

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Síndrome de la inmunodeficiencia
adquirida VIH/SIDA

Índice

INTRODUCCIÓN.....	2
MÉTODOS.....	2
Formato de la Tabla SoF.....	3
RESULTADOS.....	4
Pregunta 1 - En adultos, terapia al momento de diagnóstico comparado cuando presenten deterioro clínico o inmunológico	4
Pregunta 2 - Tamizaje VIH para embarazadas en tercer trimestre.....	8
Pregunta 3.- Esquema de inicio con TDF o ABC + FTC o 3TC comparado con AZT + 3TC	15
Pregunta 4.- Inhibidores de integrasa versus inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa..	19
Pregunta 5.- Inhibidores de integrasa versus inhibidores de proteasa	23
Pregunta 6 - Antirretrovirales preexposición para prevenir transmisión de VIH en hombres que tienen sexo con hombres	26

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* con el método GRADE requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (<https://love.epistemonikos.org/#/diseases/594c4619eadaf2ec9627a5cb/about>), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas de resumen de resultados (*Summary of Findings Tables*) con el método GRADE.

Se recibió un total de 6 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico de MINSAL y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes identificados para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso, se utilizó una plantilla de extracción de datos alojada en una nube, la cual ya ha sido utilizada y probada en otros proyectos. Esta planilla estándar fue adecuada para este proyecto específico.
Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde lo que las revisiones sistemáticas reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*

En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.

- 3- Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:
- Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.
 - Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.
- Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.
- 4- Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado utilizando el software RevMan.
- 5- Tabla resumen de evidencia (Summary of findings (SoF)).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE. La estructura de la tabla corresponde a la de una tabla SoF (Summary of findings).
- Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. Se dejó a decisión del MINSAL la decisión final de cuál seleccionar. Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo a cargo del proyecto y cada una de ellas será visada por un investigador senior quien posee vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.
- 6- Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SoF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

PREGUNTA 1 - EN ADULTOS, TERAPIA AL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO COMPARADO CUANDO PRESENTEN DETERIORO CLÍNICO O INMUNOLÓGICO

Pregunta solicitada: En adultos infectados con VIH, ¿Se debe iniciar terapia al momento del diagnóstico, en comparación a iniciar terapia cuando presenten deterioro clínico o Inmunológico?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con VIH asintomático al momento del diagnóstico.

INTERVENCIÓN

Inicio inmediato de terapia antiretroviral (triple terapia).

COMPARACIÓN

Inicio diferido.

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad, desarrollo enfermedad categoría C OMS, tuberculosis, eventos adversos grado 3 o 4.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 4 revisiones sistemáticas que responden a la pregunta de interés [1-4]. Además, se identificaron 3 ensayos aleatorizados [5-7] que no han sido incluidos en ninguna revisión sistemática, y reportes de mayor seguimiento de ensayos incluidos en revisiones en una etapa más inicial.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	4 [1-4]
Estudios primarios	3 ensayos controlados aleatorizados [5-7]

Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

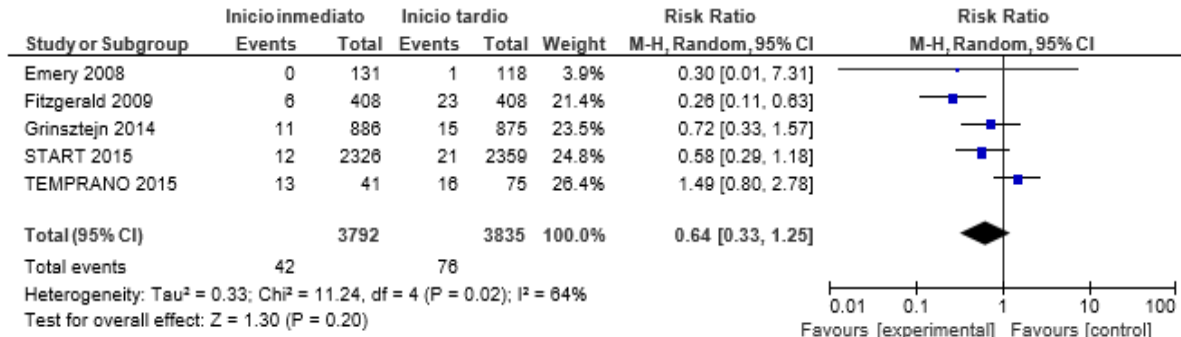
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia (ver detalle en: [Inicio inmediato versus diferido de la triple terapia antirretroviral en VIH](#)) además de los estudios adicionales identificados.

