

Lima, diciembre de 2021

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 08-2021

Profilaxis intermitente pre-exposición a la infección por VIH en población clave



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Profilaxis intermitente pre-exposición a la infección por VIH en población clave

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2021

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dr. Ericson Gutiérrez Ingunza
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generada a solicitud de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B (ESPC ITS, VIH/SIDA y HB)

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Maria Calderon¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Profilaxis intermitente pre-exposición a la infección por VIH en población clave. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2021. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 08-2021.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN.....	13
II. OBJETIVO.....	16
III. METODOLOGIA.....	16
IV. RESULTADOS	18
V. CONCLUSIONES.....	29
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	30
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	30
VIII. FINANCIAMIENTO	30
IX. REFERENCIAS	31

MENSAJES CLAVE

- La profilaxis pre-exposición de la infección de VIH (PrEP) añade una opción adicional de prevención del VIH al uso de condones y lubricantes, asesoramiento conductual, profilaxis posterior a la exposición, tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, circuncisión médica masculina voluntaria y terapia antirretroviral para las parejas que viven con el VIH. Usualmente se basa en regímenes diarios utilizando Truvada® o Descovy®
- La profilaxis pre-exposición de la infección de VIH (PrEP) no diario es conocido también como "intermitente". También se utilizan términos para describir esquemas no diarios como "impulsado por eventos", "a demanda" o "off-label". Esta opción de esquema intermitente se postula como alternativa debido a la baja adherencia reportada de esquemas de PrEP diario. La reducción de la frecuencia de administración mediante el uso intermitente en lugar de diario podría mitigar las preocupaciones sobre la toxicidad y el costo de los esquemas PrEP, especialmente hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), mujeres transgénero y trabajadores sexuales.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de esquemas de PrEP no diarios o intermitentes en la prevención de infección de VIH en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), mujeres transgénero y trabajadores sexuales.
- La evidencia con respecto a profilaxis intermitente o no diaria pre-exposición a la infección de VIH HSH, mujeres transgénero y trabajadores sexuales o de alto riesgo de infección, es abundante y se basa en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados, así como en otros estudios posteriores.
- El estudio de esquemas no diarios se fundamenta a partir del estudio IPERGAY que demuestra que regímenes de PrEP no diarios son efectivos disminuyendo la incidencia de VIH comparado con placebo. Posteriormente, el estudio ADAPT, en múltiples publicaciones, demuestra que existe evidencia que los esquemas no diarios sean de igual adherencia que los esquemas de PrEP diario en población de HSH y mujeres transgénero, sin embargo, muestra que en un subgrupo de HSH en New York los regímenes de PrEP diarios tendrían mayor adherencia. Otros ensayos clínicos muestran que la adherencia a régimen diarios y no diarios sería equivalente.

- En general todas las guías de práctica clínica recabadas (cinco) aceptan PrEP no diario dentro de sus recomendaciones como una opción de esquema PrEP de VIH, cuya elección se basa en la preferencia del usuario.
- No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria o evaluaciones económicas de la región.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B (ESPC ITS, VIH/SIDA y HB)

a. Cuadro clínico

La profilaxis pre-exposición de la infección de VIH (PrEP) añade una opción adicional de prevención del VIH al uso de condones y lubricantes, asesoramiento conductual, profilaxis posterior a la exposición, tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, circuncisión médica masculina voluntaria y terapia antirretroviral para las parejas que viven con el VIH. La PrEP reduce el VIH hasta en un 90 % en comparación con el placebo cuando se toma correctamente. Usualmente se basa en regímenes diarios utilizando Truvada® o Descovy®

Tecnología sanitaria

La PrEP no diaria es conocido también como "intermitente". También se utilizan términos para describir esquemas no diarios como "impulsado por eventos", "a demanda" o "off-label". Esta opción de esquema intermitente se postula como alternativa debido a la baja adherencia reportada de esquemas de PrEP diario. El tipo de PrEP "no diario" o "intermitente" que se ha descrito más comúnmente es el programa "2-1-1". Esto significa tomar 2 píldoras 24 horas antes de tener relaciones sexuales, 1 píldora 24 horas después de la primera dosis y 1 píldora 24 horas después de la segunda dosis. La reducción de la frecuencia de administración mediante el uso intermitente en lugar de diario podría mitigar las preocupaciones sobre la toxicidad y el costo de los esquemas PrEP, especialmente hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), mujeres transgénero y trabajadores sexuales.

OBJETIVO

El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de esquemas de PrEP no diarios o intermitentes en la prevención de infección de VIH en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), mujeres transgénero y trabajadores sexuales.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que

realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionaron una RS, cuatro ECAs (presentados en 5 publicaciones) y 2 estudios adhoc observacionales. Se identificaron cinco guías de practica clínica.

Una RS (publicada como abstract de un congreso) demostró que la provisión que la provisión de dos regímenes (diario e intermitente) se asoció con una tasa más baja de interrupción, en comparación con la provisión de un régimen único (diario) (12,3% frente a 31,4%, $P < 0,001$). No se pudo hacer una valoración de la calidad de este estudio ya que sólo se encuentra en formato de abstract

En el año 2021, se publicó un ECA para medir la cobertura de PrEP en coito anal sin condón (CLAI, del inglés condomless anal intercourse) para el uso de PrEP diario vs PrEP intermitente. Las diferencias entre el número de días con CLAI, días de CLAI cubiertos por PrEP y la proporción de días con PrEP cubiertos con PrEP no fue estadísticamente significativo. Se notificaron eventos adversos leves y de duración limitada, como diarrea, dolor de cabeza, náuseas y mareos, en 37 (31%) y 10 (8%) durante los períodos diarios e intermitente, respectivamente. Otro ECA publicado hizo esta misma comparación para evaluar adherencia de PrEP en el año 2012 en donde se demostró que había una mejor adherencia de los regímenes diarios comparados con el PrEP intermitente. La aceptabilidad de PrEP, indistintamente del tipo de régimen, fue alta.

El estudio IPERGAY fue uno de los primeros en evaluar la efectividad de PrEP en esquema intermitente vs placebo. Se evaluó la incidencia de VIH entre otros desenlaces. En el grupo que utilizó PrEP intermitente, 2/199 tuvieron una infección por VIH emergente, con una tasa de 0,9 casos por 100 personas-año, y en el grupo de placebo esto fue 14/201, con una tasa de 6,6 casos por 100 personas-año (RRR 86%; IC del 95%: 40% a 98%, $p = 0,002$). Estas diferencias de incidencia a favor del grupo que recibió PrEP fueron sostenidas en los estudios posteriores ad-hoc demostrando la efectividad de los esquemas intermitentes.

