con la introducción al mercado de la terapia antiretroviral (ART) la morbilidad por VIH ha disminuido sustancialmente y con el pasar de los años, esta terapia ha ido evolucionando tanto en presentaciones farmacéuticas, efectividad, costos, etc. (4). Esta terapia solo abarcaba una parte de todo el universo del VIH, pero ¿qué pasaba con la prevención de contagios ante conductas de riesgo?

No fue hasta 2012 en donde la Food and Drug Administration (FDA) aprobó un esquema de tratamiento profiláctico preexposición (PrEP) para pacientes en grupos de riesgo (hombres que tienen sexo con hombres, parejas heterosexuales serodiscordantes o usuarios de drogas parenterales) el cual responde a la realidad de cada paciente con lo que se logró consolidar un servicio integral en salud ya que este proporciona un beneficio colectivo. Así, la PrEP cobra un valor fundamental en la terapia de prevención de la infección y más aún en la disminución del número de contagios anuales. Sin embargo, es importante recalcar que este funciona solo como una herramienta adicional y no por sí sola (5).

1.2 Planteamiento del problema

Los esfuerzos realizados por frenar la epidemia del VIH-1, dependen de la eficacia con la que se trate a las poblaciones clave o grupos de riesgo. Así, en países como Bahamas, Barbados y Brasil, quienes fueron los primeros en proveer PrEP brindada por parte del sistema público de salud, se evidenció una reducción importante del contagio por VIH (6).

La combinación más utilizada como PrEP es: tenofovir disoproxil fumarato con emtricitabina administrada una vez al día o a demanda en grupos de riesgo, no

obstante, existen otras opciones de tratamiento como el tenofovir disoproxil fumarato por sí solo, tenofovir vaginal e incluso hoy en día hay algunos estudios con profilaxis de larga duración con cabotegravir (7).

Varios estudios se han realizado con el fin de demostrar la eficacia de la terapia de PrEP, uno de los primeros fue iPrex, publicado en 2010, el cual abrió camino para otras investigaciones que se llevaron a cabo a posterior. El estudio mencionado demostró que del total de individuos (hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres), quienes fueron aleatorizados en dos grupos, uno recibía tratamiento con emtricitabina y tenofovir (FTC/TDF) diario y el otro un placebo, tan solo 36 personas del grupo con PrEP se contagió de VIH a diferencia de 64 individuos del grupo que recibía el placebo, reduciendo en 44% la tasa de infección (8).

El estudio Partners (4757 parejas heterosexuales serodiscordantes) que a diferencia de iPrex, aleatorizó a los individuos en tres grupos: el primero utilizaba TDF diario solo; el segundo, FTC/TDF diario y el tercero un placebo, demostrando una protección de 67% del primero grupo y de 75% del segundo grupo en comparación al tercer grupo (grupo placebo) (8).

Por otro lado, el estudio HPTN 067/ ADAPT (Alternative Dosing to Augment PrEP Pill-Taking) buscó comparar pautas de PrEP mediante el diseño de un tratamiento intermitente, un tratamiento diario y uno a demanda (después de un contacto sexual), consiguiendo una reducción significativa en las infecciones y mejor adherencia en la pauta diaria (8).

Sin embargo, en el estudio HPTN 083 en donde participaron 4 570 individuos, buscó comparar la dosis diaria de tenofovir con emtricitabina con una dosis

bimensual de cabotegravir inyectable. Del total de participantes, 50 resultaron infectados y de estos, 12 pertenecían al grupo tratado con cabotegravir mientras que los 38 restantes, al grupo tratado con FTC/TDF, demostrando que la PrEP de larga duración inyectable puede ser mucho más eficaz que el tratamiento oral diario (9).

Después de 10 años de iniciado el primer estudio de la PrEP aún no se ha podido concluir qué tratamiento muestra una seguridad, eficacia, y adherencia óptima ya que, con el desarrollo de nuevos fármacos, pautas de tratamiento distintas, y nuevas formas de administración se deja una puerta abierta en el campo de la investigación para llegar así a un esquema que responda a las necesidades de los grupos de riesgo.

En las personas que pertenecen a grupos de riesgo para el contagio por VIH: hombres que tienen sexo con hombres, parejas heterosexuales serodiscordantes o usuarios de drogas parenterales, ¿qué profilaxis preexposición: tenofovir y emtricitabina oral, tenofovir disoproxil fumarato por sí solo oral o vaginal o profilaxis de larga duración con cabotegravir inyectable, presenta mejor eficacia, seguridad y adherencia?

1.3 Justificación

La PrEP es uno de los avances más novedosos en la lucha contra el VIH-SIDA, aplicada y aceptada en más de 30 países en todo el mundo, cuyo objetivo principal es el de ayudar a conseguir la meta mundial de que menos de 500000 personas se contagien por esta patología al año (10). En Latinoamérica, siguen siendo pocos los países que desarrollan programas nacionales solventes de

tratamiento profiláctico, lo cual constituye nuevos retos a la hora de planificar, gestionar y financiar los programas combinados de prevención (11).

Esta investigación, busca contribuir a conocer qué plan de PrEP es más óptimo, con mejor eficacia, seguridad y adherencia de acuerdo a información publicada estudios científicos. El resultado busca apoyar la implementación, por parte del personal médico, de un mejor modelo de prevención farmacológica para grupos de riesgo (hombres que tienen sexo con hombres, parejas heterosexuales serodiscordantes o usuarios de drogas parenterales), que se adapte a las condiciones del paciente y de su entorno para la obtención de mejores resultados en prevención.

Este trabajo contribuye a las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública, 2013-2017 en el Área 2 VIH/Tuberculosis, línea VIH/SIDA, sublínea medidas de prevención, constará en el repositorio de la Universidad de Cuenca y se buscará su publicación en una revista para su mayor alcance y difusión.

CAPÍTULO II

2. Fundamento teórico

2.1 Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El virus de la inmunodeficiencia humana es un virus Retroviridae de la familia lentivirus, es un RNA virus cuya característica esencial es la transcripción inversa de su RNA genómico a DNA gracias a la actividad de la transcriptasa inversa. El VIH se transmite principalmente por contacto sexual, con sangre y hemoderivados, de la madre al hijo durante el parto, a través de la leche materna y de manera parenteral, ya sea por transfusión sanguínea o drogas (12).

Una vez que este virus ingresa al organismo realiza un sinnúmero de interacciones con las células que tienen receptores CD4 en su superficie como: linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas (12). La infección por VIH se clasifica en una etapa aguda (infección primaria y diseminación del virus a órganos linfoides), una de latencia clínica y una crónica (mayor expresión del VIH, aparición de la enfermedad clínica y muerte).

La fase aguda inicia en el momento de contagio; el VIH se multiplica principalmente en el tejido linfoide por la gran presencia de linfocitos T. El cuadro agudo se presenta entre las 2 y 6 semanas después de la exposición al virus y se caracteriza por fiebre, mialgias, adenopatías, sudoración nocturna, náuseas, vómito y diarrea (5) (13).

La fase de latencia clínica (fin de la etapa aguda e inicio de la crónica) tiene una duración variable e incluso puede llegar a ser tan extensa como 10 años, esto debido a que el sistema inmunológico mantiene bajo control la infección mediante la reposición de linfocitos T CD4+ por varios años hasta que el VIH

supera las defensas naturales del cuerpo y el portador queda expuesto a enfermedades oportunistas (5,13,14).

La fase crónica se caracteriza por la multiplicación descontrolada del virus, diariamente entre mil y diez mil millones de copias, lo que lleva al enfermo a presentar la enfermedad clínicamente manifiesta: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (5,13,14).

2.2 Epidemiología

El VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA), fue aislado por primera vez a finales de 1983 y con el paso del tiempo se ha convertido en una epidemia mundial afectando a más de 38 millones de personas (14).

Si bien la infección por VIH alrededor del mundo ha experimentado un declive de 16% en su incidencia, Latinoamérica muestra un aumento de 7 % en la tasa de infecciones nuevas en los últimos 10 años, siendo los países con más aumento en sus estadísticas de infección: Chile (35%), Bolivia (22%) y Brasil (21%). Es por esto que podemos decir que Latinoamérica se enfrenta a un gran desafío en cuanto a prevención y tratamiento de esta enfermedad, partiendo por evidente brecha socioeconómica, pobreza y poco acceso a servicios de calidad en cuestión de salud (15).

En Ecuador el MSP reportó que hay 37748 casos con VIH y 11 793 casos SIDA desde 1984 hasta 2016. La mayor concentración de casos se encuentra en la región Costa (74,1%) seguida de la región Sierra (20,3%). En nuestro país la prevalencia de VIH se da de manera prioritaria en poblaciones vulnerables: 11%

de los hombres que tienen sexo con hombres y 3,2% de las trabajadoras sexuales son VIH positivos (2).

2.3 Profilaxis preexposición

El fundamento de la PrEP se basa en la administración de antirretrovirales antes de una relación sexual de riesgo (8). En países en vías de desarrollo, que muestran alto índice de nuevos contagios por VIH, es importante la implementación de estrategias combinadas, principalmente, el uso del preservativo acompañado de un tratamiento farmacológico óptimo, convirtiéndose así, en un pilar fundamental dentro de la prevención (5).

En 2015 la OMS recomienda la PrEP como una opción complementaria en aquellos pacientes con riesgo elevado de infección por VIH como parte de la planificación de la estrategia de prevención de esta enfermedad, aunque esta estrategia sigue siendo infrutilizada debido a la poca información, efectos secundarios y problemas con la adherencia además de costos y el estigma que rodea a esta enfermedad (16,17).

En 2012 la FDA aprobó como PrEP a la terapia con emtricitabina con tenofovir disoproxil fumarato oral y tenofovir disoproxil fumarato oral solo, sin embargo existen estudios que hablan sobre otros métodos efectivos de PrEP como: cabotegravir oral e inyectable y tenofovir vaginal (7).

2.3.1 Tenofovir Disoproxil Fumarato más Emtricitabina

El tenofovir disoproxil fumarato es un antiviral inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos con actividad sobre todo contra los retrovirus como el VIH-1, VIH-2 y hepadnavirus. Una vez que el tenofovir disoproxil fumarato es absorbido, se convierte en tenofovir que será metabolizado intracelularmente

hasta convertirse en un anabolito activo, tenofovir difosfato, el mismo que actúa como un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1 (18).

La vida media aproximada de este fármaco en la sangre es de aproximadamente 17 horas mientras que dentro de la célula es de más de 60 horas. Esta propiedad es de vital importancia ya que a diferencia de otros análogos nucleótidos que poseen una vida media más baja, le permite a este fármaco, una dosificación diaria y no varias veces al día. Otra ventaja importante es que este medicamento no actúa como sustrato inductor o inhibidor de la citocromo P450 por lo que las interacciones medicamentosas son mínimas aunque en pacientes con daño renal significativo se necesita un ajuste de dosis ya que la vía de eliminación del fármaco es principalmente renal. Este fármaco fue aprobado en 2001 por la FDA para la PrEP de VIH (18,19).

El primer estudio en el cual se investigó el Tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina se publicó en el año 2010 con el nombre de iPrex (Preexposure Prophylaxis Initiative Trial) el cual fue un estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego, llevado a cabo en varios países, entre ellos: Ecuador, Brasil, Perú, Tailandia, Sudáfrica, y Estados Unidos. Los participantes fueron en total 2499 (hombres y mujeres transgénero que tenían relaciones sexuales con hombres) de los cuales se excluyeron a 58 ya que se encontraban infectados con VIH al momento del inicio del estudio. A 1224 se les administró TDF/FTC y a 1217 se les administró un placebo. Los resultados reportados para este estudio demostraron que de las 100 infecciones reportadas, 36 fueron del grupo al que se le administró el tratamiento y 64 en el grupo placebo, asociándose así una reducción de infección de 44% (95% CI, 15-63) (20).

Todos los participantes fueron monitorizados cada 4 semanas llevándose a cabo: entrevistas, test de VIH, orientación a cerca del riesgo-beneficio de la terapia y a cerca de la adherencia a la mediación, conteo entrega de las píldoras y condones. Con estos datos, se pudo llegar a la conclusión que cuando la adherencia reportada por los participantes fue >50% la reducción de la infección por VIH fue de 50% (95% CI, 18-70) y si reportaban una adherencia de >90% (95% CI, 41-88) la reducción alcanzó incluso en 73%, demostrando así que la adherencia cumple un papel importante dentro de la eficacia del tratamiento (20).