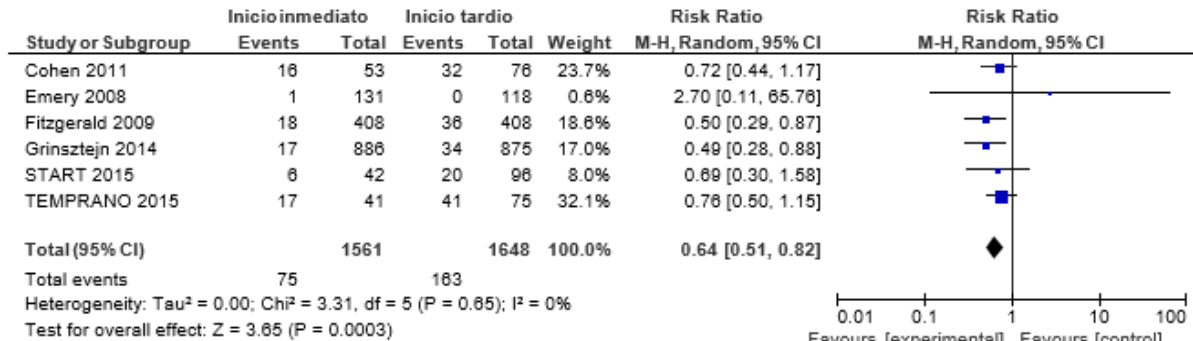
Considerando que ninguna revisión sistemática incluye el total de los estudios de mayor relevancia, se rehízo el metanálisis.

Metanálisis

1.1 Muerte



1.2 Tuberculosis



1.3 Eventos adversos grado 3 o 4

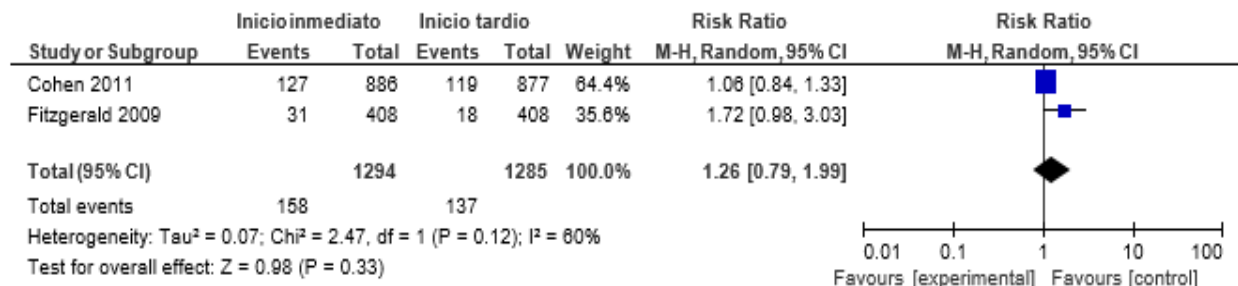


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TRITERAPIA DE INICIO INMEDIATO O TRITERAPIA DE INICIO TARDÍO EN PACIENTES ADULTOS CON VIH						
Pacientes	Adultos con VIH					
Intervención	Triterapia de inicio inmediato					
Comparación	Triterapia de inicio tardío (según carga viral o deterioro clínico)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Inicio inmediato	CON Inicio tardío	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,64 (0,33 a 1,25) .. (5 estudios / 7627 pacientes) [5-9]	13 por 1000	20 por 1000	Diferencia: 7 pacientes menos por 1000 (5 más a 13 menos)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	No está claro si hay menor mortalidad con el inicio temprano o tardío de triterapia porque la certeza de la evidencia es muy baja
Tuberculosis	RR 0,64 (0,51 a 0,82) --- (6 estudios / 3209 pacientes) [5-10]	63 por 1000	99 por 1000	Diferencia: 36 pacientes menos por 1000 (18 menos a 48 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Probablemente el inicio inmediato de triterapia disminuya los casos de tuberculosis
Eventos adversos grado 3 o 4	RR 1,26 (0,79 a 1,99) (2 estudios / 2579 pacientes) [9, 10]	134 por 1000	107 por 1000	Diferencia: 28 pacientes más por 1000 (22 menos a 106 más)	⊕⊕○○ ^{2,3} Baja	Podría haber mayor cantidad de eventos adversos con el inicio temprano, pero la certeza de la evidencia es baja