El estudio ADAPT se publicó en el año 2018 y compara diferentes regímenes no diarios de PrEP vs regímenes diarios. El estudio de más de 500 participantes incluyó mujeres en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, y hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero en Bangkok, Tailandia

y Harlem, Nueva York en Estados Unidos de América. Sólo describiremos los resultados de la población de interés en Tailandia y Estados Unidos de América (EEUU). Después de un período de cuatro semanas de dosificación observada directamente una vez a la semana, los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres regímenes de dosificación de PrEP durante 24 semanas: a) diario, b) controlado por el tiempo: dos veces por semana con una dosis posterior al sexo, o c) controlado por eventos: antes y después del sexo. De acuerdo con nuestra población de interés para el presente documento describiremos los resultados del centro de EEUU y Tailandia. Los HSH tailandeses en Bangkok tuvieron los niveles más altos de cobertura y cumplimiento de los regímenes de dosificación diarios y basados en el tiempo. Ambos fueron significativamente más altos en comparación con el brazo basado en eventos (el 85 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo diario, el 84 % en el brazo basado en tiempo y el 74 % en el brazo basado en eventos). Estos hallazgos indican que algunos HSH y mujeres transgénero podrían adherirse a estos regímenes de PrEP no diarios, aunque la cobertura fue significativamente menor en el brazo basado en eventos. En la cohorte de HSH jóvenes, predominantemente afroamericanos, en Harlem, EEUU, los participantes tuvieron un nivel estadísticamente significativo más alto de cobertura de actos sexuales en el brazo diario (el 66 % de todos los eventos sexuales se cubrieron por completo) en comparación con los brazos no diarios (47 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo controlado por tiempo; el 52 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo controlado por eventos). La adherencia fue significativamente mayor entre los asignados al brazo diario en comparación con los asignados a los brazos no diarios

En general todas las guías de práctica clínica recabadas aceptan PrEP no diario dentro de sus recomendaciones como una opción de esquema PrEP, cuya elección se basa en la preferencia del usuario.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a profilaxis intermitente o no diaria pre-exposición a la infección de VIH HSH, mujeres transgénero y trabajadores sexuales o de alto riesgo de infección, es abundante y se basa en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados, así como en otros estudios posteriores. El estudio de esquemas no diarios se fundamenta a partir del estudio IPERGAY que demuestra que regímenes de PrEP no diarios son efectivos disminuyendo la incidencia de VIH comparado con placebo. Posteriormente, el estudio ADAPT, en múltiples publicaciones, demuestra que existe evidencia que los esquemas no diarios sean de igual adherencia que los esquemas de PrEP diario en población de HSH y mujeres transgénero, sin embargo, muestra que en un subgrupo de HSH en New York los regímenes de PrEP diarios tendrían mayor adherencia. Otros ensayos clínicos muestran que la adherencia a régimen diarios y no diarios sería equivalente. En general todas las guías de práctica clínica recabadas (cinco)

aceptan PrEP no diario dentro de sus recomendaciones como una opción de esquema PrEP de VIH, cuya elección se basa en la preferencia del usuario.

No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria o evaluaciones económicas de la región.

PALABRAS CLAVES: virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, VIH, profilaxis pre-exposición

I. INTRODUCCIÓN

a. Cuadro clínico

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un problema de salud pública, estimándose en el año 2020 que 37,7 millones (30,2 a 45,1 millones) de personas viven con VIH (PVVIH) en el mundo. Desde el 2010, las nuevas infecciones por el VIH descendieron alrededor de un 31%, desde 2,1 millones [1,5 millones–2,9 millones] hasta 1,5 millones [1,0 millón–2,0 millones] en 2020.(1). El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de enfermedades del Ministerio de Salud del Perú reportó que los casos acumulados de VIH y SIDA hasta junio del 2018 fueron de 115 797 y 41 684 casos respectivamente, presentándose éstos principalmente en Lima y Callao en un 70%.(2)

La epidemia de VIH/SIDA en el Perú es de tipo “concentrada”, afectando en mayor magnitud a grupos de población con mayor riesgo de infección. La prevalencia estimada de VIH en gestantes es 0,23%, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es 12% (1 de cada 8 HSH vive con VIH) y entre mujeres transgénero es de 21%, es decir, 1 de cada 5 mujeres transgénero vive con VIH. (3-5)

La PrEP añade una opción adicional de prevención del VIH al uso de condones y lubricantes, asesoramiento conductual, profilaxis posterior a la exposición, tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, circuncisión médica masculina voluntaria y terapia antirretroviral para las parejas que viven con el VIH. La PrEP reduce el VIH hasta en un 90 % en comparación con el placebo cuando se toma correctamente. (6) El uso de PrEP ha demostrado ser eficaz para prevenir el VIH en HSH y mujeres transgénero basado en el Estudio iPrEX. (7) Este estudio demostró la efectividad de PrEP en la reducción de 44% en la incidencia de VIH después del uso diario de la píldora de combinación de dosis fija Truvada® (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (FTC / TDF). La eficacia se correlacionó estrechamente con la adherencia al fármaco y los niveles de fármaco en otras poblaciones de riesgo. (7)

Adicionalmente, PrEP se cataloga como una estrategia de prevención adicional para personas VIH-negativo en riesgo substancial a exposición a VIH que no siempre tienen la capacidad de tener sexo seguro y que están listos para tener un continuo seguimiento con pruebas para VIH. El término “riesgo substancial” no tiene una definición estricta y depende de las prioridades nacionales epidémicas. Algunos grupos de HSH, trabajadores sexuales en lugares de alta incidencia, y compañeros sexuales de gente viviendo con VIH tienen una incidencia excepcionalmente alta de VIH. Para individuos de estas poblaciones, los marcadores de “riesgo substancial” pueden incluir: sexo frecuente sin preservativo, infecciones de transmisión sexual a repetición, y uso repetido de profilaxis post-exposición. (6)

Existen críticas con respecto al uso de PrEP en las cuales se ha expresado preocupación por el costo de mantener a una gran población de personas VIH-negativas en tratamiento crónico diario, así como por el potencial de compensación por conductas de riesgo del VIH. (8) En poblaciones clave de riesgo específicamente se describe que el estigma relacionado con PrEP se produce a nivel interpersonal e incluyen asociaciones de la PrEP con la promoción del riesgo, el estigma relacionado con el VIH y la promiscuidad. Otros temas frecuentes en todos los niveles socio-ecológicos incluyen la desconfianza y discriminación de los proveedores, la desconfianza del gobierno y la industria farmacéutica, la homofobia internalizada, la desconfianza en la eficacia de la PrEP, entre otros. El estigma relacionado con la PrEP persiste y exige intervenciones para modificar su impacto. (9)

b. Descripción de la Tecnología

El PrEP no diario es conocido también como "intermitente". También se utilizan términos para describir esquemas no diarios como "impulsado por eventos", "a demanda" o "off-label". Esta opción de esquema intermitente se postula como alternativa debido a la baja adherencia reportada de esquemas de PrEP diario. El estudio VOICE y FEM-PrEP demostraron una adherencia a PrEP diario de 50-80%, incluso en ensayos clínicos entre mujeres jóvenes africanas la adherencia llegó a ser tan baja como 30% (10)

Existen dos medicamentos aprobados para uso como PrEP contra la infección por el VIH, Truvada® y Descovy®, los cuales tienen composición similar con el antiretroviral Emtricitabina y Tenofovir con diferentes tipos de éste último. (11) Estos dos esquemas se componen de la combinación de dos inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa. Se debe hacer pruebas para VIH cada tres meses durante su uso. (12, 13) Los dos esquemas terapéuticos han demostrado tener efectividad y perfiles de seguridad a largo plazo similares según un estudio fase 3 multicéntrico realizado en Europa y Estados Unidos. (14)