Otros estudios que utilizaron la misma terapia fue el estudio Partners PrEP Trial publicado en el año 2013 el mismo que es un estudio en fase 3, aleatorizado, doble ciego, placebo-control (TDF/FTC o TDF solo), llevado a cabo en Uganda y Kenia. El total de participantes fueron 4758, conformados por parejas heterosexuales serodiscordantes en donde en 48% de estas el miembro infectado fue hombre. En mujeres la eficacia reportada del tratamiento con TDF solo fue de 71% (95%IC 44-81) mientras que en hombres la eficacia con TDF fue de 63% (95% IC 44-81). La eficacia del tratamiento combinado (FTC/TDF) para mujeres fue de 75% (95% 55-87) y para hombres fue de 84% (95% IC 55-87) (20).

El estudio PROUD fue un estudio aleatorizado, abierto llevado a cabo en Inglaterra para hombres que tienen sexo con hombres que contó con la participación de 500 personas en donde 275 fueron aleatorizado para recibir un tratamiento oral con TDF/FTC y 269 fueron aplazados para iniciar con esa terapia luego de un año. La eficacia publicada en el estudio fue de 86% (90% CI: 64-96) (20).

El estudio IPERGAY open-label extension (ole) study fue un estudio aleatorizado ciego que compara una dosis de FTC/TDF a demanda versus placebo. El régimen a demanda consistió en: tomar una doble dosis de TDF/FTC entre 2 a 24 horas antes de la relación sexual seguida por un tercer comprimido 24 horas después de los dos primeros y un cuarto comprimido después de 48 horas después de los 2 primeros comprimidos. Los resultados mostraron una eficacia de 86% (95% CI: 40-98) (20,21).

2.3.2 Tenofovir Disoproxil Fumarato

El US MSM Safety Trial fue un estudio en fase 2 aleatorizado, doble ciego, placebo-control que contó con la participación de 679 participantes, de los cuales se excluyeron a 279 participantes, siendo 400 los participantes aleatoriamente divididos en 4 grupos, dos grupos a los que se les iba a administrar TDF, uno de ellos de manera inmediata y el otro con un retraso de 9 meses y otros dos grupos a los que se les administró un placebo, de igual manera, uno inmediato y el otro retrasado (20,22).

En este estudio ningún participante del grupo TDF inmediato presentó una seroconversión, por el contrario, en el grupo placebo se presentaron tres seroconversiones y 4 en el grupo de TDF retardado que aún no iniciaba con el tratamiento (20,22).

Otro estudio que intentó evaluar la eficacia de TDF fue: VOICE el cual fue un estudio aleatorizado, control-placebo que evaluó el tratamiento con TDF solo, TDF-FTC o TDF vaginal en pacientes femeninas en Sudáfrica, Uganda y Zimbawe. Este contó con un total de 5029 participantes repartidos en 5 grupos (un grupo para PrEP con TDF oral solo, otro con TDF-FTC oral, otro con TDF gel

vaginal, otro con placebo oral y otro con placebo gel) del total de participantes se produjeron 312 seroconversiones: 52 en el grupo TDF oral con una efectividad de -49% (Hazard ratio para infección, 1,49; 95% [CI], 0,97 a 2,29), 61 en el grupo TDF-FTC con una efectividad de -4-4% (Hazard ratio, 1,04; 95% CI, 0,73 a 1,49), 61 en el grupo TDF vaginal con una efectividad de 14,5% (Hazard ratio, 0,85; 95% CI, 0,61 a 1,21), 60 en el grupo placebo oral y 70 en el grupo placebo gel (23).

2.3.4 Cabotegravir

El desarrollo de los fármacos de larga duración ha marcado un precedente importante en el manejo de condiciones médicas comunes, por ejemplo, el desarrollo de antipsicóticos o anticonceptivos de liberación retardada ha permitido una toma mucho más cómoda de estos fármacos, generando una mayor adherencia al paciente y una mejor calidad de vida (24).

Un punto clave para la eficacia de la PrEP contra VIH es la adherencia al tratamiento que en muchos casos se torna difícil para el paciente, ya que necesita un régimen diario de una a dos píldoras las mismas que se acompañan de varios efectos adversos e incómodas tomas, sin embargo, la posibilidad de tener un régimen de larga duración, con una pauta de administración cada 8 a 12 semanas con menores efectos adversos, se convierte en un tratamiento profiláctico muy prometedor para esta enfermedad. En la actualidad existen solo 2 antivirales de larga duración que han sido aprobados, mientras que otros 15 se encuentran aún en fase de estudio (25).

Uno de ellos es Cabotegravir, un inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa de segunda generación, que puede estar como tableta de liberación

inmediata o como una suspensión para inyección intramuscular, este, en varios ensayos clínicos como el HPTN 077 o en el estudio LATTE2 ha demostrado una eficacia significativa tanto como profilaxis y/o tratamiento (25).

Este fármaco en su forma inyectable de larga duración se lo elabora en base a nano cristales molidos de cabotegravir suspendidos en manitol y su absorción está determinada por la disolución de las partículas de cabotegravir en el líquido intersticial. Su excreción es principalmente por las heces (58%) sin ningún cambio, mientras que luego de su metabolismo por la UGT renal (uridin difosfato glucuronosiltransferasa), se excreta por la orina (26,8%). El fármaco no interfiere en la vía de la citocromo P450 o de la UGT por ende las interacciones medicamentosas registradas son mínimas o nulas (26).

Después de todos los estudios realizados para el esquema de PrEP con TDF/FTC, se llegó a la conclusión que el resultado de esta terapia va de la mano con el nivel de adherencia de los pacientes, ya que las personas infectadas presentaban niveles sanguíneos de estos fármacos muy bajos. Es así como se ha empezado la investigación de una terapia de larga duración con Cabotegravir con un esquema oral e intramuscular (27).

Cabotegravir es un inhibidor de transferencia de la integrasa que actualmente se encuentra en investigación obteniendo resultados muy alentadores como PrEP. La peculiaridad de esta modalidad de tratamiento es que el fármaco en cuestión posee una vida media prolongada permitiendo su dosificación hasta cada ocho semanas, se lo puede administrar de manera oral o intra muscular (28).

El estudio HPTN 084 es un estudio en fase 3 doble ciego que compara Cabotegravir intramuscular de larga duración en comparación con la terapia

convencional TDF-FTC. De un total de 3223 participantes mujeres, se produjeron un total de 38 infecciones, 4 infecciones en el grupo de Cabotegravir IM, con una tasa de incidencia de 0,21% y 34 infecciones en el grupo TDF-FTC con una tasa de incidencia del 1,79% (29,30).

2.4 Estudios revisados

2.4.1 IPrEX

Iprex fue un estudio multinacional que buscó evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis preexposición con FTC/TDF comparada con un placebo. El protocolo fue elaborado bajo directrices de UNAIDS con la colaboración del Instituto Nacional de la División del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (DAIDS) y fue aprobado por instituciones gubernamentales de los países en donde se llevó a cabo: Perú, Ecuador, Sudáfrica, Brasil, Tailandia y Estados Unidos (31).

La población de estudio fueron hombres mayores de 18 años, seronegativos, y con alto riesgo de infección para VIH. Luego de asignados los grupos de estudio, cada paciente tuvo una visita mensual para el conteo de píldoras, consejería sobre adherencia al tratamiento y test de anticuerpos para VIH, además, cada 24 semanas se realizaron exámenes para diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual. Los pacientes que dieron positivos en el test rápido para VIH, se les realizó una nueva prueba con técnica de Western Blot y en caso de detectar seroconversión, se realizó un test de ARN viral para identificar el genotipo y el fenotipo viral; a estos pacientes se les realizó medición del nivel de los fármacos en sangre y se los comparó con pacientes que recibieron el esquema de profilaxis con TDF/FTC (31).

Un total de 100 seroconversiones fueron registradas durante el estudio, 36 en el grupo que recibía TDF/FTC y 64 en el grupo placebo, demostrando una reducción de la incidencia de 44% (31).

La elevación de la creatinina fue el efecto adverso que más se reportó, 10 sujetos discontinuaron la medicación por 4 semanas hasta la normalización de los niveles de creatinina y retomaron el estudio sin presentar nuevamente este evento (31).

2.4.2 IPERGAY

En este estudio se reclutó a pacientes VIH negativos, mayores de 18 años, hombres o mujeres transgénero quienes mantuvieron o mantenían relaciones sexuales anales sin protección con al menos dos parejas en los últimos 6 meses. Los participantes fueron monitoreados por alrededor de 9,3 meses (32).

La variable principal de este estudio fue el diagnóstico de una infección por VIH-1 definida como la presencia de anticuerpos de VIH o el antígeno p24 en el suero de cualquier paciente, detectado por el método de ELISA de cuarta generación o por PCR. A aquellos pacientes que tuvieron una seroconversión se les realizó pruebas para detectar mutaciones que predisponían a la resistencia de los fármacos en las posiciones 184, 65 y 70 de los genes de la transcriptasa inversa como causa de dicha infección (32).

La adherencia a este tratamiento se midió mediante el conteo de píldoras que los participantes devolvían en cada visita, además, se midieron los niveles de los fármacos en sangre y también se realizó varias entrevistas estructuradas en una computadora en cada visita, con esto, los investigadores clasificaron en 4 categorías a los participantes: uso correcto de la profilaxis pre exposición (al

menos 1 píldora al menos 24 horas antes y después de una relación sexual), sin uso de profilaxis pre exposición (ninguna pastilla administrada entre las 48 horas antes y después de una relación sexual) y uso subóptimo de la profilaxis pre exposición (otro uso). Es así como se evidenció que el 43% de los participantes tuvieron un uso correcto del tratamiento, 29% lo hizo de manera subóptima y un 28% tuvo otro uso (32).

Así mismo, los efectos adversos del tratamiento fueron registrados en cada visita. La valoración de la toxicidad se realizó mediante la escala de severidad de efectos adversos (DAIDS) ¹. Náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal fueron los efectos más prevalentes, la elevación de la creatinina fue registrada en 18% (35 participantes) en el grupo TDF-FTC y 10% en el grupo placebo, siendo grado 1 en ambos casos (32).

Durante el estudio se registraron 16 seroconversiones, 2 en el grupo TDF- FTC (mostrando una incidencia de 0.91 por cada 100 personas) y 14 en el grupo placebo (con una incidencia de 6,6 por cada 100 personas) demostrando así una reducción de 86% en la infección por VIH en el grupo que recibió el tratamiento profiláctico. Un dato importante a tener en cuenta es que los 2 participantes infectados, en sus visitas de control, devolvieron 58 de las 60 píldoras que se les entregó demostrando no adherencia a esta terapia (32).

2.4.3 Estudio PARTNERS PREP

Este fue un estudio doble ciego aleatorizado de 3 ramas sobre profilaxis pre exposición entre parejas heterosexuales serodiscordantes en Kenia y Uganda. La pareja seronegativa fue asignada a uno de tres grupos con diferente esquema

¹ Ver anexo 2

de tratamiento: tenofovir oral diario, tenofovir más emtricitabina oral diario y placebo. Este ensayo tuvo una duración de 36 meses (33).

Todos los participantes asistieron mensualmente a revisiones en donde se realizaban tests de anticuerpos para VIH-1, se entregaba la medicación para 30 días y se recolectaba la que no habían usado en el mes pasado, así también, recibieron asesoría y educación sexual. A las participantes femeninas también se les realizó test de embarazo mensuales y a todas las parejas se les realizó conteo de CD4 cada 6 meses (33).

El análisis inicial del estudio se lo hizo mediante “intención por tratar” en donde se excluyó a aquellos participantes detectados como VIH positivos por PCR al momento del reclutamiento. El estudio y su base de datos fue revisada cada 6 meses por una entidad independiente de los investigadores (Data and Safety Monitoring Board DSMB). En marzo de 2011, la DSMB concluyó que en los grupos expuestos a los fármacos de profilaxis pre exposición existía una fuerte tendencia a la protección de la infección por lo que se decidió revisar los datos para una siguiente reunión llevada a cabo en julio de 2011 en donde se acordó que los resultados sean reportados y que el grupo placebo sea discontinuado (33).

De las 7856 parejas serodiscordantes identificadas, 4747 ingresaron al estudio por cumplir los criterios de inclusión, 1584 fueron aleatoriamente asignados en el grupo que recibió TDF, 1579 en el que recibió la combinación TDF/FTC y 1584 pertenecieron al grupo placebo (34).

La mediación la recibieron 96% de los participantes, los que no lo recibieron en su mayoría fue debido a embarazo comprobado (incidencia de 11.9, 8.8 y 10.0

por cada 100 mujeres en el grupo TDF, TDF/FTC y placebo respectivamente). La interrupción de la toma de la medicación por efectos adversos ocurrió en menos de 1% del estudio (0.6% TDF, 0.7% FTC/TDF, 0.6% placebo) (34).