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON INICIO DIFERIDO** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON INICIO INMEDIATO** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por alta probabilidad de sesgo en el ocultamiento de la secuencia de aleatorización y ausencia de ciego en todos los estudios

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia de los estudios

³ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia porque el IC cruza el valor de nulidad

Fecha de elaboración de la tabla: 25/09/2017

Evaluación del riesgo de sesgo con herramienta Cochrane

Estudio	aleatorización	ocultamiento	ciegos	seguimiento	reporte selectivo	otros
Emery 2008	unclear	unclear	high	low	unclear	low
Cohen 2011	low	unclear	unclear	low	low	low
Fitzgerald	low	low	high	low	low	high
Grinsztejn 2014	low	high	high	low	low	low
START 2015	unclear	high	high	low	low	low
TEMPRANO 2015	low	unclear	high	low	low	low

Referencias

1. Anglemeyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitoria M, Jan M, et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS* (London, England). 2014;28 Suppl 2:S105-18. Epub 2014/05/23.
2. Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):CD008272. Epub 2010/03/20.
3. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* (London, England). 2009;373(9672):1352-63. Epub 2009/04/14.
4. Olubajo B, Mitchell-Fearon K, Ogunmoroti O. A Comparative Systematic Review of the Optimal CD4 Cell Count Threshold for HIV Treatment Initiation. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2014;2014:625670. Epub 2014/04/30.
5. Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):795-807.
6. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(4):281-90.
7. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):808-22.
8. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(8):1133-44.
9. Fitzgerald D. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4 T cell count of 200 - 350 cells/ml (CIPRA HT 001). *International AIDS Society Conference, Cape Town*; 2009:2009.
10. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*. 2011;365(6):493-505.

PREGUNTA 2 - TAMIZAJE VIH PARA EMBARAZADAS EN TERCER TRIMESTRE

Pregunta solicitada: En embarazadas en tercer trimestre, ¿Se debe realizar examen voluntario de tamizaje VIH, en comparación a no realizar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Embarazadas en tercer trimestre

Intervención: Tamizaje VIH

Comparación: Test confirmatorio

Desenlace (outcome): casos verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos.

Resumen de la evidencia identificada

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondan la pregunta sobre el impacto clínico asociado a realizar tamizaje para VIH en embarazadas. Se identificaron 3 revisiones que incluyen 64 estudios primarios relevantes evalúan la exactitud diagnóstica del test de VIH en esta población.

Tabla resumen de la evidencia identificada

	Impacto diagnóstico	Exactitud diagnóstica
Revisión Sistemática	0	3
Estudios primarios	No encontrados.	64 primarios

Estimador de efecto

Considerando que no se identificó evidencia evaluando el impacto de la aplicación del test de tamizaje en pacientes con VIH, se decidió utilizar la información sobre exactitud diagnóstica como evidencia indirecta. Se realizó un análisis de la matriz de evidencia Tamizaje para la detección de VIH durante el embarazo). Considerando que una de las revisiones identificadas incluye la mayor cantidad de estudios, presenta mayor credibilidad metodológica y presenta los resultados de una manera adecuada, se seleccionó esta para calcular el estimador de efecto

Análisis de los estudios

Con el fin de estimar, indirectamente, cuál sería el impacto de aplicar el test diagnóstico, se realizaron búsquedas suplementarias para estimar las consecuencias de los distintos valores del test, suponiendo que el total de las pacientes son sometidas a este:

Terapia antirretroviral - efecto sobre la madre: Un ensayo aleatorizado [68] de 226 mujeres embarazadas que recibieron zidovudina o placebo no encontró diferencias en la mortalidad (3% vs. 2%; RR, 1,5 [90% CI, 0,34 a 6,7]) o en complicaciones relacionadas a VIH durante el embarazo (7% vs. 10%; RR 0,70 [90% CI 0,34 a 1,4]) (certeza moderada).