Truvada® (Emtricitabina 200mg / Tenofovir Disoproxil fumarato 300mg también llamado FTC/TDF) fue inicialmente aprobado en Estados Unidos en el 2004 por la FDA y desde el 2005 por la EMA (European Medicines Agency). (15) Se puede encontrar en tabletas con presentaciones de 200 mg/300 mg, 167 mg/250 mg, 133 mg/200 mg, and 100 mg/150 mg de FTC y TDF respectivamente. (12) Se utiliza para todas las personas en riesgo de contraer el VIH a través de las relaciones sexuales o el consumo de drogas inyectables. Se debe utilizar como PrEP en pacientes adultos y adolescentes de al menos 35kg y como tratamiento para VIH en pacientes

de al menos 17kg. Los efectos adversos más frecuente para pacientes infectados con VIH fueron diarrea, náusea, fatiga, cefalea, mareo, depresión, insomnio, sueños anormales y rash, mientras que los efectos adversos más frecuente para pacientes no infectados fueron cefalea, dolor abdominal y disminución de peso (16) Truvada® se encuentra disponible en Perú con un registro sanitario activo (EE09637) comercializado por Biotoscana Farma de Perú S.A.C. (17)

Descovy® (Emtricitabina 200mg / Tenofovir alafenamida 25mg, también llamado FTC/TAF) fue inicialmente aprobado en Estados Unidos en el 2015 por la FDA y desde el 2016 por la EMA. (18) Su única presentación disponible es de 200mg/25mg de FTC y TAF respectivamente. Se utiliza para PrEP en pacientes de riesgo como HSH adultos y adolescentes de al menos 35kg y como tratamiento para VIH no se recomienda usar en pacientes de menos de 25kg. No se recomienda para individuos que practican sexo vaginal debido a que su efectividad no ha sido evaluada para esta población. El efecto adverso más frecuente para pacientes infectados con VIH fue náusea y el efecto adverso más frecuente para pacientes no infectados fue diarrea. (13) Descovy no cuenta con registro sanitario en Perú para su comercialización.

El tipo de PrEP "no diario" o "intermitente" que se ha descrito más comúnmente es el programa "2-1-1". Esto significa tomar 2 píldoras 24 horas antes de tener relaciones sexuales, 1 píldora 24 horas después de la primera dosis y 1 píldora 24 horas después de la segunda dosis. Existe evidencia científica de que el programa "2-1-1" brinda una protección eficaz a los hombres homosexuales y bisexuales cuando tienen sexo anal sin condón. (19, 20)

La reducción de la frecuencia de administración mediante el uso intermitente en lugar de diario podría mitigar las preocupaciones sobre la toxicidad y el costo de los esquemas PrEP. Las largas semividas intracelulares de TDF y FTC, 40-60 horas, presentan esta posibilidad teórica. Un estudio de provocación con macacos demostró que la PrEP Truvada® intermitente ofrecía una protección comparable a la PrEP diaria contra la transmisión rectal de individuos viviendo con VIH. Sin embargo, hay pocos estudios que evalúen la adherencia y la aceptabilidad de los regímenes de PrEP intermitentes en los grupos de riesgo de infección por el VIH. En particular, se desconoce la preferencia y el cumplimiento de las dosis fijas (es decir, una vez a la semana o dos veces por semana) frente a la dosificación poscoital. Incluso el estudio de PrEP es de interés para el desarrollo de vacunas contra el VIH, dado que ésta también puede tener el potencial de permitir el desarrollo de respuestas inmunitarias específicas contra el VIH en personas con exposiciones repetidas de las mucosas que no se infectan. (21)

Se postula a que el uso de PrEP intermitente podría ser más beneficioso comparado con el PrEP diario con respecto a la adherencia al tratamiento y por consecuencia, en la prevención de infección de VIH. (21) Además, regímenes no diarios podrían reducir los costos en el tratamiento. (22)

II. OBJETIVO

El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de esquemas de PrEP no diarios o intermitentes en la prevención de infección de VIH en hombres que tienen sexo con otros hombres, mujeres transgénero y trabajadores sexuales.

III. METODOLOGIA

a. Formulación de pregunta PICO

Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	❖ Población clave: Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), mujeres transgénero, trabajadores sexuales.
Intervención	❖ Profilaxis preexposición para VIH no diaria: esquemas intermitentes, a demanda, off label, por eventos.
Comparador	❖ Profilaxis preexposición para VIH diaria.
Outcome/Desenlace	❖ Prevención de infección por VIH ❖ Aceptabilidad de esquema ❖ Adherencia al esquema ❖ Eventos adversos asociados
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región

b. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de infectología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2021 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el Anexo 1.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

c. Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (14). Debido a que en búsquedas preliminares se identificó la escasez de ECAs, se decidió incluir estudios observacionales de la tecnología de interés.

Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (15, 16)

d. Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

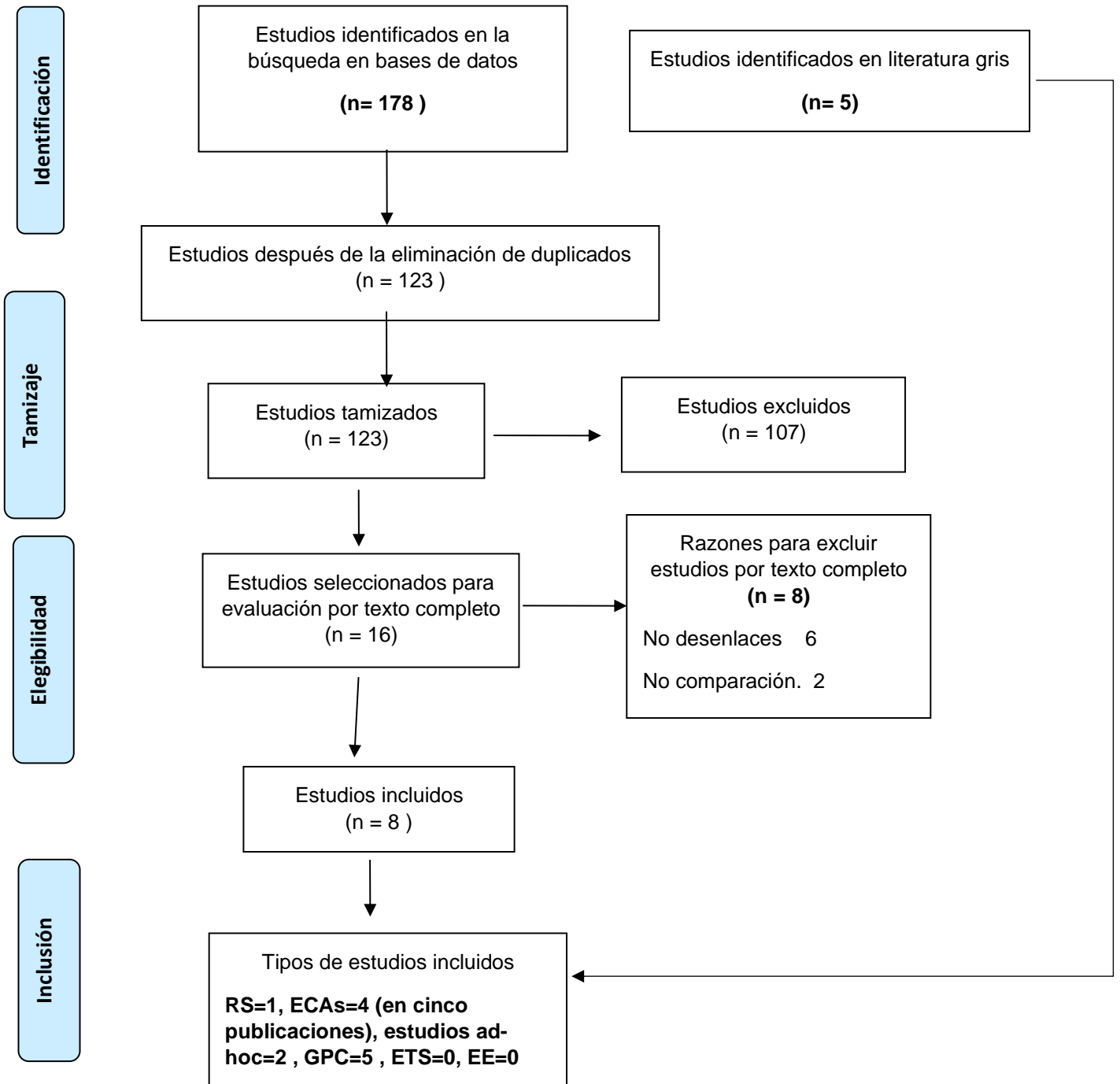
e. Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). (17) Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron una RS, cuatro ECAs (presentados en 5 publicaciones) y 2 estudios adhoc observacionales. Se identificaron cinco guías de practica clínica.