La determinación de la adherencia al tratamiento consistió en el conteo de píldoras devueltas en las visitas mensuales de los participantes, obteniendo que en promedio, 97% de las tabletas de cada contenedor fueron administradas. Así también, se realizaron tomas de muestras sanguíneas con el fin de identificar niveles detectables o indetectables del fármaco en sangre, es así como un nivel detectable de tenofovir ejercía una protección de más de 85% contra VIH-1 (33).

En total, fueron 96 individuos los infectados por VIH, de los cuales 14 se infectaron antes del inicio de la terapia (5 TDF, 3 FTC/TDF, 6 placebo), 17 pertenecían al grupo TDF, 13 al grupo FDF/FTC y 52 al grupo placebo, demostrando así 67% de reducción de la infección por VIH asociada al uso de TDF (95% IC 44–81%, $p < 0.001$) y 75% asociada a TDF/FTC (95% IC 55–87%, $p < 0.001$). Sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa entre la protección brindada por el TDF versus el TDF/FTC (34).

En las muestras tomadas de los individuos infectados, se realizó la ampliación del ARN viral (VIH-1) en busca de resistencias farmacológicas, identificando dos mutaciones que provocaban dicho efecto, una de las mutaciones fue la del gen K65R, que lo volvía resistente al TDF y otra mutación en el gen M184 V que lo volvía resistente al FTC. Sin embargo, se recalca en el estudio que ninguno de los individuos infectados luego de la asignación aleatoria de los grupos y durante el transcurso del estudio, desarrollaron las mutaciones. De los 29 pacientes contagiados por VIH en el grupo TDF o TDF/FTC 31% tenían niveles detectables en plasma de TDF al momento de la infección (34).

Los efectos adversos que se presentaron frecuentemente en este estudio incluyeron: en el grupo TDF/FTC grado 1 o 2 de severidad; en el grupo que recibió solo TDF, 12% fue grado 1 o 2 de severidad y 3% grado 3 y 4, mientras que en el grupo placebo, 12% fueron grado 1 y 2 y 2% fue 3 y 4. Concluyendo que la medicación administrada fue muy bien tolerada en los respectivos grupos. Los síntomas más comunes incluyeron molestias gastrointestinales y fatiga. Si bien se ha visto que el TDF puede generar una caída en el filtrado glomerular, en este estudio no se registraron elevaciones clínicamente significativas en los valores de creatinina (34).

Los autores describen que en parejas serodiscordantes, el tratamiento diario con TDF o TDF/FTC, provee una protección de 67% y 75% respectivamente contra la infección por VIH – 1 (33).

2.4.4 VOICE

VOICE trató de un estudio aleatorizado placebo-control en donde se evaluó la efectividad de varios tratamientos como profilaxis pre exposición para VIH: TDF oral, TDF/FTC o Tenofovir en gel vaginal a 1% (TFV) (23).

Para el estudio se incluyeron a mujeres entre 18 y 45 años quienes mantenían relaciones sexuales vaginales, con función renal, hepática y hematológica normal. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a uno de los cinco grupos: el primero recibió 300 mg de TDF oral, el segundo placebo oral, el tercero TDF/FTC 300mg/200mg oral, el cuarto TDF 1% en gel vaginal y el quinto gel vaginal placebo (23).

Para el ingreso al programa recibieron capacitación acerca del uso de cada terapia asignada, además se les realizó pruebas para detectar infección por VIH

y otras enfermedades de transmisión sexual. Mensualmente todas las integrantes del estudio acudieron a entrevistas, se obtuvieron muestras de sangre y orina para controlar y llevar un registro de los niveles de glucosa y proteínas además de un examen ginecológico dos veces al año (23).

Los niveles de los fármacos utilizados fueron cuantificados en sangre y en secreción vaginal y los autores señalan que los niveles altos de los mismos, se asociaron a un menor riesgo de seroconversión. La adherencia se determinó mediante el conteo mensual de píldoras devueltas por frasco, demostrando así una adherencia de 86%. En este estudio hubo 312 seroconversiones, 52 ocurrieron en el grupo que usó TDF, 61 en el grupo de TDF/FTC, 61 en el grupo de TFV gel, 60 en el grupo placebo oral y 70 en el grupo placebo gel. No existió una diferencia significativa entre la tasa de seroconversión entre los grupos que recibieron los fármacos y los que recibieron el placebo (23).

En los pacientes en quienes se identificó seroconversión, dos fueron debidas a mutaciones que generaron resistencia a los fármacos recibidos. El efecto adverso que más se observó fue la elevación de la creatinina sobre todo en el grupo TDF/FTC (23).

2.4.5 USMSM

USMS fue un estudio en fase 2 aleatorizado doble ciego, placebo-control que se llevó a cabo en diferentes ciudades de Estados Unidos conformado por 400 participantes masculinos mayores de 18 años seronegativos que mantenían relaciones sexuales con o sin condón con hombres. Estos fueron divididos en 4 grupos de estudio: al primer grupo se le asignó TDF oral diario, al segundo se le

asignó placebo oral diario, al tercero TDF oral 9 meses después del inicio del estudio y al cuarto un placebo oral 9 meses después del inicio del estudio (35).

Una vez iniciada la investigación los participantes acudieron a visitas trimestrales durante 2 años para consejería en educación sexual, en seguridad conductual, adherencia y aceptabilidad de la terapia, entrega de condones y lubricante, además se les realizó evaluaciones biomédicas, se les preguntó acerca de sus parejas sexuales en los últimos 3 meses y si estas fueron seronegativas o seropositivas (35).

Durante este proceso, se reportó que los participantes tuvieron una media de 7,25 parejas sexuales en los primeros 3 meses, 6,02 en los siguientes 3 a 9 meses y 5,71 en los siguientes 12 a 24 meses, demostrando un descenso tanto en los grupos placebo como en los grupos control. De la misma manera, el número de parejas sexuales con estado de infección por VIH desconocido disminuyeron luego de haber mantenido una media de 2 visitas de educación sexual, así como las conductas sexuales de riesgo fueron menores (35).

2.4.6 HPTN 084

Es un estudio de Fase 3, doble ciego aleatorizado que evalúa la seguridad y eficacia de Cabotegravir inyectable de acción prolongada (CAB LA) en comparación con TDF / FTC oral diario para la profilaxis preexposición en mujeres seronegativas pertenecientes a grupos de riesgo para infección por VIH (30).

Al grupo de estudio se lo dividió en:

Grupo A: que empezó con la administración de CAB oral por 5 semanas, seguido de una dosis intramuscular de CAB LA, la segunda dosis fue administrada 4

semanas después de la primera y a partir de la misma, se continuó cada ocho semanas, además durante toda la terapia los participantes de este grupo recibieron un placebo oral diario de TDF / FTC (36).

Grupo B: que empezó con la administración de un placebo de CAB oral por 5 semanas y después TDF / FTC diario junto con un placebo de CAB LA IM (vehículo equivalente, volumen idéntico al producto inyectable activo del Grupo A) con el mismo esquema mencionado anteriormente (36).

Todos los grupos recibieron consejería sobre la adherencia a la terapia, educación sexual y condones (36).

En este estudio, 38 mujeres contrajeron VIH. De las cuales, 4 estaban en el grupo A (tasa de incidencia de 0,21%) y 34 estaban en el grupo B (tasa de incidencia de 1,79%). La razón de riesgo para el grupo de A versus B fue 0.11 (intervalo de confianza de 95%: 0.04-0.32) (30).

CAB-LA y FTC/TDF oral resultaron ser seguros y bien tolerados. El efecto adverso más común fue el dolor leve a moderada en el sitio de inyección. Esta fue más común entre los participantes del grupo A (32%) en comparación con los que recibieron la inyección de placebo de CAB-LA (9%). Otro efecto registrado fueron los trastornos gastrointestinales y náuseas con mayor frecuencia en el grupo de FTC / TDF (36).

El 20 de diciembre de 2021, la FDA, usando estudios como HPTN 084 y HPTN 083, quienes investigaban la eficacia y seguridad de Cabotegravir inyectable de larga acción, aprobó la terapia profiláctica pre exposición para VIH inyectable, añadiendo una nueva alternativa para pacientes en riesgo de contraer este virus (37).

2.4.7 HPTN 077

Fue un estudio fase IIa doble ciego aleatorizado que evalúa la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de CAB LA en adultos sanos no infectados por el VIH que pertenecen a grupos de riesgo (38). Este estudio contó con dos grupos de participantes. El grupo 1 recibió tabletas de CAB LA e inyecciones, y el grupo 2 recibió tabletas e inyecciones de placebo (38).

De 199 participantes, 49 descontinuaron la terapia inyectable. Las razones más comunes para la interrupción del producto del estudio (CAB y Placebo) fueron la falta de voluntad o la incapacidad para cumplir con los procedimientos del estudio (12 eventos). Los efectos adversos más prevalente fueron los relacionados con el sitio de inyección, síntomas gastrointestinales (estreñimiento), 3 eventos de urticaria, 6 eventos neurológicos, incluidos dolores de cabeza (2), neuropatía (1), debilidad transitoria (1), papiledema (1), y un episodio de convulsión en un participante con antecedentes preexistentes de trastorno convulsivo. Se produjeron cuatro efectos adversos graves en los participantes de los grupos de CAB, incluidos vértigo, debilidad transitoria, laringitis y lesión renal aguda; los 2 últimos eventos fueron evaluados por investigadores del sitio del estudio y se determinó que no estaban relacionados con los productos de la investigación (39).

En general, 122 participantes (91%) del grupo CAB informaron al menos 1 efecto adverso de grado 2 o superior, en comparación con 38 participantes (88%) de los participantes del grupo del placebo. Los efectos adversos de Grado 2 o superiores notificados con más frecuencia fueron: disminución del aclaramiento de creatinina según el cálculo de Cockcroft-Gault y las reacciones en el lugar de inyección (39).

Se produjo una infección por VIH, 48 semanas después de la tercera y última inyección. En este participante, las concentraciones de CAB estuvieron por debajo del límite de cuantificación tanto en la visita de seroconversión como en la visita pre seroconversión. Llegando a la conclusión que la exposición y la infección por VIH se produjeron en el marco de concentraciones de CAB indetectables (38).

2.4.8 HPTN 067

Es un estudio abierto, aleatorizado que valora la viabilidad y adherencia de diferentes métodos de dosificación para un régimen de PrEP en diferentes ciudades. Se compara tres métodos de dosificación: diario, basado en el tiempo y basado en eventos (40).

Se reclutó a 622 personas, distribuidos aleatoriamente en 3 grupos: FTC/TDF oral todos los días, FTC / TDF oral dos veces por semana con una dosis posterior a la exposición y FTC / TDF oral antes y después de una posible exposición a la infección por VIH (41).

El grupo de estudio en Bangkok presentó los niveles más altos de cobertura y adherencia en los regímenes diarios y basado en el tiempo en comparación al régimen basado en eventos, así el régimen diario cubrió 85% de eventos sexuales, el régimen basado en el tiempo cubrió 84% y el régimen basado en eventos 74% (42).

En el grupo de Harlem, los participantes tuvieron un nivel más alto de cobertura en el grupo diario, cubriendo 66% de eventos, en comparación con los grupos no diarios, que presentaron una cobertura de 47% en el grupo basado por el tiempo y 52% en el grupo basado por eventos (40).

2.4.9 ECLAIR

Es un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, llevado a cabo en Estados Unidos, en varones adultos no infectados que no tenían un alto riesgo de contraer el VIH (43).

Se reclutó un total de 127 participantes que fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos, el primer grupo con esquema de Cabotegravir y el segundo con placebo, en una relación de 5:1. El estudio se desarrolló en 2 fases, una oral y otra inyectable. Los participantes que entraron a la segunda fase, recibieron 800 mg de cabotegravir y placebo respectivamente durante 3 ciclos de 12 semanas (44).

La gravedad de los efectos adversos de laboratorio se clasificó de acuerdo a la tabla DAIDS. Durante la fase oral, se presentaron 56 efectos adversos, siendo 5% más frecuente en el grupo de cabotegravir (45).

Para los participantes que entraron en la fase de inyección, 93% del grupo de cabotegravir y 95% del grupo placebo completó los tres ciclos de inyección. El dolor en el sitio de inyección fue el evento adverso más frecuente (43).

Los efectos adversos de grado 2 en la fase de inyección (sin contar con el dolor en el lugar de la inyección) incluyeron: pirexia en 7% de los participantes y prurito en el sitio de inyección en 6% de los mismos (43).

2.4.10 DISCOVER

Es un estudio aleatorizado, doble ciego, que evaluó la seguridad y eficacia de TAF/FTC en hombres que mantenían relaciones sexuales con hombres, bisexuales y mujeres transgénero en grupos de riesgo de VIH. Se reclutaron un

total de 5399 individuos de diferentes lugares, como Estados Unidos, Canadá y Unión Europea (46).

Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos: el primer grupo con un total de 2700 individuos, con esquema de PrEP llamado Descoby (FTC/TAF) y el segundo grupo con un total de 2699 individuos con el esquema Truvada (FTC/TDF). Ambos grupos tenían con un esquema de dosificación diario (47).

El objetivo principal del estudio fue la incidencia de VIH en los sujetos de estudio, dando como resultado 11 seroconversiones, 5 en el grupo que recibía Descoby y 6 en el grupo que recibía Truvada. 8 de las 11 infecciones de VIH se dio en individuos que demostraba una baja adherencia (analizado con conteo de píldora: menos de 2 tabletas por semana) (46).

Dentro de los efectos adversos relacionados a los tratamientos de PrEP para VIH, la mayoría fueron gastrointestinales como: diarrea, vómito, dolor abdominal, registrados en 20% en el grupo de Descoby y 23% en el grupo de Truvada. Solo 3% de la población en estudio presentó efectos adversos graves que llevaron a abandonar el estudio (47).

2.5 Impacto económico

La profilaxis pre-exposición es una estrategia desarrollada desde hace pocos años, es por esto que la disponibilidad de los medicamentos es bajas y su costo elevado. En Ecuador el Tenofovir más Emtricitabina se encuentra en el Cuadro Nacional Básico de Medicamentos por lo cual se convierte en la combinación con mejor posibilidad de acceso para el público, a nivel privado, este medicamento rodea los \$66 por pastilla y los

\$2000 mensuales (51). Hoy en día existen fármacos como cabotegravir oral o inyectable que son relativamente nuevos en el mercado de países grades como Canadá y Estados Unidos y aún no se cuenta con su distribución mundial, sin embargo, en estos países el costo de cada tableta esta entre \$15,50 y \$26,52 y cada vial entre \$40,31 y \$80,63 (52). Se debe tomar en cuenta que, para nuestro medio, actualmente no se dispone de dicho fármaco, además es una terapia controversial por lo que para estimar su costo a nivel local se necesitarían mas estudios comparativos con nuestra población.

La relación costo beneficio entre los medicamentos que circulan en el mercado mundial y aquellos que son nuevos es difícil estimarla por su poca disponibilidad. Sin embargo, en la Conferencia Virtual sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI 2021) se discutió que para ser rentable a largo plazo la introducción de un nuevo fármaco al mercado mundial, este no debe sobrepasar con más de 2000\$ al año a la terapia covencinal, tomando en cuenta que el tratamiento anual con TDF/FTC en Estados Unidos tiene un costo aproximado de \$8300 (53).

Tabla 1 Costo de tratamiento de profilaxis pre-exposición para VIH con Cabotegravir

Fármaco	Precio	Uso recomendado	Costo total
Cabotegravir oral	\$15,50 – \$26,52	1 tableta diaria por 28 días	\$434-742,56

Cabotegravir inyectable	\$40,31 y \$80,63	1 ampolla diaria por un mes, luego 1 ampolla mensual	\$1652,71- \$3305,83
Costo total anual del tratamiento			\$2086,71- \$4048,39

Autor: Arias, Landy

Fuente: (48)

CAPÍTULO III

3.Objetivos

3.1 Objetivo general

Sintetizar la evidencia científica sobre la eficacia, adherencia y efectos adversos de la profilaxis preexposición para VIH en grupos de riesgo.

3.2 Objetivos específicos

1. Seleccionar los estudios con información clínicamente relevante sobre la profilaxis preexposición para VIH en grupos de riesgo
2. Evaluar la calidad científica de los estudios seleccionados mediante la escala Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).
3. Determinar que esquema de tratamiento muestra una mejor eficacia para la prevención de la infección por VIH como profilaxis preexposición
4. Determinar que esquema de tratamiento de profilaxis preexposición muestra una mejor adherencia
5. Describir los efectos secundarios presentados por los diferentes esquemas de tratamiento de profilaxis preexposición
6. Relacionar la adherencia de los tratamientos de profilaxis preexposición con su eficacia

CAPÍTULO IV

4. Diseño metodológico

4.1 Tipo de estudio

Este trabajo corresponde a una revisión sistemática cualitativa sin metaanálisis

4.2 Área de estudio

Esta revisión sistemática sin metaanálisis trata sobre las opciones en prevención del contagio del VIH en grupos de riesgo, lo cual es considerado un problema de salud pública en muchos países; es por esto que, consideramos que la utilidad de este trabajo no solo es local sino global.

4.3 Universo y muestra

Para este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos electrónicas como PubMed, Cochrane, Epistemonikos, AVAC, UpToDate. La revisión sistemática incluyó estudios de origen primario publicados en revistas científicas durante el periodo 2000-2021 sobre tratamientos profilácticos preexposición para VIH como tenofovir, emtricitabina y cabotegravir incluyendo su eficacia seguridad y adherencia.

En la búsqueda se obtuvieron 318 artículos en Pub Med, 194 en Cochrane, 187 en Epistemonikos, 47 en AVAC, y 4 en UpToDate con un total de 750 artículos de los cuales se eliminaron 588 artículos por lo que el total fue de 162 artículos de los cuales se seleccionaron 11 estudios de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1 Criterios de inclusión

- Tipo de publicación: artículos originales publicados y revisiones sistemáticas publicadas en revistas científicas
- Fuentes de búsqueda: PubMed, Cochrane, Epistemonikos, AVAC, UpToDate, Scopus
- Periodo: 2000-2021
- Idioma de publicación: inglés y español
- Palabras clave utilizadas para la búsqueda: Profilaxis preexposición, PrEP, VIH, cabotegravir, tenofovir, emtricitabina, hombres que tienen sexo con hombres, parejas serodiscordantes

4.4.2 Criterios de exclusión

- Se excluyeron artículos y estudios que trataban sobre pacientes seropositivos, mujeres embarazadas o en lactancia, pacientes pediátricos y usuarios de drogas parenterales.

4.5 Variables:

La presente revisión sistemática consideró las siguientes variables:

- Grupos de riesgo
- Vía de administración
- Forma farmacéutica
- Reacciones adversas
- Serología
- Carga viral
- Eficacia
- Adherencia

4.5.1 Operacionalización de variables

(Anexo 1)

4.6 Métodos técnicas e instrumentos

4.6.1 Método

Para esta revisión sistemática se realizó una búsqueda de artículos científicos publicados en revistas indexadas obtenidas a partir de base de datos electrónica como: PubMed, Cochrane, Epistemonikos, UpToDate, AVAC y Scopus

4.6.2 Técnicas

Se consideraron artículos originales en inglés o español publicados desde el año 2000 hasta 2021 encontrados por medio de bases de datos electrónicas (PubMed, Cochrane, Epistemonikos, UpToDate, AVAC y Scopus).

4.6.2.1 Identificación de artículos potenciales

La búsqueda se ejecutó conforme a las recomendaciones PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome), mediante el empleo de términos MeSH y de ecuaciones de búsqueda en las 6 bases de datos digitales mencionadas anteriormente.

Con la finalidad de evitar incluir artículos duplicados se utilizó el gestor bibliográfico Zotero

Tabla 2 Ecuaciones de búsqueda utilizadas en la revisión sistemática.

Cuenca 2022.

1	Tenofovir [MeSH]
2	Emtricitabina [MeSH]
3	Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination [MeSH]

4	Cabotegravir [MeSH]
5	"HIV"AND"PrEP"AND"Efficacy"OR"Safety"OR"Adherence"AND"tenofovir [MeSH]"OR"emtricitabine[MeSH]"OR"cabotegravir[MeSH]"OR"truvada"

Autores: María Elisa Landy Verdugo, Santiago Andrés Arias Muñoz

4.6.2.2 Selección de artículos y estudios potenciales

Para la selección de los artículos y estudios se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión. A continuación, se dio lectura al resumen o abstract de los seleccionados de manera independiente por los investigadores para evitar el riesgo de sesgo e incrementar la confiabilidad del proceso. Una vez elegidos los más apropiados para esta revisión sistemática, se los organizó en una tabla de Word en donde después de una lectura conjunta de los dos autores se escogieron 11 estudios que se ajustaban a la investigación.

4.6.2.3 Extracción de datos de los artículos y estudios seleccionados

Para la extracción de los datos de los artículos seleccionados se realizó una matriz de Excel en donde se incluía: el nombre del estudio, su diseño, el régimen empleado, la dosificación, el nivel de adherencia, población de estudio y número de participantes.

La evaluación de riesgo de sesgo de cada artículo se realizó mediante la herramienta de la colaboración Cochrane para la evaluación de riesgo de sesgo y para la evaluación de la calidad metodológica se utilizó la escala GRADE GDT.

4.6.2.4 Análisis y presentación de los resultados

Los resultados obtenidos luego de la aplicación de las escalas para la valoración del riesgo de sesgo y de la calidad metodológica de cada artículo se resumen en tablas realizadas en Word.

4.6.3 Instrumento

La información obtenida de los estudios seleccionados se registró en bases de datos como: Zotero y en tablas elaboradas en el programa Microsoft Word y se presentan en las Tablas 2 y 3

4.7 Procedimientos

4.7.1 Autorización

El presente trabajo es una revisión sistemática que no requiere autorización para la utilización de la información que se obtuvo de artículos originales publicados en bases de datos digitales con acceso público mundial

4.7.2 Capacitación

La capacitación para la búsqueda, elaboración de la ecuación de búsqueda y evaluación de la calidad metodológica fue llevada a cabo por Md. José Roldán F. Mgt asesor del presente proyecto de investigación.

4.7.3 Supervisión

La supervisión de esta revisión sistemática estuvo a cargo de Md. José Roldán F. Mgt asesor del presente proyecto de investigación.

4.8 Plan de tabulación y análisis

Este trabajo trata de una revisión sistemática cualitativa sin metaanálisis por lo cual no se requiere un análisis estadístico de los datos obtenidos.

4.9 Aspectos éticos

El presente trabajo al ser una revisión sistemática no requiere la aprobación por parte del área de bioética ya que la información discutida es de acceso universal y se encuentra en estudios y papers ya publicados. Este trabajo busca contribuir

con información relevante a cerca de las opciones disponibles y nuevas para aquellos personas pertenecientes a grupos de riesgo para la prevención de la infección por VIH, así mismo busca ser una herramienta para el profesional de salud dentro del conocimiento en este campo y ser considerado como una fuente de información para futuros trabajos de investigación de la Universidad de Cuenca. El presente trabajo fue aprobado para su ejecución por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

4.10 Recursos

4.10.1 Recursos humanos

- Recursos humanos directos:

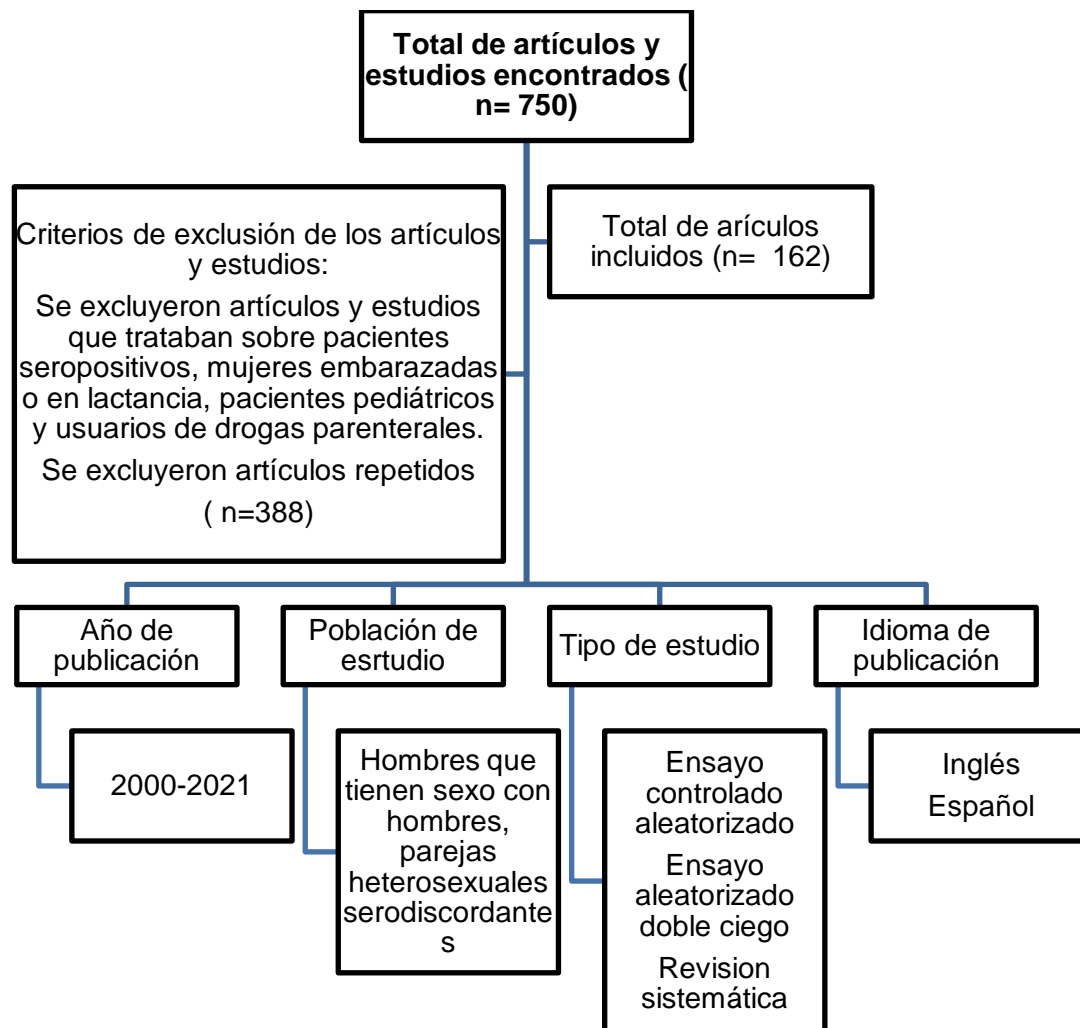
Autores del trabajo de titulación: Santiago Andrés Arias Muñoz y María Elisa Landy Verdugo