Terapia antirretroviral - transmisión vertical: El riesgo de transmisión vertical probablemente se reduce con el uso de antivirales (certeza moderada) [69].

Un estudio de una de las revisiones sistemáticas seleccionadas [70], con 1.542 mujeres embarazadas con VIH, el riesgo de transmisión vertical fue de 20,0% (IC 95%: 16,1% a 23,9%) para el grupo sin profilaxis, 10,4% (IC 95% 8,2% a 12,6%) en el grupo que recibió monoterapia con zidovudina, 3,8% (IC 95%: 1,1% a 6.5%) con terapia con 2 drogas y 1,2% (IC 95%: CI 0 a 2,5%) en la mujeres que recibieron terapia triple altamente activa.

Riesgos de la terapia antiretroviral: Una revisión sistemática señala que un ensayo aleatorizado y 4 estudios de cohorte mostraron un mayor riesgo de parto prematuro en mujeres en tratamiento con antivirales, especialmente con esquemas basados en inhibidores de la proteasa (certeza muy baja) [70].

En siete estudios de cohorte no se observó un riesgo significativamente mayor de bajo peso de nacimiento o restricción del crecimiento intrauterino con el uso de antivirales (certeza baja) [70].

Cuatro estudios de cohorte no identificaron una asociación entre el uso de antivirales y el riesgo de malformaciones congénitas (certeza baja) [70].

Por último, tres estudios de cohorte no encontraron un riesgo aumentado de anomalías del desarrollo en hijos de mujeres que recibieron antivirales durante su embarazo (certeza baja) [70].

Metanálisis

Exactitud diagnóstica del test en sangre

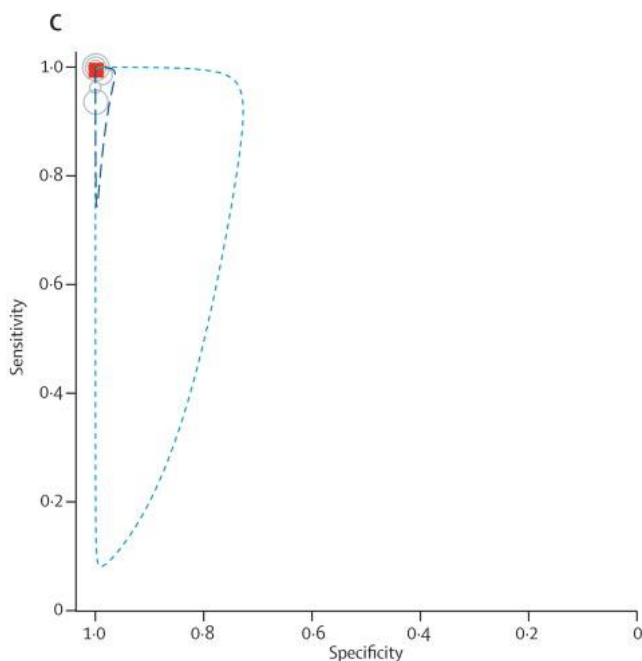


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TAMIZAJE VIH EN EMBARAZADAS EN TERCER TRIMESTRE			
Pacientes Test Gold Standard	Embarazadas en tercer trimestre Tamizaje VIH Test confirmatorio		
Desenlaces	Efecto por 100.000 pacientes testeados (IC 95%) Prevalencia* 0,1%	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Sensibilidad de 0,98 (IC 95% de 0,99-1,00) Especificidad de 0,98 (IC 95% de 0,99-1,00) -- 17 estudios			
Embarazadas con VIH correctamente diagnosticado (verdaderos positivos)	100 por 100.000 (IC: 99 a 100)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	En este grupo, el test detecta a prácticamente todas las embarazadas con VIH, lo cual permitiría evitar aproximadamente 1 caso de transmisión vertical por cada 1000 pacientes tamizadas. La terapia tiene mínimos efectos adversos sobre la madre y el niño.
Embarazadas VIH correctamente descartado (verdaderos negativos)	99.700 por 100.000 (IC: 99201 a 99800)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	En este grupo probablemente el test no produce ningún impacto sustantivo.
Embarazadas sanas con VIH incorrectamente diagnosticado (falsos positivos)	200 por 100.000 (IC: 100 a 699)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	En este grupo, podrían existir consecuencias importantes, debido a las consecuencias psicológicas y clínicas derivadas de un diagnóstico incorrecto. Protocolos de confirmación adecuados podrían aminorar este riesgo.
Embarazadas sanas con VIH incorrectamente descartado (falsos negativos)	0 por 100.000 (IC: 0 a 1)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Si bien las consecuencias clínicas podrían ser muy relevantes en este grupo, probablemente no se detectan o solo ocurre muy esporádicamente un falso negativo.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