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

REVISIONES SISTEMATICAS

Zhang et al. presentaron un poster en el congreso mundial de Infecciones de Transmisión sexual y VIH en Julio del 2021 en el cual describen una RS y metaanálisis de estudios longitudinales con una búsqueda hasta diciembre del 2020. Los estudios incluidos evaluaban y presentaban datos sobre discontinuación o adherencia inadecuada al PrEP oral. Se identificaron 87 estudios longitudinales (N=54,313) en 21 países (30 estudios reportaron discontinuación, 28 adherencia inadecuada y 29 reportaron ambas). La tasa de discontinuación de PrEP en seis meses fue 36.0% (95% IC 20.8–51.3%, I2=99.7). Para nuestros objetivos sólo mencionaremos los resultados de nuestra población de interés. Las tasas de interrupción en seis meses después del inicio de la PrEP en homosexuales, bisexuales y hombres que tienen sexo con hombres fue de 31,3%, IC del 95% 13,4-49,3%, I2 = 99,7. En esta población, la provisión de dos regímenes (diario e intermitente) se asoció con una tasa más baja de interrupción, en comparación con la provisión de un régimen único (diario) (12,3% frente a 31,4%, P <0,001). No se describió el número específico de estudios ni la población para estos metaanálisis específicos en nuestra población de interés. (27)

ENSAYOS CLINICOS/ESTUDIOS OBERVACIONALES COMPARATIVOS

Kwan et al. Publicaron en el 2021 un ECA para comparar el régimen diario versus a demanda (intermitente) de PrEP para cobertura de coito anal sin condón (CLAI, del inglés condomless anal intercourse) en HSH. Se realizó un ensayo cruzado, aleatorizado, controlado, abierto, en un hospital universitario de Hong Kong. Los participantes eran HSH VIH negativos sexualmente activos de 18 años a más, con función renal normal, sin infección crónica por hepatitis B y con al menos un comportamiento de riesgo en los últimos 6 meses (uso de drogas durante los encuentros sexuales, diagnóstico con alguna infección de transmisión sexual (ITS), múltiples parejas sexuales, pareja viviendo con VIH sin importar su carga viral). Se prescribieron comprimidos de Truvada® para la PrEP. Todos los participantes iniciaron con un régimen diario de 2 semanas con Truvada® antes del periodo de estudio de 32 semanas (dividido en 2 periodos de intervención de 16 semanas cada uno) para evaluar su tolerabilidad antes de la aleatorización en 2 grupos. Estos fueron elegidos en una proporción de 1: 1 con un tamaño de bloque de cuatro, el que primero iniciaría con PrEP intermitente y el que primero iniciaría con PrEP diario. El primer grupo recibió PrEP diario con una tableta oral durante 16 semanas sin importar el patrón de actividad sexual. El grupo con 16 semanas de PrEP intermitente, recibió dos tabletas para su consumo dentro de las 2 a 24 horas de haber tenido coito, y luego, si sucedía otra actividad sexual, se tomaba una tableta cada una a las 24 y 48 horas de la primera dosis (régimen recomendado en el estudio IPERGAY). El resultado primario fue buscar días de la CLAI que refleje la adherencia para prevención-efectividad. Resultados secundarios incluyeron ingesta de Truvada ® derivado del

porcentaje de día en PrEP y tasa de retención, diagnósticos de ITS, preferencias de régimen y percepción de riesgo. La población de estudio (N=119, edad media=30) se dividió en 2: El primer brazo que inicio con PrEP intermitente (n = 60) y el segundo brazo que inicio con PrEP diario (n=59). La tasa de finalización de tratamiento a las 16 y 32 semanas fue de 94% y 87% respectivamente sin diferencia significativa entre ambos brazos. Las diferencias entre el número de días con CLAI (p = 0.94), días de CLAI cubiertos por PrEP (p = 0.97) y la proporción de días con PrEP cubiertos con PrEP (p = 0.93) no fue estadísticamente significativo entre los dos brazos. La proporción media de días de CLAI cubiertos con PrEP fue 100% (RIQ: 83-100%) durante los periodos diarios y 93% (RIQ: 80-100%) durante el periodo intermitente (p = 0.14). Los HSH que tuvieron cobertura alta (>90%) de días CLAI con PrEP fueron mayores en edad (p = 0.0086), no actuaron como rol receptivo durante el coito solamente (p = 0.025), no tuvieron parejas sexuales con PrEP al inicio (p = 0.031) y a las 24 semanas (p = 0.034), y en la semana 24 tuvieron mayores probabilidades de buscar parejas sexuales (p = 0.044). Después de ajustar por el número de días de CLAI, los participantes menores de 30 años (p = 0.022) y los que tuvieron parejas en PrEP (p = 0.0062) tuvieron menores probabilidades de alcanzar una cobertura alta. Aproximadamente, la mitad (47%) fueron diagnosticados con al menos un episodio de ITS incidente. Se notificaron eventos adversos leves y de duración limitada, como diarrea, dolor de cabeza, náuseas y mareos, en 37 (31%) y 10 (8%) durante los períodos diarios e intermitente, respectivamente. Al final del estudio, no hubo diferencia entre un esquema y el otro. (28)