Director y Asesor: Md. José Roldán F. Mgt

CAPITULO V

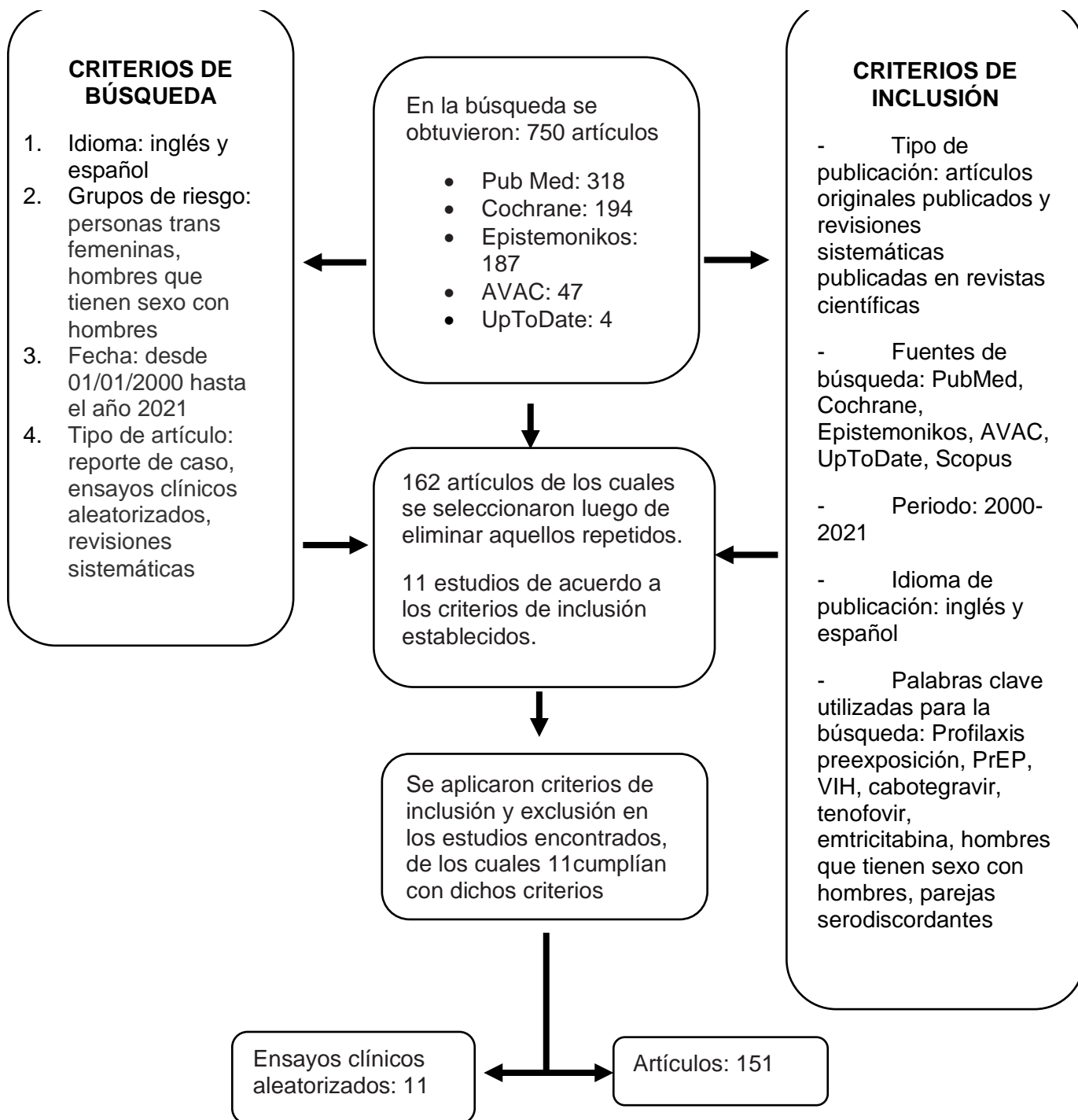
5.Resultados

Ilustración 1: Diagrama de búsqueda de artículo y estudios



Aplicando las ecuaciones de búsqueda mencionadas en diferentes bases de datos como: PubMed, Cochrane, Epistemonikos, UpToDate, AVAC y Scopus, se obtuvieron un total de 750 artículos en inglés y español, entre los años 2000 y 2021, de los cuales se incluyeron 162 en inglés o español con años de publicación entre 2000 y 2021

Ilustración 2: Diagrama de flujo de búsqueda



De los trabajos seleccionados, 162 artículos y 11 estudios cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La mayor parte de ellos se obtuvieron de PubMed y Cochrane. 11 fueron estudios clínicos aleatorizados y 151 revisiones sistemáticas y artículos científicos publicados entre 2000 y 2021 en inglés o español

Tabla 3: Resultados de eficacia, seguridad y adherencia de estudios seleccionados sobre profilaxis pre-exposición para VIH en grupos de riesgo. 2010-2021

NOMBRE DEL ESTUDIO	DISEÑO	RÉGIMEN EMPLEADO	DOSIFICACIÓN	POBLACIÓN DE ESTUDIO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	EFICACIA	SEGURIDAD	PORCENTAJE DE ADHERENCIA
iPrEx	RTC ²	FTC/TDF ³ oral vs placebo	Diaria	MSM ⁴ y mujeres transgénero	2499	42,16%	7,5% de los participantes del grupo FTC/TDF presentaron efectos adversos graves (grado 3 o 4)	51%
Partners PrEP Trial	RCT	FTC/TDF oral vs TDF ⁵	Diaria	Parejas heterosexuales serodiscordantes	4758	67% para TDF, 75% para TDF/FTC	4% de los participantes del grupo FTC/TDF y 2% del grupo TDF presentaron efectos adversos graves (grado 3 o 4)	81%
PROUD	RCT	FTC/TDF oral vs PrEP retrasado	Diaria	MSM	544	86%	8% de los participantes presentaron efectos adversos (grado 1,2, 3 y 4)	No reportada

² Ensayo controlado aleatorizado

³ Tenofovir más emtricitabina

⁴ Hombres que tienen sexo con hombres

⁵ Tenofovir disoproxil fumarato

IPERGA STUDY	RCT (aleatorizado doble ciego)	FTC/TDF oral a demanda vs placebo	2 a 24h antes de la relación sexual de riesgo	MSM	414	86%	El 10% de los participantes del grupo FTC/TDF presentaron efectos adversos graves (grado 3 o 4)	≥50%
US MSM Safety Trial	RCT	TDF oral VS Placebo	Diaria	MSM	400	No reporta	No reporta	92%
VOICE	RCT	TDF oral solo vs TDF-FTC oral vs TDF gel vaginal vs placebo oral vs placebo gel vaginal	Diaria	Mujeres	5029	TDF: -49% TDF/FTC: -4,4% TDF gel: 14,5%	1,3% de los pacientes del grupo TDF/FTC oral presentó efecto adverso grado 3	30%
HPTN 084	Doble ciego multicéntrico aleatorizado	CAB LA ⁶ inyectable vs FTC/TDF oral	CAB-LA cada 8 semanas vs FTC/TDF diaria	Mujeres	3200	88,23%	Los efectos adversos se centraron en reacciones en el sitio de inyección (9% en grupo FTC/TDF y 35% en grupo CAB LA)	No reportada

⁶ Cabotegravir

ECLAIR	RCT	Cabotegravir inyectable vs Placebo	4 semanas de inducción con cabotegravir oral, seguido de una fase de lavado y luego 3 inyecciones de cabotegravir IM de 800 mg cada 12 semanas vs placebo	Hombres de los cuales 87% eran MSM	127	No reporta	Se reporta 0,95% de efectos adversos graves (grado 4)	74%
HPTN077	Multicéntrico doble ciego aleatorizado	Cabotegravir inyectable 800 mg vs cabotegravir inyectable 600 mg vs placebo	Inducción de 4 semanas con cabotegravir oral o placebo y luego 3 inyecciones de cabotegravir 800 mg cada 12 semanas o 5 inyecciones IM de cabotegravir 600 mg cada 8 semanas	Hombres y mujeres	199	100%	El 2,65 de los grupos que recibieron CAB LA presentaron efectos graves	No reportado
HPTN067	Open label aleatorizado	FTC/TDF	Diaria vs dos por semana y después de la	MSM, parejas serodiscordante	540	Harlem: 65% Bangkok	4,11% de los participantes	53,1% - 93,4% dependien

			relación sexual de riesgo vs una antes y después de la relación sexual de riesgo	s y mujeres transgénero		: 85% Ciudad del Cabo: 75%	presentaron efectos adversos graves	do de la semana y grupo de estudio
DISCOVER	Multicéntrico doble ciego aleatorizado	TAF /FTC vs FTC/TDF	Diaria	MSM y mujeres transgénero	5387	TAF/FTC: 53,33%	El 7,5% de los participantes que recibieron TAF/FTC y 6,91% del grupo TDF/FTC presentaron efectos graves	96-98%

Fuente: (4-12,14-23,25-32)

Autores: María Elisa Landy Verdugo, Santiago Andrés Arias Muñoz

Interpretación

En el estudio IPREX que comparó el FTC/TDF oral vs placebo, mostró una eficacia de 42,16%, con una adherencia del 51% y solo el 7,5% de los participantes presentaron efectos adversos graves (grado 3 o 4). En el Partners PrEP Trial que comparó FTC/TDF oral vs TDF, mostró una eficacia de 67% para TDF y 75% para TDF/FTC, con una adherencia de 81%, el 4% de los participantes del grupo FTC/TDF y 2% del grupo TDF presentaron efectos adversos graves (grado 3 o 4). PROUD fue un estudio que comparó FTC/TDF oral vs PrEP retrasado y obtuvo una eficacia de 86% y el 8% de los participantes presentaron efectos adversos (grado 1,2, 3 y 4). El estudio IPERGAY, que comparó FTC/TDF oral a demanda vs placebo obtuvo una eficacia de 86% con una adherencia $\geq 50\%$ y el 10% de los participantes del grupo FTC/TDF presentaron efectos adversos graves (grado 3 o 4). El US MSM Safety Trial que comparó TDF oral VS Placebo reportó una adherencia del 92%. El estudio VOICE que comparó TDF oral solo vs TDF-FTC oral vs TDF gel vaginal vs placebo oral vs placebo gel vaginal, obtuvo una eficacia para TDF: -49%, TDF/FTC: -4,4%, TDF gel: 14,5%, con una adherencia del 30%, además reportó que tan solo 1,3% de los pacientes del grupo TDF/FTC oral presentó efecto adverso grado 3. El estudio HPTN 084 que comparó CAB LA inyectable vs FTC/TDF oral, mostró una eficacia de 88,23% para CAB LA con 9% de efectos adversos. ECLAIR comparó Cabotegravir inyectable vs Placebo con una adherencia de 74% y 0,95% de efectos adversos graves (grado 4). El estudio HPTN077 comparó Cabotegravir inyectable 800 mg vs cabotegravir inyectable 600 mg vs placebo con una eficacia de 100% para CAB LA en sus presentaciones y el 2,65% de los participantes presentaron efectos adversos

graves. El estudio HPTN067 que utilizó FTC/TDF, obtuvo una adherencia entre 53,1% - 93,4%, además el 4,11% de los participantes presentaron efectos adversos graves y una eficacia en Harlem: 65% Bangkok: 85% Ciudad del Cabo: 75% . Por último, el estudio DISCOVER que utilizó TAF /FTC vs FTC/TDF obtuvo una eficacia de 53,33% para TAF/FTC, con una adherencia entre 96% y 98% y solo el 7,5% El 7,5% de los participantes que recibieron TAF/FTC y 6,91% del grupo TDF/FTC presentaron efectos graves