* La prevalencia de VIH se estimó a partir de un valor hipotético de 0,1%. Un artículo [71] considera que la prevalencia en Chile es 0,5 por 1000, pero la prevalencia pudiese ser mayor ya que hay mujeres que ya tienen VIH y no son sujeto del tamizaje.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo de los estudios primarios.

² Se decidió no disminuir certeza de la evidencia por indirecto pese a ser evidencia de una población más amplia, ya que los autores consideran que el mecanismo por el cual funciona el test no debiese ser distinto en embarazadas.

Fecha de elaboración de la tabla: 25/09/2017

Referencias

1. Pant Pai N, Balram B, Shivkumar S, Martinez-Cajas JL, Claessens C, Lambert G, Peeling RW, Joseph L. 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.
2. Yoo SJ, Sohn YH, Choi SE, Oh HB. [Meta-analysis for the pooled sensitivity and specificity of anti-human immunodeficiency virus Ab rapid tests]. *The Korean journal of laboratory medicine*. 2009;29(4):345-52
3. Pai NP, Tulskey JP, Cohan D, Colford JM, Reingold AL. Rapid point-of-care HIV testing in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2007;12(2):162-73
4. Aidoo S, Ampofo WK, Brandful JA, Nuvor SV, Ansah JK, Nii-Trebi N, Barnor JS, Apeagyei F, Sata T, Ofori-Adjei D, Ishikawa K. Suitability of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus in Ghana, West Africa. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(7):2572-5.
5. Arai H, Petchclai B, Khupulsup K, Kurimura T, Takeda K. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(2):367-70.
6. Arana F, Hernandez D, Aguilar J, Campoyo E, Branson B, Mejia C, et al.. Field Evaluation of Rapid Antibody Test for Detecting an Confirming HIV Infection in Guatemala. Phase I and II. *Int Conf AIDS*; 2004; Bangkok, Thailand..
7. Aslam M, Rajegowda BK, Sitnitskaya Y. An experience of rapid HIV testing during labor and delivery at an inner city hospital. *Neonatal Intensive Care*. 2007;20(3):22-24.
8. Bakari JP, McKenna S, Myrick A, Mwinga K, Bhat GJ, Allen S. Rapid voluntary testing and counseling for HIV. Acceptability and feasibility in Zambian antenatal care clinics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;918:64-76.
9. Barnaba A, Rayfield M, Fridlund C, Marum E, Feluzi H, Msowoya K, et al. Evaluation of wholeblood HIV rapid test kits for use in VCT centres in Malawi. *International Conference on AIDS*, July 11-16; Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi.2004..
10. Bhore AV, Sastry J, Patke D, Gupte N, Bulakh PM, Lele S, Karmarkar A, Bharucha KE, Shrotri A, Pisal H, Suryawanshi N, Tripathy S, Risbud AR, Paranjape RS, Shankar AV, Kshirsagar A, Phadke MA, Joshi PL, Brookmeyer RS, Bollinger RC. Sensitivity and specificity of rapid HIV testing of pregnant women in India. *International journal of STD & AIDS*. 2003;14(1):37-41.
11. Brown J, Magnus M, Czarnogorski M, Lee V. Another look at Emergency Department HIV screening in practice: no need to revise expectations. *AIDS research and therapy*. 2010;7(1):1.
12. Brown J, Shesser R, Simon G, Bahn M, Czarnogorski M, Kuo I, Magnus M, Sikka N. Routine HIV screening in the emergency department using the new US Centers for Disease Control and Prevention Guidelines: results from a high-prevalence area. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2007;46(4):395-401.
13. Brown P, Merline JR, Levine D, Mincis LR. Repeatedly false-negative rapid HIV test results in a patient with undiagnosed advanced AIDS. *Annals of internal medicine*. 2008;149(1):71-2.
14. Buchér JB, Thomas KM, Guzman D, Riley E, Dela Cruz N, Bangsberg DR. Community-based rapid HIV testing in homeless and marginally housed adults in San Francisco. *HIV medicine*. 2007;8(1):28-31.
15. Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, Cohen MH, Maupin R, Nesheim S, Webber MP, Van Dyke R, Wiener J, Branson BM. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(2):219-23.
16. Burgess-Cassler A, Barriga Angulo G, Wade SE, Castillo Torres P, Schramm W. A field test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2 in serum or plasma. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1997;3(4):480-2.
17. Calero E, Malia J, Sawyer R, Brown L, Birx D, Branson B, et al. Rapid HIV-1 Diagnostic Algorithms for Use in HIV Infection Screening. *XIV International AIDS Conference*, July 7-12, 2002; Barcelona, Spain.2002.
18. Chen L, Babic N, Yao JDC, Karon BS. Comparative evaluation of rapid HIV antibody tests. *Point of Care*. 2007;6(2):109-111.
19. Delaney KP, Branson BM, Uniyal A, Kerndt PR, Keenan PA, Jafa K, Gardner AD, Jamieson DJ, Bulterys M. Performance of an oral fluid rapid HIV-1/2 test: experience from four CDC studies. *AIDS (London, England)*. 2006;20(12):1655-60.