Molina et al. Publicaron en el año 2015 el estudio IPERGAY que se realizó en Francia y Canadá y tuvo una mediana de seguimiento de 9,3 meses. El estudio IPERGAY fue un ECA doble ciego que evaluó Truvada® o placebo tomado a demanda (intermitente) antes y después de la actividad sexual en 414 hombres de alto riesgo que tienen relaciones sexuales con hombres en Francia y Canadá.(29) La población fue de hombres VIH negativos o mujeres transgénero de 18 años o más que tienen relaciones sexuales con hombres y tienen un alto riesgo de infección por el VIH. Esto se definió como un historial de sexo anal sin protección con al menos 2 parejas durante los últimos 6 meses. En total, se seleccionaron 445 personas para su inclusión en el ensayo y 414 se asignaron al azar (el método de cegamiento de la asignación no está claro). La mediana de edad fue de 35 años, el 73% de las personas no estaban en pareja y la mediana del número de parejas en los últimos 2 meses fue de 8 (rango intercuartil 5-17). 206 personas fueron aleatorizadas para recibir una combinación de dosis fija de emtricitabina / tenofovir disoproxil 200 mg / 245 mg (Truvada®) intermitente y 208 personas para recibir placebo. Se indicó a las personas que tomaran una dosis de carga de 2 comprimidos con comida de 2 a 24 horas antes de tener relaciones sexuales, seguida de un tercer comprimido 24 horas después de la primera ingesta del fármaco y un cuarto comprimido 24 horas después. En caso de múltiples episodios consecutivos de

relaciones sexuales, se indicó a las personas que tomaran 1 tableta diaria hasta la última relación sexual y luego tomar las 2 tabletas posteriores a la exposición. Al reanudar la profilaxis previa a la exposición, se les indicó a las personas que tomaran una dosis de carga de 2 tabletas, a menos que la última ingesta de medicamentos fuera menos de una semana antes, cuando se les indicó que tomaran 1 tableta. Esto se sumó a un paquete integral de servicios de prevención que incluye asesoramiento para la reducción de riesgos, condones y manejo de infecciones de transmisión sexual. Después de una revisión intermedia por parte de un comité de seguimiento de datos independiente, el grupo de placebo se interrumpió y a todos los participantes del estudio se les ofreció emtricitabina / tenofovir disoproxil 200 mg / 245 mg (Truvada) intermitente. Hubo un tiempo de seguimiento total de 431 años-persona, con una mediana de seguimiento de 9,3 meses (rango intercuartil de 4,9 a 20,6 meses). Truvada ® 'intermitente' redujo el riesgo relativo de contraer la infección por VIH en un 86% en comparación con el placebo. En el grupo de Truvada ®, 2/199 tuvieron una infección por VIH emergente, una tasa de 0,9 casos por 100 personas-año, y en el grupo de placebo esto fue 14/201, una tasa de 6,6 casos por 100 personas-año (RRR 86%; IC del 95%: 40% a 98%, p = 0,002). Esto equivale a una diferencia de tasas de 5,7 casos por 100 personas-año o un NNT de 18 por año (IC del 95%: 15 a 38).(29)

En el 2017, Molina et al. publicaron un estudio observacional cohorte abierto para evaluar la eficacia, seguridad y efecto del comportamiento sexual de HSH usando PrEP a demanda (intermitente). La población constó de HSH previamente reclutados para el estudio ANRS IPERGAY en 7 ciudades (6 en Francia y una en Canadá) con una población final de 361 participantes y un seguimiento medio de 18.4 (RIQ 17.7-19.1). Se utilizó Truvada ® de uso intermitente para ser usado antes y después del coito. Un participante que discontinuó PrEP adquirió la infección por VIH. La incidencia del mismo fue de 0.19/100personas-año (IC 95% 0.01-1.08) comparado con 6.60/100 personas-año (3.60-11.05) en el grupo placebo del estudio aleatorio, indicando una reducción de 97% (IC 95% 81-100) en la incidencia de VIH con PrEP intermitente. Se reportaron eventos adversos gastrointestinales en 49 participantes (14%) que se autolimitaron, sólo 4 participantes (1%) discontinuaron PrEP, 3 de ellos por elevación de creatinina plasmática. La proporción de participantes que reportaron coito sin preservativo en su último coito anal receptivo, incremento significativamente de 77% (136 a 176 participantes) al inicio hacia 86% (66 a 77 participantes) en el seguimiento a los 18 meses (P de tendencia= 0.0004). La incidencia de una ITS bacteriana durante el estudio abierto no cambió significativamente comparada con la fase aleatoria (59.0 versus 49.1/100 personas-años, respectivamente; p=0.11). Se concluye que la PrEP intermitente es altamente efectivo para prevenir VIH entre HSH y se presenta como alternativa al PrEP diario expandiendo las

alternativas para prevención de VIH. Adicionalmente, las altas tasas de ITS debido al desuso del preservativo no redujeron la eficacia de PrEP y garantizan testeo frecuente. (30)

En el año 2019 Antoni et al. Publicaron un estudio ad-hoc incluyendo los participantes del estudio ANRS IPERGAY fueron asignados al azar para recibir PrEP (una combinación de dosis fija de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato y 200 mg de emtricitabina por pastilla) o placebo. El punto final primario fue el diagnóstico de infección por VIH-1. El consumo de píldoras se evaluó contando las píldoras devueltas en cada seguimiento y estimando la concentración de tenofovir a partir de muestras de plasma congelado. Los participantes fueron entrevistados en cada visita para evaluar el patrón de uso de la PrEP. Todos los participantes inscritos en la población por intención de tratar modificada de la fase doble ciego del ensayo ANRS IPERGAY fueron elegibles para este análisis post-hoc. Calculamos el tiempo total de seguimiento para períodos de relaciones sexuales menos frecuentes con alta adherencia a la PrEP (15 tabletas o menos por mes tomadas sistemáticamente o con frecuencia durante las relaciones sexuales). Para estimar el tiempo de adquisición del VIH, se realizaron ensayos ELISA de VIH-1/2 de cuarta generación, ensayos de ARN de VIH-1 en plasma y análisis de transferencia Western utilizando muestras congeladas, y la etapa de la infección por VIH se definió de acuerdo con la estadificación de Fiebig. La incidencia del VIH se comparó entre los dos grupos de tratamiento entre personas que tenían relaciones sexuales menos frecuentes con una alta adherencia a la PrEP. En este análisis se incluyeron 400 participantes que fueron asignados al azar para recibir PrEP (n=199) o placebo (n=201) entre el 22 de febrero de 2012 y el 17 de octubre de 2014. 270 participantes tuvieron al menos un período de relaciones sexuales poco frecuentes con una alta adherencia a la PrEP durante el estudio (134 años-persona de seguimiento. Durante estos períodos, los participantes de ambos grupos reportaron una mediana de 5,0 (IQR 2,0–10,0) episodios de relaciones sexuales por mes y usaron una mediana de 9,5 (6,0–13,0) tabletas por mes. Se diagnosticaron seis infecciones por VIH-1 en el grupo de placebo (incidencia de VIH de 9,2 por 100 años-persona; IC del 95 %: 3,4–20,1) y ninguna en el brazo de tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina (incidencia de VIH de 0 por 100 años-persona; 0–5.4; p=0.013), con una reducción relativa de la incidencia del VIH del 100% (IC 95% 39–100).(31)

Mutia et al. publicaron en el 2012 un ECA evaluando la seguridad y adherencia de PrEP a demanda (intermitente) en HSH Africanos y trabajadoras sexuales en dos centros de salud en Kenya. Ambos grupos fueron divididos aleatoriamente a tomar Truvada® diario o con régimen intermitente (Lunes, viernes y dentro de las 2 horas después del coito, sin exceder una dosis por día) o placebo con un tiempo de seguimiento de 4 meses. La adherencia se evaluó con el sistema

de monitoreo de eventos de medicación (MEMS), la información sobre actividad sexual se midió por mensaje de texto (SMS), consultas y entrevistas de seguimiento con un periodo de llamado de un mes. Los eventos de seguridad fueron similares entre todos los grupos. Las tasas de adherencia media de MEMS fue 83% (RIQ: 63-92) para la dosis diaria y 55% (RIQ: 28-78) para la dosis fija intermitente ($p=0.003$), mientras que la adherencia a cualquier dosis postcoital fue 26% (RIQ: 14-50). Las respuestas por SMS fueron bajas, lo cual podría haber impactado a la medida de adherencia de dosis postcoital. La aceptabilidad de PrEP fue alta, sin importar el tipo de régimen. Se concluye que la adherencia a regímenes de dosis a demanda, dosis fijas y en particular dosis relacionadas al coito, podría tener mayores dificultades en comparación a la adherencia a la dosis diaria.(32)