Tabla 4: Evaluación de la calidad de los estudios utilizados en este trabajo con la escala GRADE PROGDT.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza					Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FTC/TDF	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
IPREX: Profilaxis PrEP para VIH con FTC/TDF vs placebo (seguimiento: mediana 1.2 años ; evaluado con : Seroconversión)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1251/2499 (50.1%)	1248/2499 (49.9%)	HR 0.577 (0.404 a 0.824)	170 menos por 1000 (de 256 menos a 65 menos)	⊕⊕ ⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
PARTNERS: Profilaxis PrEP con TDF/FTC o TDF vs placebo (seguimiento: media 36 meses ; evaluado con : Seroconversión a VIH positivos)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3172/4758 (66.7%)	1586/4758 (33.3%)	HR 0.33 (0.19 a 0.56)	208 menos por 1000 (de 259 menos)	⊕⊕ ⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

											sa 130 meno s)		
PROUD: Profilaxis PrEP para VIH con FTC/TDF oral vs PrEP retrasado (seguimiento: media 2 años ; evaluado con : Seroconversión)													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	275/544 (50.6%)	269/544 (49.4%)	no estimable		⊕⊕ ⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE ANTE	

IPERGAY: Profilaxis PrEP para VIH con FTC/TDF a demanda vs placebo (seguimiento: media 9.3 meses ; evaluado con : Seroconversión)													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	206/414 (49.8%)	208/414 (50.2%)	RR 0.57 (0.40 a 0.98)	216 menos por 1000 (de 301 menos a 10 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	

VOICE: Profilaxis PrEP para VIH con TDF oral solo o FTC/TDF o TDF vaginal vs placebo (seguimiento: media 36 meses; evaluado con : Seroconversión)													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3017/5029 (60.0%)	2012/5029 (40.1%)	HR 1.49 (0.97 a 2.29)	133 más por 1000 (de 9	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	

											menos a 290 más)		
ECLAIR: Profilaxis PreP para VIH con CAB inyectable u oral vs placebo (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : Seroconversión)													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno				no estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
DISCOVER: Profilaxis PreP para VIH con F/TAF vs TDF/FTC (seguimiento: media 96 semanas ; evaluado con : Seroconversión)													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/2670 (0.0%)	0/2665 (0.0%)	RR 0.49 (0.19 a 1.15)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
HPTN067: Profilaxis para VIH con FTC/TDF según régimen de administración (seguimiento: media 30 semanas; evaluado con : Seroconversión)													
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno				no estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	IMPORTANTE
HPTN077: Profilaxis PreP para VIH con CAB vs placebo (seguimiento: media 29 meses ; evaluado con : Seroconversion)													
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/151 (0.0%)	1/48 (2.1%)	HR 1.68 (0.78 a 3.62)	14 más por 1000 (de 5		⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

										menos a 53 más)		
HPTN084: Eficacia del tratamiento preexposición para VIH con CAB LA vs TDF/FTC) (evaluado con : Seroconversión)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	No es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/1614 (0.2%)	34/1610 (2.1%)	RR 0.50 (0.48 a 0.54)	11 menos por 1000 (de 11 menos a 10 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Fuente: Base de datos Grade GDT

Autores: María Elisa Landy Verdugo, Santiago Andrés Arias Muñoz

Interpretación:

La escala Grade PROGDT es una herramienta que permite calificar la calidad del cuerpo de la evidencia de diferentes artículos y estudios. IPREX obtuvo una calificación de certeza alta siendo un estudio importante para la toma de decisiones. Los estudios PARTNERS PROUD, IPERGAY, VOICE, ECLAIR, DISCOVER Y HPTN077 obtuvieron los mismos resultados. El estudio HPTN067 tuvo una calificación de certeza moderada con una calificación de importante para la toma de decisiones y el estudio HPTN084 tuvo una calificación de certeza alta con una importancia crítica para la toma de decisiones.

Tabla 5: Tabla de resultados de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios utilizados en este trabajo.

IPrex		
Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	4905 sujetos fueron elegidos en las etapas iniciales, el 32% (1564) fueron no elegibles puesto que eran VIH positivos, tenían resultados de laboratorio alterados, no pertenecían a grupos de alto riesgo para el contagio, y el 17% eran elegibles, pero no fueron incluidos en el estudio. Con todo esto el total de participantes fue de 2499 los mismos que fueron aleatorizados en dos grupos: 1251 participantes se les asignó al grupo que recibió el fármaco (FTC/TDF) y 1248 participantes	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	A cada participante del estudio se le asignó un código aleatorio, al momento de la administración de la primera dosis.	Bajo riesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	A cada participante del estudio se le asignó un código aleatorio, al momento de la administración de la primera dosis.	Bajo riesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No reporta	Riesgo poco claro
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	Se describe que del grupo en donde se aplicó el fármaco, 199 participantes (16%), y en el grupo placebo 182 participantes (15%) no completaron el estudio por varias razones: no se los pudo contactar, cambiaron de domicilio, retiraron el consentimiento, otros fueron retirados por los investigadores, murieron, se infectaron y por otras razones.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados	Los investigadores realizaron un protocolo para esta investigación aprobado por la UNAIDS y por los países en donde se llevó a	Bajo riesgo

	cabo el mismo (Perú, Ecuador, South África, Brasil, Tailandia y Estados Unidos)	
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
Partners PrEP Trial		
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Desde el 2008 al 2010 se inscribieron participantes heterosexuales seronegativos en 9 sitios de Kenia y Uganda, aquí estos eran asignados de manera aleatoria radio 1:1:1 en los 3 grupos del estudio (TDF, FTC/TDF o placebo). El total de participantes reclutados fue de 7856 parejas serodiscordantes en donde 2892 no fueron elegibles y 206 no continuaron en el estudio. Es así como un total de 4758 parejas fueron aleatorizadas en 3 grupos: 1589 participantes para TDF, 1583 para FTC/TDF y 1586 para placebo.	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Los participantes del estudio acudían mensualmente a los centros de investigación para retirar frascos con píldoras, estos frascos se rotularon como: "medicación de estudio" independientemente de su contenido.	Bajo riesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	Tanto los investigadores como los participantes desconocían el régimen administrado a excepción del equipo de estadística	Bajo riesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Se describe que hubo cegamiento cuádruple (participante, proveedor de atención, investigador, evaluador de resultados)	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	Se describe que 39 parejas abandonaron el estudio, 12 en el grupo de TDF, 11 en el grupo de TDF/FTC y 16 en el grupo placebo ya que no fueron a las visitas de seguimiento o se infectaron antes de la inscripción definitiva en los subgrupos de estudio	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		

Notificación selectiva de los resultados	Se describen todos los resultados primarios y secundarios del estudio. Los autores de la investigación diseñaron un protocolo aprobado por el comité de Investigación en humanos de la Universidad de Washington, así como los comités de bioética de cada sitio en donde se llevó a cabo el estudio. A todos los participantes se les entregó un consentimiento informado en el idioma local.	Bajo riesgo
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
PROUD		
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Se inscribieron para el estudio 546 personas, y elegibles fueron 544, se asignaron de manera aleatoria mediante una lista generada por una computadora central. 275 participantes formaron parte del grupo que recibieron FTC/TDF de inmediato y 269 fueron asignados al grupo que recibió la medicación con un aplazamiento de un año	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Se describe que los investigadores y los participantes conocían la asignación del tratamiento	Alto riesgo de sesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	Se describe que ni los investigadores ni los participantes estaban cegados	Alto riesgo de sesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No se describe	Riesgo poco claro
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	Se describe que un total de 41 personas abandonaron el estudio por falta de seguimiento, abandono voluntario y 1 muerte. No hay datos de resultado faltante	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de	Se describen todos los resultados primarios y secundarios del estudio. EL protocolo elaborado por los autores se encuentra	Bajo riesgo

los resultados	disponible online y fue aprobado por el Comité de Ética en investigación del London Bridge.	
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
Estudio IPERGAY		
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Se reclutaron alrededor de 300 personas en la primera fase del estudio, se incluyeron a aquellos hombres o mujeres transgénero mayores de 18 años que mantienen relaciones sexuales con hombres. A cada participante se le asignó de manera aleatoria a dos grupos: FTC/TDF y placebo	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Los participantes del estudio acudían mensualmente a los centros de investigación para retirar frascos con píldoras, estos frascos se rotularon como: “medicación de estudio” independientemente de su contenido.	Bajo riesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	Tanto los investigadores como los participantes desconocían el régimen administrado	Bajo riesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Se describe que hubo cegamiento cuádruple (participante, proveedor de atención, investigador, evaluador de resultados)	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	En el estudio se describe que un total de 49 personas abandonaron el estudio, 23 pertenecían al grupo FTC/TDF y 26 al grupo placebo. Las razones que se describen fueron: retiro del consentimiento para pertenecer al estudio, falta de seguimiento y otras razones. No hay datos faltantes.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados	Se describen todos los resultados primarios y secundarios del estudio. El protocolo elaborado por los autores se encuentra disponible online y fue aprobado por las autoridades de salud y el comité de ética de Francia (Comité de Protection des Personnes	Bajo riesgo

	Ile de France IV) y Canadá (omité d’Ethique de la Recherche de Montreal), a su vez todos los participantes firmaron un consentimiento informado	
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
VOICE		
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Desde septiembre de 2009 hasta junio de 2011 se realizó un screening en 12320 mujeres en 15 diferentes ciudades de Sur África, Uganda, y Zimbawe. Después de esto, se inscribieron para el estudio mujeres mayores de 18 a 45 años que no se encontraban ni embarazadas ni en periodo de lactancia que mantenían relaciones sexuales sin protección. De estas no aceptaron participar en el estudio alrededor de 7291. Las 5029 restantes fueron distribuidas aleatoriamente por un computador en 5 grupos de estudio	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Los participantes del estudio acudían mensualmente a los centros de investigación para retirar frascos con píldoras, estos frascos se rotularon como: “producto de estudio” independientemente de su contenido.	Bajo riesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se describe	Riesgo poco claro
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No se describe	Riesgo poco claro
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	En el estudio se describe que un total de 50 participantes abandonaron el estudio, lagunas de ellas retiraron su consentimiento para estar en el mismo, otras, en el momento	Bajo riesgo

	del inicio resultaron ser VIH positivas y otros no siguieron con las consultas de seguimiento posteriores.	
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados	Se describen todos los resultados primarios y secundarios del estudio. El protocolo elaborado por los autores se encuentra disponible online y fue aprobado por las autoridades de salud y el comité de ética de cada país. Los protocolos fueron revisados anualmente mientras duró la	Bajo riesgo
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
Estudio HPTN 084		
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Se reclutó 3223 mujeres que estaban en riesgo de contraer VIH de Botswana, Eswatini, Kenia, Malawi, Sudáfrica, Uganda y Zimbabwe entre la edad de 18 y 45 años con una edad promedio de 26 años. A cada participante se le asignó de manera aleatoria en dos grupos: el primer grupo: CAB LA y placebo, y el segundo grupo: FTC/TDF y placebo.	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Se describe que los participantes acudían a recibir su tratamiento tanto oral como inyectable desconociendo lo que se les estaba administrando.	Bajo riesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	Se describe que los participantes, proveedor de atención y el evaluador desconocían del régimen administrado.	Bajo riesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Los evaluadores fueron cegados sobre los resultados de los participantes.	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	No se describen abandonos ni exclusiones. Pero la Junta de Monitoreo de Seguridad y Datos (DSMB) recomendó detener el estudio	Bajo riesgo

	por los resultados obtenidos hasta el momento.	
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados	Los resultados fueron publicados online y el protocolo elaborado por los autores se encuentra disponible online y fue aprobado por las autoridades de salud.	Bajo riesgo
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
Estudio HPTN 077		
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Se recluto a 199 personas, hombres y mujeres mayores de 18 años de 8 ciudades diferentes: Río de Janeiro, Lilongwe, Vulindlela y Soweto, Chapel Hill, Los Ángeles y San Francisco, y Washington. Los participantes tenían que ser considerados de bajo riesgo de infección por VIH. Aleatorizados en 2 grupos: CAB y placebo.	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Se describe que los participantes acudían a recibir su tratamiento tanto oral como inyectable desconociendo lo que se les estaba administrando.	Bajo riesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	Se describe que hubo cuádruple enmascaramiento (participante, proveedor de atención, investigador, evaluador de resultados).	Bajo riesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Los evaluadores fueron cegados sobre los resultados de los participantes.	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	En el estudio se describe que un total de 26 personas abandonaron el estudio, 20 pertenecían al grupo FTC/TDF y 6 al grupo placebo. Las razones que se describen fueron: retiro del consentimiento para pertenecer al estudio, falta de seguimiento y otras razones.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		