20. Eller LA, Eller MA, Ouma BJ, Kataaha P, Bagaya BS, Olemukan RL, Erima S, Kawala L, de Souza MS, Kibuuka H, Wabwire-Mangen F, Peel SA, O'Connell RJ, Robb ML, Michael NL. Large-scale human immunodeficiency virus rapid test evaluation in a low-prevalence ugandan blood bank population. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(10):3281-5.
21. Facente SN, Dowling T, Vittinghoff E, Sykes DL, Colfax GN. False positive rate of rapid oral fluid HIV tests increases as kits near expiration date. *PloS one*. 2009;4(12):e8217.
22. Ferreira Junior OC, Ferreira C, Riedel M, Widolin MR, Barbosa-Júnior A. Evaluation of rapid tests for anti-HIV detection in Brazil. *AIDS (London, England)*. 2005;19 Suppl 4:S70-5.
23. Foglia G, Royster GD, Wasunna KM, Kibaya R, Malia JA, Calero EK, Sateren W, Renzullo PO, Robb ML, Bix DL, Michael NL. Use of rapid and conventional testing technologies for human immunodeficiency virus type 1 serologic screening in a rural Kenyan reference laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(8):3850-2.
24. Forsyth BW, Barringer SR, Walls TA, Landry ML, Ferguson D, Tinghitella TJ, Unfricht M, Luchansky E, Magriples U. Rapid HIV testing of women in labor: too long a delay. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2004;35(2):151-4.
25. Granade TC, Parekh BS, Phillips SK, McDougal JS. Performance of the OraQuick and Hema-Strip rapid HIV antibody detection assays by non-laboratorians. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2004;30(3):229-32.
26. Granade TC, Parekh BS, Tih PM, Welty T, Welty E, Bulterys M, Ndikintum G, Nkuoh G, Tancho S. Evaluation of rapid prenatal human immunodeficiency virus testing in rural cameroon. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2005;12(7):855-60.
27. Hamers RL, de Beer IH, Kaura H, van Vugt M, Caparos L, Rinke de Wit TF. Diagnostic accuracy of 2 oral fluid-based tests for HIV surveillance in Namibia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2008;48(1):116-8.
28. Hillyer GV, Febo I, Díaz C. The rapid diagnosis of HIV-1 infection in mothers in Puerto Rico: a crucial testing strategy for maximal reduction of perinatal transmission. *Puerto Rico health sciences journal*. 2002;21(2):133-5.
29. Holguín A, Gutiérrez M, Portocarrero N, Rivas P, Baquero M. Performance of OraQuick Advance Rapid HIV-1/2 Antibody Test for detection of antibodies in oral fluid and serum/plasma in HIV-1+ subjects carrying different HIV-1 subtypes and recombinant variants. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009;45(2):150-2.
30. Jafa K, Patel P, Mackellar DA, Sullivan PS, Delaney KP, Sides TL, Newman AP, Paul SM, Cadoff EM, Martin EG, Keenan PA, Branson BM, OraQuick Study Group. Investigation of false positive results with an oral fluid rapid HIV-1/2 antibody test. *PloS one*. 2007;2(1):e185.
31. Jamieson DJ, Cohen MH, Maupin R, Nesheim S, Danner SP, Lampe MA, O'Sullivan MJ, Webber MP, Wiener J, Carter RJ, Rivero Y, Fowler MG, Bulterys M. Rapid human immunodeficiency virus-1 testing on labor and delivery in 17 US hospitals: the MIRIAD experience. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(3 Suppl):S72-82.
32. Johnson N, Mullings AA, Harvey KM, Alexander G, McDonald D, Smikle MF, Williams E, Palmer P, Whorms S, Figueroa JP, Christie CD. HIV seroprevalence, uptake of interventions to reduce mother-to-child transmission and birth outcomes in greater Kingston, Jamaica. *The West Indian medical journal*. 2004;53(5):297-302.
33. Keenan PA, Keenan JM. Rapid hiv testing in urban outreach: a strategy for improving posttest counseling rates. *AIDS education and prevention : official publication of the International Society for AIDS Education*. 2001;13(6):541-50.
34. Ketema F, Zeh C, Edelman DC, Saville R, Constantine NT. Assessment of the performance of a rapid, lateral flow assay for the detection of antibodies to HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2001;27(1):63-70.
35. Landrum ML, Wilson CH, Perri LP, Hannibal SL, O'Connell RJ. Usefulness of a rapid human immunodeficiency virus-1 antibody test for the management of occupational exposure to blood and body fluid. *Infection control and hospital epidemiology*. 2005;26(9):768-74.
36. Lyss SB, Branson BM, Kroc KA, Couture EF, Newman DR, Weinstein RA. Detecting unsuspected HIV infection with a rapid whole-blood HIV test in an urban emergency department. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2007;44(4):435-42.
37. Malonza IM, Richardson BA, Kreiss JK, Bwayo JJ, Stewart GC. The effect of rapid HIV-1 testing on uptake of perinatal HIV-1 interventions: a randomized clinical trial. *AIDS (London, England)*. 2003;17(1):113-8.
38. Matambo JA, Moodley D, Moodley J. HIV seroprevalence and rapid testing in unbooked pregnant African women. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1999;66(3):289-90.