El estudio HPTN 067, también conocido como Estudio ADAPT, se diseñó para evaluar si el uso no diario de Truvada ® oral como PrEP en comparación con el uso diario, demostraría una cobertura equivalente de los actos sexuales, menor cantidad de píldoras necesarios para la cobertura y la disminución de los efectos secundarios de los medicamentos autoinformados durante 24 semanas. El estudio también evaluó la adherencia autoinformada y analizó los niveles de fármaco en la sangre de los participantes. Este tuvo muchas publicaciones que intentaremos resumir a continuación. El estudio de más de 500 participantes incluyó mujeres en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, y hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero (TGW) en Bangkok, Tailandia y Harlem, Nueva York en Estados Unidos de América. Sólo describiremos los resultados de la población de interés en Tailandia y Estados Unidos de América. Después de un período de cuatro semanas de dosificación observada directamente una vez a la semana, los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres regímenes de dosificación de PrEP durante 24 semanas: a) diario, b) controlado por el tiempo: dos veces por semana con una dosis posterior al sexo, o c) controlado por eventos: antes y después del sexo. A los participantes del estudio se les dio un dispositivo Wisepill que rastrea cada vez que un participante abre el envase para tomar una pastilla. Luego, un miembro del equipo de estudio usó estos datos para realizar entrevistas semanales por teléfono o en persona para preguntar a los participantes si la fecha y la hora registradas por el dispositivo Wisepill realmente implicaban tomar una dosis. En estas entrevistas también se recogieron fechas y horas de eventos sexuales durante la última semana. Se recolectaron muestras de sangre y se analizaron para Truvada ® y sus metabolitos activos a las 10 y 30 semanas del estudio. Además de la adherencia general, el estudio evaluó la cobertura de PrEP para cada evento sexual, definido como tomar al menos una píldora en los cuatro días (96 horas) antes del evento sexual y al menos una píldora dentro de las 24 horas posteriores a la relación sexual. Los HSH tailandeses en Bangkok tuvieron los niveles más altos de cobertura y cumplimiento de los regímenes de dosificación diarios y basados en el tiempo. Ambos fueron

significativamente más altos en comparación con el brazo basado en eventos (el 85 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo diario, el 84 % en el brazo basado en tiempo y el 74 % en el brazo basado en eventos). Estos hallazgos indican que algunos HSH y mujeres transgénero podrían adherirse a estos regímenes de PrEP no diarios, aunque la cobertura fue significativamente menor en el brazo basado en eventos. En la cohorte de HSH jóvenes, predominantemente afroamericanos, en Harlem, Harlem, Nueva York en Estados Unidos de América. En esta cohorte, los participantes tenían un nivel estadísticamente significativo más alto de cobertura de actos sexuales en el brazo diario (el 66 % de todos los eventos sexuales se cubrieron por completo) en comparación con los brazos no diarios (47 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo controlado por tiempo; el 52 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo controlado por eventos). La adherencia fue significativamente mayor entre los asignados al brazo diario en comparación con los asignados a los brazos no diarios.(33, 34)

El resumen de las características relevantes de estos estudios se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Resumen de la evidencia de estudios primarios o revisiones sistemáticas incluidas

Se muestra el resumen de una RS, cuatro ECAs (presentados en 5 publicaciones) y 2 estudios adhoc observacionales

Autor/Año	Tipo de estudio	Población	Comparación	Desenlaces relevantes
Zhang et al. 2021	RS	Homosexuales, bisexuales y HSH	Adherencia de regímenes de PrEP diario e intermitente vs PrEP diario	La provisión de dos regímenes (diario e intermitente) se asoció con una tasa más baja de interrupción, en comparación con la provisión de un régimen único (diario) (12,3% frente a 31,4%, P <0,001).
Kwan et al. 2021	ECA	HSH (N=119)	Cobertura de PrEP en coito anal sin condón (CLAI, del inglés condomless anal intercourse) para PrEP diario vs PrEP intermitente	Las diferencias entre el número de días con CLAI (p = 0.94), días de CLAI cubiertos por PrEP (p = 0.97) y la proporción de días con PrEP cubiertos con PrEP (p = 0.93) no fue estadísticamente significativo entre los dos brazos. La proporción media de días de CLAI cubiertos con PrEP fue 100% (RIQ: 83-100%) con PrEP diarios y 93% (RIQ: 80-100%) durante el PrEP intermitente (p = 0.14). Se notificaron eventos adversos leves y de duración limitada, como diarrea, dolor de cabeza, náuseas y mareos, en 37 (31%) y 10 (8%) durante los períodos diarios e intermitente, respectivamente
Molina et al. 2015	ECA (IPERGAY pivotal)	HSH o mujeres transgénero (n=414)	Incidencia de VIH de PrEP intermitente vs placebo	Truvada® 'intermitente' redujo el riesgo relativo de contraer la infección por VIH en un 86% en comparación con el placebo. En el grupo de Truvada®, 2/199 tuvieron una infección por VIH emergente, una tasa de 0,9 casos por 100 personas-año, y en el grupo de placebo esto fue 14/201, una tasa de 6,6 casos por 100 personas-año (RRR 86%; IC del 95%: 40% a 98%, p = 0,002).
Molina et al. 2017	Análisis ad-hoc de IPERGAY	HSH o mujeres transgénero (n=361)	Eventos adversos asociados al uso de PrEP intermitente vs placebo	Se reportaron eventos adversos gastrointestinales en 49 participantes (14%) que se autolimitaron, solo 4 participantes (1%) discontinuaron PrEP, 3 de ellos por elevación de creatinina plasmática. La proporción de participantes que reportaron coito sin preservativo en su último coito anal receptivo, incremento significativamente de 77% (136 a 176 participantes) al inicio hacia 86% (66 a 77 participantes) en el seguimiento a los 18 meses (P de tendencia= 0.0004) No hubo diferencia en las tasas de ITS