Notificación selectiva de los resultados	Se describen todos los resultados primarios y secundarios del estudio. El protocolo elaborado por los autores se encuentra disponible online y fue aprobado por las autoridades de salud	Bajo riesgo
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
HPTN 067		
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Se recluto a 622 personas, mujeres de la Ciudad del Cabo, Sudáfrica, y hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y mujeres transgénero (TGW) en Bangkok, Tailandia y Harlem, Nueva York. Distribuidos aleatoriamente en 3 grupos: FTC/TDF oral todos los días, FTC / TDF oral dos veces por semana con una dosis posterior a la exposición y FTC / TDF oral antes y después de una posible exposición a la infección por VIH.	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Ninguna (etiqueta abierta)	Alto riesgo de sesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	Ninguna (etiqueta abierta)	Alto riesgo de sesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Ninguna (etiqueta abierta)	Alta riesgo de sesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	622 personas empezaron el estudio, de las cuales solo 536 completaron el periodo inicial de estudio (una semana) y después 9 personas no concluyeron el estudio (Perdido durante el seguimiento, retiro por sujeto, otras razones.)	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de	Se describen todos los resultados primarios y secundarios del estudio. El protocolo	Bajo riesgo

los resultados	elaborado por los autores se encuentra disponible online y fue aprobado por las autoridades de salud	
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
ECLAIR		
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Se recluto a 127 hombres de 18 a 65 años que mantienen relaciones hombre sexo con hombre. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos: CAB LA/oral y placebo oral/inyectable.	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Se describe que los participantes acudían a recibir su tratamiento tanto oral como inyectable desconociendo lo que se les estaba administrando.	Bajo riesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	Se describe que tanto los participantes como el investigador desconocían del tratamiento administrado.	Bajo riesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	No hubo cegamiento de los evaluadores del estudio.	Alto riesgo de sesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	De los 127 participantes, de los cuales 28 no terminaron el estudio por: acontecimiento adverso, retiro por sujeto, decisión del médico, otras razones).	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados	Se describen todos los resultados primarios y secundarios del estudio. El protocolo elaborado por los autores se encuentra disponible online y fue aprobado por las autoridades de salud	Bajo riesgo
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno
DISCOVER		
Sesgo de selección		

Generación de la secuencia	Se recluto a 5387 hombres (HSH) y mujeres transgénero (TGW) que tienen relaciones sexuales con hombres. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos: TDF/TAF y placebo.	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	Se describe que los participantes acudían a recibir su tratamiento desconocían lo que se les estaba administrando.	Bajo riesgo
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	Los participantes y el personal fueron enmascarados por lo que desconocían el tratamiento administrado.	Bajo riesgo
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Los evaluadores fueron enmascarados por lo que desconocían el tratamiento administrado.	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos	De los 5387, 1037 participantes no completaron el estudio debido a acontecimiento adverso, discreción del investigador, retiro del consentimiento, perdido durante el seguimiento, entre otros.)	Bajo riesgo
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados	Se describen todos los resultados primarios y secundarios del estudio. El protocolo elaborado por los autores se encuentra disponible online y fue aprobado por las autoridades de salud	Bajo riesgo
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Ninguno	Ninguno

Fuente: (4-12,14-23,25-32)

Autores: Santiago Arias M, Ma. Elisa Landy V.

Interpretación:

La herramienta de la colaboración Cochrane para la valoración de riesgo de sesgos permite determinar el sesgo de un estudio en diferentes aristas como: selección, realización, detección, desgaste y notificación. Siguiendo la recomendación para la

realización de estas tablas, cada estudio fue evaluado, de manera separada, por los autores. El estudio PROUD y HPTN 067 presentaron un alto riesgo de sesgo de selección, realización y un riesgo poco claro en detección por ser estudios abiertos donde no existió cegamiento de los participantes ni de los autores. El estudio VOICE obtuvo un riesgo poco claro de realización y detección ya que no se describía el proceso. ECLAIR obtuvo un alto riesgo de sesgo de detección ya que los evaluadores no estaban cegados. El resto de estudios no presentaron riesgo de sesgo.

CAPÍTULO VI

6.1 Análisis y discusión

Las terapias de profilaxis pre exposición para VIH en grupos de riesgo analizadas en este trabajo, mostraron diferentes porcentajes de eficacia, seguridad y adherencia relacionados con la población, el régimen de dosificación y forma farmacéutica, en este contexto, el presente trabajo incluyó estudios que utilizaron estas variables, es así como pudimos observar que el estudio HPTN 077 fue el que reportó la mejor eficacia con una calificación de certeza alta, generando resultados alentadores ya que utiliza un esquema amigable con el paciente y con una seguridad alta a pesar de ser un fármaco nuevo en el mercado.

El estudio DISCOVER comparó el esquema TAF /FTC vs FTC/TDF en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y en mujeres transgénero, este, a pesar de haber obtenido una adherencia al tratamiento muy alta (la mejor de todos los estudios), su eficacia es notablemente menor en comparación con los estudios citados, pero es igual de eficaz que la profilaxis con TDF/FTC.

Por otro lado, los estudios HPTN084 y HPTN077, analizaron la terapia incluyendo a Cabotegravir, el primero con un esquema CAB LA inyectable vs FTC/TDF oral, obteniendo una eficacia elevada; se señala que este resultado fue relevante por su muestra, y por el fármaco utilizado, logrando que el estudio culminara antes de la fecha prevista y que la FDA, en diciembre de 2021, lo aprobara como parte de los esquemas de profilaxis pre exposición para VIH. El segundo estudio obtuvo

resultados muy similares, demostrando ser una terapia eficaz y cómoda para el usuario.

Los estudios PROUD e IPERGAY, utilizaron terapias combinadas similares, obteniendo un porcentaje de eficacia alto con menores efectos adversos. En concordancia con estos resultados, el estudio PARTNERS, que también incluyó la terapia combinada, obtuvo una eficacia de 75%, escasos efectos adversos, y una adherencia cercana a 80%.

Por otra parte, el estudio IPrex que utilizó el esquema FTC/TDF oral vs placebo, obtuvo una eficacia y adherencia baja, a diferencia del estudio IPERGAY que utilizó una terapia similar (FTC/TDF oral a demanda vs placebo), la cual mostró una mejor eficacia pero igual adherencia, diferenciándose en la dosificación. El estudio VOICE también obtuvo porcentajes muy bajos de eficacia y adherencia, quizá debido a las formas de administración de los fármacos ya que no son las habituales para estas terapias.

Los efectos adversos reportados no varían entre los estudios. El esquema FTC/TDF utilizado en varios de ellos, provocó efectos adversos que en su mayoría fueron gastrointestinales como: dolor abdominal, náusea y diarrea, también neutropenia, cefalea, fatiga, lesión renal cuantificada con elevación de la creatinina, mientras que el efecto adverso prevalente en las terapias que utilizaron CAB LA inyectable fueron los relacionados con el sitio de punción: dolor y sensibilidad en el sitio, sin embargo, ninguno de estos fue el causante del abandono de las terapias.

En las recomendaciones sobre profilaxis pre exposición realizada por el grupo español GeSIDA, se habla sobre la posibilidad de desarrollo de nuevas estrategias como la incorporación de métodos que permitan una administración tópica o espaciada de la terapia con el objetivo de aumentar la adherencia y seguridad (48). Esta estrategia se podría poner en práctica con la implementación del Cabotegravir inyectable de acción prolongada, que como se ha expuesto anteriormente presenta excelentes y prometedores resultados en cuanto a eficacia, adherencia y seguridad.

En la revisión sistemática realizada por Chou, et. al para el grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos se concluyó que la terapia con TDF/FTC o TDF disminuye el riesgo de contraer VIH y que la adherencia va de la mano con la efectividad (49), resultados que se asemejan a los obtenidos en este trabajo.

6.2 Limitaciones

Ciertos estudios revisados no contaban con resultados publicados ya que están aún en desarrollo, por lo que solo se contó con resultados parciales de los mismo, por otro lado, no todos los artículos o estudios reportaron eficacia seguridad y adherencia por lo que dificultó la comparación entre estos.

No fue posible el acceso al texto completo de algunos artículos científicos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, encontrados en bases de datos a las que la Universidad de Cuenca, ni los autores de este trabajo se encontraban suscritos, por lo que no pudieron ser incluidos en esta revisión sistemática.

6.3 Implicaciones

Las implicaciones del presente trabajo de investigación son académicas y prácticas. Desde una perspectiva académica nuestra revisión sistemática permite ampliar el conocimiento sobre terapias profilácticas preexposición para VIH basadas en ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgo y alta calidad metodológica y científica.

Por otra parte, desde una perspectiva práctica, nuestro trabajo aporta un marco de referencia para la toma de decisiones y actualización de esquemas profilácticos para VIH.

CAPÍTULO VII

7. Conclusión

De lo analizado se puede concluir que los estudios descritos en este trabajo tienen buena calidad de evidencia y bajo riesgo de sesgo según la Herramienta de la colaboración Cochrane. El estudio HPTN 084 fue el único que tuvo una importancia crítica ya que demostró que la profilaxis con Cabotegravir es eficaz y segura en comparación con el tratamiento convencional.

Además, se concluyó que dentro de las alternativas de regímenes de dosificación para la terapia convencional oral (TDF/FTC o TAF/FTC), el esquema diario combinado demostró una mejor adherencia y eficacia en comparación con regímenes a demanda (basado en el tiempo o en eventos) o que utilizaron un solo compuesto.

Los efectos adversos registrados en todos los estudios fueron en su mayoría grado 1 y grado 2 según la escala DAIDS; los eventos adversos predominantes fueron los gastrointestinales y en lo que utilizaron la profilaxis inyectable, fue la molestia del sitio de inyección, sin embargo, ninguno de estos fue causa de abandono de la terapia, ni tuvieron repercusión sobre la adherencia.

La terapia con cabotegravir inyectable analizada en los estudios de esta revisión sistemática demostró ser superior a la terapia convencional oral diaria, sin embargo, es necesario el desarrollo de más estudios locales que comparen la terapia con

cabotegravir vs la convencional para así obtener mejores resultados y acercarnos a la realidad nacional.

CAPÍTULO VIII

8. Recomendaciones

En base a los resultados obtenidos en esta revisión sistemática recomendamos incentivar el desarrollo de estudios locales que busquen cuantificar la eficacia, seguridad y sobre todo adherencia de Cabotegravir, ya que este posee un régimen más amigable con el paciente y ha demostrado excelentes resultados en otra población.

Es importante mencionar que en la actualidad son pocos los estudios comparativos a nivel mundial de las terapias que utilizan Cabotegravir y la combinación TDF/FTC, es por esto que el desarrollo de estudios que comparen estos fármacos podrían constituir una herramienta importante para determinar qué tratamiento profiláctico es mejor para el paciente.

Al ser un fármaco recientemente aprobado, creemos pertinente una actualización de las guías de práctica clínica sobre VIH, con especial atención en el esquema de profilaxis pre exposición.

Al ser la educación un pilar fundamental en la prevención, creemos pertinente sugerir el desarrollo de herramientas que permitan la difusión de información acerca del VIH y sobre todo de las terapias profilácticas disponibles en cada localidad tanto al personal de salud como a la comunidad con especial atención en grupos de riesgo.

Bibliografía

1. ONUSIDA. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida | ONUSIDA [Internet]. 2021 [citado 19 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
2. VIH – Ministerio de Salud Pública [Internet].2019 [citado 21 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/vih/>
3. ONUSIDA. Directrices internacionales sobre el VIH/SIDA y los derechos humanos [Internet]. 2006 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.unaids.org/es/resources/documents/2006/20061023_jc1252-internguidelines_es.pdf
4. McPherson TD, Sobieszczyk ME, Markowitz M. Cabotegravir in the treatment and prevention of Human Immunodeficiency Virus-1. Expert Opin Investig Drugs. abril de 2018;27(4):413-20.
5. Mascort J, Carrillo R, Alastrue I, Zarco J, Aguado C, Rodríguez B, et al. Profilaxis pre-exposición de la infección por el VIH y Atención Primaria (AP). Aten Primaria. marzo de 2020;52(3):137-9.
6. Ministerio de Salud Pública. Guías de Práctica Clínica 2019 – Ministerio de Salud Pública [Internet].2019 [citado 22 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/guias-de-practica-clinica-2019/>
7. Allende R, Acuña MP. ¿Es efectiva la profilaxis pre-exposición para prevenir infección por VIH en hombres que tienen sexo con hombres? Medwave [Internet].