39. Melvin AJ, Alarcon J, Velasquez C, Rodriguez C, Piscocya J, Giraldo A, Dinh P, Frenkel LM. Rapid HIV type 1 testing of women presenting in late pregnancy with unknown HIV status in Lima, Peru. *AIDS research and human retroviruses*. 2004;20(10):1046-52.
40. Ménard D, Mavolomadé EE, Mandeng MJ, Talarmin A. Advantages of an alternative strategy based on consecutive HIV serological tests for detection of HIV antibodies in Central African Republic. *Journal of virological methods*. 2003;111(2):129-34.
41. Ménard D, Maïro A, Mandeng MJ, Doyemet P, Koyazegbe T, Rochigneux C, Talarmin A. Evaluation of rapid HIV testing strategies in under equipped laboratories in the Central African Republic. *Journal of virological methods*. 2005;126(1-2):75-80.
42. Nogueira SA, Lambert JS, Albuquerque AL, Rodrigues R, Reis S, Bornia R, Dias M, Barbosa R, Sztanjbock D, Santos AL, Blattner W, Constantine NT. Assessment of a rapid HIV test strategy during labor: a pilot study from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of human virology*. 2002;4(5):278-82.
43. Nookhai S, Sinthuwattanawibool C, Phanaphak P, G.Nookhai J. Evaluation of OraQuick HIV-1/2 Rapid Test and a Rapid/Simple Test Algorithm in a High- Risk/High-Prevalence Population in Bangkok, Thailand. CROI; Chicago 2001.
44. O'Connell RJ, Merritt TM, Malia JA, VanCott TC, Dolan MJ, Zahwa H, Bradley WP, Branson BM, Michael NL, De Witt CC. Performance of the OraQuick rapid antibody test for diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in patients with various levels of exposure to highly active antiretroviral therapy. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(5):2153-5.
45. Ongarbaev AB, Avazova DE, Mustafaeva EM, Drobeniuk Zh, Al'betkova AA, Musabaev EI, Kalashnikova TV, Favorov MO. [Detection of antibodies to HIV virus in saliva by express-tests in Uzbekistan]. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika*. 2004;(8):40-2.
46. Pai NP, Barick R, Tulsy JP, Shivkumar PV, Cohan D, Kalantri S, Pai M, Klein MB, Chhabra S. Impact of round-the-clock, rapid oral fluid HIV testing of women in labor in rural India. *PLoS medicine*. 2008;5(5):e92.
47. Pant Pai N, Joshi R, Dogra S, Taksande B, Kalantri SP, Pai M, Narang P, Tulsy JP, Reingold AL. Evaluation of diagnostic accuracy, feasibility and client preference for rapid oral fluid-based diagnosis of HIV infection in rural India. *PloS one*. 2007;2(4):e367.
48. Pascoe SJ, Langhaug LF, Mudzori J, Burke E, Hayes R, Cowan FM. Field evaluation of diagnostic accuracy of an oral fluid rapid test for HIV, tested at point-of-service sites in rural Zimbabwe. *AIDS patient care and STDs*. 2009;23(7):571-6.
49. Pavia J, Rachline A, Loze B, Niedbalski L, Delaugerre C, Laforgerie E, Plantier JC, Rozenbaum W, Chevret S, Molina JM, Simon F. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. *PloS one*. 2010;5(7):e11581.