Antoni et al. 2019	Análisis ad-hoc de IPERGAY	HSH o mujeres transgénero con baja frecuencia de relaciones sexuales (n=270)	Incidencia de VIH de PrEP intermitente vs placebo	Se diagnosticaron seis infecciones por VIH-1 en el grupo de placebo (incidencia de VIH de 9,2 por 100 años-persona; IC del 95 %: 3,4–20,1) y ninguna en el brazo de tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina (incidencia de VIH de 0 por 100 años-persona; 0–5·4; p=0·013), con una reducción relativa de la incidencia del VIH del 100% (IC 95% 39–10)
Mutia et al. 2012	ECA	HSH Africanos y trabajadoras sexuales (N=72)	Adherencia de PrEP diario vs intermitente utilizando un sistema de monitoreo de ventos (MEMS)	Las tasas de adherencia media de MEMS fue 83% (RIQ: 63-92) para la dosis diaria y 55% (RIQ: 28-78) para la dosis fija intermitente (p=0.003), mientras que la adherencia a cualquier dosis postcoital fue 26% (RIQ: 14-50). La aceptabilidad de PrEP fue alta, sin importar el tipo de régimen
Holtz et al 2019, Grant et al.2018	1 ECA (Estudio ADAPT pivotal) *presentado en dos publicaciones	HSH y mujeres transgénero	Desenlaces de PrEP: a) diario, b) controlado por el tiempo: dos veces por semana con una dosis posterior al sexo, o c) controlado por eventos: antes y después del sexo	Los HSH tailandeses en Bangkok tuvieron los niveles más altos de cobertura y cumplimiento de los regímenes de dosificación diarios y basados en el tiempo. Ambos fueron significativamente más altos en comparación con el brazo basado en eventos (el 85 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo diario, el 84 % en el brazo basado en tiempo y el 74 % en el brazo basado en eventos). Estos hallazgos indican que algunos HSH y mujeres transgénero podrían adherirse a estos regímenes de PrEP no diarios, aunque la cobertura fue significativamente menor en el brazo basado en eventos. En la cohorte de HSH jóvenes, predominantemente afroamericanos, en Harlem, NY, los participantes tenían un nivel estadísticamente significativo más alto de cobertura de actos sexuales en el brazo diario (el 66 % de todos los eventos sexuales se cubrieron por completo) en comparación con los brazos no diarios (47 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo controlado por tiempo; el 52 % de todos los eventos sexuales se cubrieron en el brazo controlado por eventos). La adherencia fue significativamente mayor entre los asignados al brazo diario en comparación con los asignados a los brazos no diarios

RS: revisión sistemática, NA: No aplicable, HSH: hombres que tienen sexo con otros hombres

GUIAS DE PRACTICA CLINICA

La Sociedad Europea Clínica de SIDA publica una GPC en 2021 en donde menciona a la PrEP no diaria (intermitente) dentro de sus recomendaciones. Se indica que solo para hombres, la PrEP se puede dosificar 'a demanda' (dosis doble de Truvada ® 2-24 horas antes de cada relación sexual, seguida de dos dosis únicas de Truvada ®, 24 y 48 horas después de la primera ingesta del fármaco; no datos para Descovy ® hasta ahora). No hay datos de eficacia con PrEP a demanda con TDF / FTC en mujeres. El uso de formulaciones genéricas de Truvada ®, si están disponibles, puede ayudar a mejorar la rentabilidad de la PrEP, que es esencial para su uso como enfoque de salud pública. No hay datos sobre el uso de la PrEP "a demanda" frente a la PrEP diaria con respecto a desenlaces renales.(35)

La Sociedad Británica de VIH publicó en el año 2018 recomendaciones para el manejo de personas viviendo con VIH. Con respecto al PrEP hicieron las siguientes recomendaciones: 1. Recomendamos que la PrEP con Truvada ® oral a demanda o diaria se ofrezca a los HSH VIH negativos que se identifiquen con un riesgo elevado de contraer el VIH a través del sexo anal sin condón en los 6 meses anteriores y el sexo anal continuo sin condón. 2. Recomendamos que se ofrezca PrEP con Truvada ® oral a demanda o diaria a los HSH VIH negativos que tienen sexo anal sin condón con parejas VIH positivas, a menos que la pareja haya recibido TAR durante al menos 6 meses y su plasma la carga viral es <200 copias / mL. (1A) (36)

En el 2016, el instituto nacional para salud y excelencia en cuidados de Inglaterra (NICE, por sus siglas en inglés National Institute for Care Excellence) publicó un resumen de evidencia con respecto a Truvada ®. Se encontró que la guía de la Sociedad Clínica Europea para SIDA (EACS, por sus siglas en inglés) del 2015 y la guía de la OMS del 2016, ambas recomiendan PrEP para personas en alto riesgo de adquirir la infección por VIH en combinación con otras intervenciones preventivas, incluyendo el uso de preservativo. Las guías europeas recomiendan PrEP para HSH VIH-negativos e individuos transgénero quienes sean inconsistentes con el uso del preservativo con parejas casuales o VIH-positivas que no estén en tratamiento. Las guías de la OMS recomiendan PrEP como una elección de prevención adicional para personas con alto riesgo de infección por VIH (poblaciones con una incidencia de VIH de alrededor 3 casos por 100 personas/año o mayores), así como HSH, mujeres transgénero y hombres heterosexuales y mujeres quienes tienen parejas sexuales casuales sin diagnóstico o sin tratamiento para una infección de VIH. (37)

La PrEP bajo demanda (intermitente) ha sido respaldada por la Organización Mundial de la Salud, la Asociación Británica del VIH, la Sociedad Clínica Europea del SIDA y la Sociedad Internacional del SIDA de EE. UU. Este régimen aún no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. Ni recomendado por los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades de EE. UU., Pero algunos proveedores estadounidenses ya lo ofrecen como una opción además de la PrEP diaria.

En el 2018, se presenta una guía para el uso de PrEP oral para prevención de VIH en Taiwan. En este documento se recomiendan PrEP con Truvada® oral como una opción de prevención para VIH en poblaciones de HSH y mujeres transgénero. Las indicaciones incluyen tomar PrEP una vez por día con indicaciones específicas para su uso basado en riesgo. El PrEP a demanda (dos tabletas tomadas juntas de 2 a 24 horas antes a la primera interacción sexual) pueden ser consideradas en HSH y mujeres transgénero que cumplan cualquiera de las condiciones mencionadas previamente como una estrategia adicional para la prevención de VIH (recomendación débil, alta calidad de evidencia). (38)

EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria de nuestra intervención de interés.

EVALUACIONES ECONOMICAS DE LA REGION

No se encontraron evaluaciones económicas de la región con respecto a PrEP no diario

EVALUACION DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

En el caso de la RS presentada, no se pudo realizar una evaluación de calidad dado que el formato de presentación era de poster. La evaluación de la calidad de la evidencia de los ECAs se presenta en el **Anexo 2** y se basa en la herramienta Risk of Bias de la Colaboración Cochrane.

V. CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a profilaxis intermitente o no diaria pre-exposición a la infección de VIH en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), mujeres transgénero y trabajadores sexuales o de alto riesgo de infección es abundante y se basa en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados. El estudio de esquemas no diarios se fundamenta a partir del estudio IPERGAY que demuestra que regímenes de PrEP no diarios son efectivos disminuyendo la incidencia de VIH comparado con placebo. Después el