2017 [citado 21 de octubre de 2020]; Disponible en:
<http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/152275>

8. Matilde Sánchez, María Jesús Vivancos, Santiago Moreno Guillén. Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, datos de coste/efectividad y posibilidades de implantación en nuestro medio. SIDA STUDI [Internet]. SIDA STUDI. 2017 [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en:
<http://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb35a776666015cc679cced0c92>

9. Long-acting injectable form of HIV prevention outperforms daily pill in NIH study [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2020 [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/long-acting-injectable-form-hiv-prevention-outperforms-daily-pill-nih-study>

10. ONUSIDA. Profilaxis de pre-exposición oral: preguntas y respuestas | ONUSIDA [Internet]. 2015 [citado 29 de octubre de 2020]. Disponible en:
https://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/Oral_pre-exposure_prophylaxis_questions_and_answers

11. Sobre la PrEP: entre avances y desafíos [Internet]. 2019 [citado 29 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://onusidalac.org/1/index.php/listado-completo-de-noticias/item/2192-sobre-la-prep-entre-avances-y-desafios>

12. Anthony Fauci, Clifford Lane. Enfermedades por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y trastornos relacionados. En: Harrison Principios

de Medicina Interna. 19.^a ed. 978-607-15-1335-9: McGraw-Hill Education; p. 1215-85.

13. Chavez, E; Castillo, R. Revisión bibliográfica sobre VIH/sida | Chávez Rodríguez | MULTIMED [Internet].2019 [citado 4 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/340>

14. Jane Butel, PhD. SIDA y lentivirus. En: Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología Médica. 28.^a ed. McGraw-Hill Education; 2020. p. 653-69.

15. Las nuevas infecciones por el VIH están creciendo en Latinoamérica, donde los grupos de población clave son los más afectados [Internet].2019 [citado 29 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2019/october/2019_1014_latin-america

16. Lau JY, Hung C-T, Lee S-S. A review of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) programmes by delivery models in the Asia-Pacific through the healthcare accessibility framework. J Int AIDS Soc. julio de 2020;23(7):e25531.

17. World Health Organization. WHO | WHO expands recommendation on oral pre-exposure prophylaxis of HIV infection (PrEP) [Internet]. 2015. WHO. World Health Organization; [citado 4 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/prep/policy-brief-prep-2015/en/>

18. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir Disoproxil Fumarate. Clin Pharmacokinet. 1 de agosto de 2004;43(9):595-612.

19. Yap PK, Loo Xin GL, Tan YY, Chellian J, Gupta G, Liew YK, et al. Antiretroviral agents in pre-exposure prophylaxis: emerging and advanced trends in HIV prevention. *J Pharm Pharmacol.* septiembre de 2019;71(9):1339-52.
20. CDC. Preventing New HIV Infections | Guidelines and Recommendations | HIV/AIDS | CDC [Internet]. Center of Disease Control and Prevention. 2020 [citado 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/guidelines/preventing.html>
21. World Health Organization. WHO | What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP [Internet]. 2019 [citado 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/prep/211/en/>
22. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH, et al. Randomized Trial of Clinical Safety of Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate Among HIV-Uninfected Men Who Have Sex With Men in the United States. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* septiembre de 2013;64(1):79-86.
23. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 5 de febrero de 2015;372(6):509-18.
24. Rial-Crestelo D, Pinto-Martínez A, Pulido F. Cabotegravir and rilpivirine for the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* mayo de 2020;18(5):393-404.

25. Singh K, Sarafianos SG, Sönnnerborg A. Long-Acting Anti-HIV Drugs Targeting HIV-1 Reverse Transcriptase and Integrase. Pharm Basel Switz. 20 de abril de 2019;12(2).
26. Blair CS, Li S, Chau G, Cottle L, Richardson P, Marzinke MA, et al. Brief Report: Hormonal Contraception Use and Cabotegravir Pharmacokinetics in HIV-Uninfected Women Enrolled in HPTN 077. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 1 de septiembre de 2020;85(1):93-7.
27. Clement ME, Kofron R, Landovitz RJ. Long-acting injectable cabotegravir for the prevention of HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. enero de 2020;15(1):19-26.
28. Cabotegravir: its potential for antiretroviral therapy and preexposure prophylaxis - PubMed [Internet]. 2020 [citado 16 de enero de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746267/>
29. Evaluating the Safety and Efficacy of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 16 de enero de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164564?term=hptn+084&rank=1>
30. HPTN 084 Study Demonstrates Superiority of CAB LA to Oral FTC/TDF for the Prevention of HIV | The HIV Prevention Trials Network [Internet]. [citado 16 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.hptn.org/news-and-events/press-releases/hptn-084-study-demonstrates-superiority-of-cab-la-to-oral-ftctdf-for>

31. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 30 de diciembre de 2010;363(27):2587-99.
32. Antoni G, Tremblay C, Delaugerre C, Charreau I, Cua E, Rojas Castro D, et al. On-demand pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine among men who have sex with men with less frequent sexual intercourse: a post-hoc analysis of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet HIV*. febrero de 2020;7(2):e113-20.
33. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2 de agosto de 2012;367(5):399-410.
34. Celum C. Parallel Comparison of Tenofovir and Emtricitabine/Tenofovir Pre-Exposure Prophylaxis to Prevent HIV-1 Acquisition Within HIV-1 Discordant Couples [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 abr [citado 12 de enero de 2022]. Report No.: NCT00557245. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557245>
35. Liu AY, Vittinghoff E, Chillag K, Mayer K, Thompson M, Grohskopf L, et al. Sexual risk behavior among HIV-uninfected men who have sex with men (MSM) participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis (PrEP) randomized trial in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de septiembre de 2013;64(1):87-94.

36. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 nov [citado 12 de enero de 2022]. Report No.: NCT03164564. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164564>
37. NIH celebrates FDA approval of long-acting injectable drug for HIV prevention [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2021 [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-celebrates-fda-approval-long-acting-injectable-drug-hiv-prevention>
38. Landovitz RJ, Li S, Grinsztejn B, Dawood H, Liu AY, Magnus M, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in low-risk HIV-uninfected individuals: HPTN 077, a phase 2a randomized controlled trial. *PLoS Med.* noviembre de 2018;15(11):e1002690.
39. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the Investigational Injectable HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV-uninfected Men and Women [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 oct [citado 12 de enero de 2022]. Report No.: NCT02178800. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178800>
40. Bekker L-G, Roux S, Sebastien E, Yola N, Amico KR, Hughes JP, et al. Daily and non-daily pre-exposure prophylaxis in African women (HPTN 067/ADAPT Cape

Town Trial): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet HIV. 1 de febrero de 2018;5(2):e68-78.

41. The HIV Prevention Trials Network | Prevention Now [Internet].2020 [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.hptn.org/research/studies/hptn067>

42. Holtz TH, Chitwarakorn A, Hughes JP, Curlin ME, Varangrat A, Li M, et al. HPTN 067/ADAPT: Correlates of sex-related pre-exposure prophylaxis adherence, Thai men who have sex with men, and transgender women, 2012–2013. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 de octubre de 2019;82(2):e18-26.

43. Murray MI, Markowitz M, Frank I, Grant RM, Mayer KH, Hudson KJ, et al. Satisfaction and acceptability of cabotegravir long-acting injectable suspension for prevention of HIV: Patient perspectives from the ECLAIR trial. HIV Clin Trials. agosto de 2018;19(4):129-38.

44. gTt-VIH | CROI 2016: Primeros datos de eficacia de un inyectable trimestral con cabotegravir como profilaxis preexposición [Internet].2016 [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/25-02-16

45. ViiV Healthcare. A Phase IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men (ECLAIR) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 dic [citado 12 de enero de 2022]. Report No.: NCT02076178. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076178>

46. gTt-VIH | CROI 2019: Descovy® se muestra no inferior a Truvada® como profilaxis preexposición al VIH [Internet]. 2019. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/07-03-19
47. THE PHASE 3 DISCOVER STUDY: DAILY F/TAF OR F/TDF FOR HIV PREEXPOSURE PROPHYLAXIS [Internet].2020. CROI Conference. [citado 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/phase-3-discover-study-daily-ftaf-or-ftdf-hiv-preexposure-prophylaxis/>
48. Antonio Antela Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela, Felipe García, Santiago Moreno. Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España [Internet]. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA); 2016 [citado 22 de enero de 2022]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf
49. Chou R, Evans C, Hoverman A, Sun C, Dana T, Bougatsos C, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 11 de junio de 2019;321(22):2214-30.
50. DAIDS Adverse Event Grading Tables | DAIDS Regulatory Support Center (RSC) [Internet]. 2020. [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://rsc.niaid.nih.gov/clinical-research-sites/daids-adverse-event-grading-tables>

51. ¿Cuánto cuesta Truvada? [Internet]. NurxTM. [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nurx.com/es/faq/how-much-does-truvada-cost/>

53. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Cost Comparison [Internet]. Pharmacoeconomic Review Report: Cabotegravir Tablets, Cabotegravir Extended-Release Injectable Suspension, and Rilpivirine Extended-Release Injectable Suspension (Vocabria, Cabenuva): (ViiV Healthcare ULC): Indication: HIV-1 infection [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566629/>

54. To be cost-effective, injectable PrEP can only cost about \$3000 more than US generic oral PrEP [Internet]. aidsmap.com. [citado 9 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.aidsmap.com/news/mar-2021/be-cost-effective-injectable-prep-can-only-cost-about-3000-more-us-generic-oral-prep>

Anexo 1

Tabla 6: Operacionalización de variables. Cuenca 2022

Operacionalización de variables				
	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Grupos de riesgo	Personas de determinados grupos de población que corren un mayor riesgo de adquirir el VIH en todos los países y regiones.	Cualitativa	Presencia de grupos de riesgo registrado en los ensayos clínicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Hombres que tienen sexo con hombres • Parejas heterosexuales serodiscordantes • Usuarios de drogas parenterales
Vía de administración	Ruta de entrada por el cual se introduce un fármaco al organismo para producir sus efectos.	Cualitativa	Uso de diferentes vías de administración en los ensayos clínicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Oral • Intramuscular • Vaginal
Forma farmacéutica	La forma farmacéutica es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento.	Cualitativa	Uso de diferentes formas farmacéuticas en los ensayos clínicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos • Inyecciones • Óvulos vaginales
Reacciones adversas	Es un evento médico indeseable o inesperado que se presenta como la	Clínica	Presencia de reacciones adversas registrado	<ul style="list-style-type: none"> • Leves • Moderadas • Graves

	consecuencia de la administración de cierto tratamiento en un individuo.		en los ensayos clínicos.	
Serología	Presencia de anticuerpos específicos para VIH – Agp24, ARN – VIH/ADN proviral.	Cualitativa	Valores anormales presentados por el método ELISA registrado en ensayos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Seropositivo • Seronegativo
Carga viral	Número de copias de ARN del virus que se encuentra presentes en plasma.	Cuantitativa	Presencia de número de copias de ARN viral por debajo de los límites de detección (< 50 copias/mL)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50 copias/mL Detectables • < 50 copias/mL No detectables
Eficacia	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera	Cualitativa	Presencia de una carga viral de ARN de VIH <50 copias/ml después de un contacto de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • No se contagia • Si se contagia
adherencia	Cumplimiento a cabalidad de un tratamiento prescrito	Cualitativa	Toma de la medicación en dosis y horarios correctos por parte del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Buena • Mala

Autores: María Elisa Landy, Santiago Arias

Anexo 2

Escala DAIDS de severidad de efectos adversos

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Clinical adverse event NOT identified elsewhere in this DAIDS AE grading table	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions OR Medical or operative intervention indicated to prevent permanent impairment, persistent disability, or death

Fuente: (50)

Autor: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS)

Anexo 3

Tabla 7: Tabla de presupuesto para la revisión sistemática sobre: Profilaxis preexposición para VIH: Eficacia, seguridad y adherencia. Cuenca 2022.

Presupuesto			
Rubro	Cantidad	Valor unitario	Valor total
Impresiones	200	0,02 ctvs	4,00 USD
Materiales de oficina	-	-	26,00 USD

Autores: María Elisa Landy, Santiago Arias

Anexo 4

Tabla 8: Tabla de cronograma de la revisión sistemática. Cuenca 2021-2022

Cronograma										
Actividades	Mensual									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Revisión final del protocolo y aprobación	X									
2. Validación de los estudios seleccionados	X	X	X							
3. Revisión y actualización del marco teórico				X						
4. Revisión de la discusión				X	X	X				
5. Informe final						X	X	X	X	X

Autores: Santiago Arias, María Elisa Landy