estudio ADAPT, en múltiples publicaciones, demuestra que existe evidencia que los esquemas no diarios sean de igual adherencia que los esquemas de PrEP diario en población de HSH y mujeres transgénero, sin embargo, muestra que en un subgrupo de HSH los regímenes de PrEP diario tendrían mayor adherencia (Subgrupo en Estados Unidos de América). Otros ensayos clínicos muestran que la adherencia a régimen diarios y no diarios sería equivalente. En general todas las guías de práctica clínica recabadas aceptan PrEP no diario dentro de sus recomendaciones como una opción de esquema PrEP, cuya elección se basa en la preferencia del usuario.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. ONUSIDA. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida 2021 [cited 2021 12-11-2021]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf.
2. Cegielski JP. Multidrug-Resistant Tuberculosis in the End Tuberculosis Era. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(1):110-7.
3. MINSA. Situación Actual del VIH-SIDA en el Perú. Lima, Perú: MINSA; 2021. Available from: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EAccMed/ReunionesTecnicas/PONENCIAS/2018/DIA3/SituacionActualVIH-SIDA.pdf>.
4. Ortiz P. Boletín epidemiológico del Perú 2019 [cited 2021 12-11-2021]; 28(3):[823-6 pp.]. Available from: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/33.pdf>.
5. MINSA. Programa presupuestal 0016 TBC - VIH/SIDA. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2021. Contract No.: Directiva N° 002-2016-EF/50.01.
6. ONUSIDA. OPS y ONUSIDA lanzan campaña para promover autoprueba de VIH en tiempos de COVID-19: ONUSIDA; 2020 [Available from: <http://onusidalac.org/1/index.php/sala-de-prensa-onusida/item/2639-ops-y-onusida-lanzan-campana-para-promover-autoprueba-de-vih-en-tiempos-de-covid-19>].
7. Bustamante MJ, Konda KA, Joseph Davey D, León SR, Calvo GM, Salvatierra J, et al. HIV self-testing in Peru: questionable availability, high acceptability but potential low linkage to care among men who have sex with men and transgender women. *Int J STD AIDS*. 2017;28(2):133-7.
8. Gupta-Wright A, Barnabas RV, Ingold H, Duneton P, Abubakar I. HIV self-testing: lessons learnt and priorities for adaptation in a shifting landscape. *BMJ Glob Health*. 2021;6(Suppl 4).
9. Shephard M. *A Practical Guide to Global Point-of-Care Testing*: Csiro Publishing; 2016.
10. Technologies O. Oraquick rapid HIV testing, anytime, anywhere, made easy [Available from: <https://www.orasure.com/products-infectious/OraQuick-Advance-HIV.html>].
11. FDA. Information regarding the OraQuick In-Home HIV Test. U.S.2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/information-regarding-oraquick-home-hiv-test>.
12. Pant Pai N, Balam B, Shivkumar S, Martinez-Cajas JL, Claessens C, Lambert G, et al. Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2012;12(5):373-80.
13. Division of HIV Prevention NCfH, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Auto pruebas: una opción cómoda y privada 2021 [cited 2021 12-12-21]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/hiv-testing/hiv-self-tests.html>.
14. Effectiveness Matters. *The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*. United Kingdom: The University of York; 2002.
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

18. Zhang C, Li X, Brecht ML, Koniak-Griffin D. Can self-testing increase HIV testing among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188890.
19. Tonen-Wolyec S, Sarassoro A, Muwonga Masidi J, Twite Banza E, Nsiku Dikumbwa G, Maseke Matondo DM, et al. Field evaluation of capillary blood and oral-fluid HIV self-tests in the Democratic Republic of the Congo. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239607-e.
20. Balán I, Frasca T, Ibitoye M, Dolezal C, Carballo-Diéguez A. Fingerprick Versus Oral Swab: Acceptability of Blood-Based Testing Increases If Other STIs Can Be Detected. *AIDS Behav*. 2017;21(2):501-4.
21. Valverde Rojas A, Pariona Canchis M, Cardenas Bustamante F, Romero Ruiz S, Bazan P Arian J, Montin Z, et al. Evaluación de una Prueba Rápida en fluido oral como alternativa para el tamizaje del Virus de Inmunodeficiencia Humana (no publicado, en prensa). 2021.
22. Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes. Bogotá D.C. Colombia 2021. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-vih-adultos-2021.pdf>.
23. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos, Guía de Práctica Clínica. Quito 2019. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_VIH_acuerdo_ministerial05-07-2019.pdf.
24. A Summary of HIV Self-Testing Program Models and Lessons Learned. USA: Center for Disease Control and Prevention; 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/testing/cdc-hiv-teesting-models-lessons-summary.pdf>.
25. Gordián-Arroyo A, Garofalo R, Kuhns LM, Pearson C, Bruce J, Batey DS, et al. Awareness, Willingness, and Perceived Efficacy of Pre-exposure Prophylaxis among Adolescent Sexual Minority Males. *J Urban Health*. 2020;97(5):749-57.
26. Supplementary section to the 2013 WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Chapter 5 – HIV diagnosis and ARV drugs for HIV prevention. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2013. Available from: https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arv2013supplement_to_chapter05.pdf?ua=1.

ANEXO 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Pubmed = 117

("Pre-Exposure Prophylaxis"[MeSH] OR "Pre Exposure Prophylaxis"[tiab] OR "Prophylaxis, Pre-Exposure"[tiab] OR PrEP[tiab]) AND ("intermittent Prep"[tiab] OR intermittent[tiab] OR "on demand"[tiab] OR "non-daily"[tiab] OR "event-driven"[tiab] OR "off-label"[tiab] OR "2-1-1"[tiab]) AND (Sexual and Gender Minorities[MeSH] OR "Intersex Persons"[MeSH] OR "Transgender Persons"[MeSH] OR "Non-Heterosexuals"[tiab] OR "Sexual Dissidents"[tiab] OR "GLBT Persons"[tiab] OR "GLBTQ Person"[tiab] OR "LGBT Person"[tiab] OR "Lesbigay Person"[tiab] OR "Sexual Minorities"[tiab] OR "LBG Person"[tiab] OR Gay[tiab] OR Gays[tiab] OR "Men Who Have Sex With Men"[tiab] OR Lesbian[tiab] Or Lesbians[tiab] OR "Women Who Have Sex With Women"[tiab] OR Bisexual[tiab] OR Bisexuals[tiab] OR Homosexual[tiab] OR Homosexuals[tiab] OR Queer[tiab] OR Queers[tiab] OR transgender[tiab] OR transgenders[tiab] OR transsexual[tiab] OR transexuals[tiab] OR "sexual worker*"[tiab] OR MSM[tiab])

LILACS = 3

(MH Pre-Exposure Prophylaxis OR Pre-Expos\$ OR PrEP) AND (Intermittent\$ OR Intermitent\$ OR On-Demand OR Demanda OR Non-Daily OR Nondaily OR Eventual OR Off-Label OR 2-1-1) AND (MH Sexual and Gender Minorities OR MH Intersex Persons OR MH Transgender Persons OR Transgenero OR Transexual OR Transgende\$ OR GLBT\$ OR LGBT\$ OR ((Sexual) AND (Dissiden\$ OR Disiden\$ OR Minorities OR Minoria\$ OR Work\$ OR Trabaj\$ OR Trabalh\$)) OR Gay OR Gays OR Homosexual\$ OR Homossexual OR Lesbian\$ OR Bisexual\$ OR Queer\$ OR MSM)

COCHRANE=58 (1 Cochrane systematic review and 57 trials)

(MeSH descriptor: [Pre-Exposure Prophylaxis] explode all trees OR Prep OR intermittent OR non-daily OR off-label) AND (MeSH descriptor: [HIV] explode all trees)

Anexo 2: Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según herramienta Risk of Bias Cochrane.

Autor y año de publicación	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Kwan et al 2021	+	+	-	+	¿?	- Autoinforme	Aceptabilidad social
Estudio IPERGAY (Molina et al., Molina et al, Antoni et al.) Dos publicaciones de un ECA	+	+	-	+	+	+	
Estudio ADAPT (Holtz et al, Grant et al.) Dos publicaciones de 1 ECA	+	+	-	+	¿?	+	
Mutia et al. 2012	+	+	-	+	¿?	Autoinforme	

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo.

La evaluación de la calidad: bajo riesgo de sesgo