50. Perez-Then E, Peña R, Tavarez-Rojas M, Peña C, Quiñonez S, Buttler M, Ammann A, Hernández W, Goyanes M, Miguez MJ, Shor-Posner G, PMTCT Group. Preventing mother-to-child HIV transmission in a developing country: the Dominican Republic experience. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2003;34(5):506-11.
51. Piwowar-Manning EM, Tustin NB, Sikateyo P, Kamwendo D, Chipungu C, Maharaj R, Mushanyu J, Richardson BA, Hillier S, Brooks Jackson J. Validation of rapid HIV antibody tests in 5 African countries. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill. : 2002)*. 2010;9(3):170-2.
52. Rajgowda BK, Das BB, Lala R, Rao S, Mc Neeley DF. Expedited human immunodeficiency virus testing of mothers and newborns with unknown HIV status at time of labor and delivery. *Journal of perinatal medicine*. 2000;28(6):458-63.
53. Rakgoasi SD. HIV counselling and testing of pregnant women attending antenatal clinics in Botswana, 2001. *Journal of health, population, and nutrition*. 2005;23(1):58-65.
54. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, Burgard M, Bequet L, Viho I, Leroy V, Simon F, Dabis F, Rouzioux C. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(9):4147-53.
55. Scott LE, Noble LD, Langeveldt M, Jentsch U, Francois Venter WD, Stevens W. Can oral fluid testing be used to replace blood-based HIV rapid testing to improve access to diagnosis in South Africa?. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2009;51(5):646-8; author reply 648-9.
56. Shankar AV, Pisal H, Patil O, Joshi A, Suryavanshi N, Shrotri A, Bharucha KE, Bulakh P, Phadke MA, Bollinger RC, Sastry J. Women's acceptability and husband's support of rapid HIV testing of pregnant women in India. *AIDS care*. 2003;15(6):871-4.

57. Sherman GG, Jones SA. Oral fluid human immunodeficiency virus tests: improved access to diagnosis for infants in poorly resourced prevention of mother to child transmission programs. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(3):253-6.
58. Sherman GG, Lilian RR, Coovadia AH. Oral fluid tests for screening of human immunodeficiency virus-exposed infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(2):169-72.
59. Stekler JD, Swenson PD, Coombs RW, Dragavon J, Thomas KK, Brennan CA, Devare SG, Wood RW, Golden MR. HIV testing in a high-incidence population: is antibody testing alone good enough?. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(3):444-53.
60. Tung CS, Sangi-Haghpeykar H, Levison J. Rapid versus standard testing for prenatal HIV screening in a predominantly Hispanic population. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2010;30(1):30-2.
61. Urassa W, Nozohoor S, Jaffer S, Karama K, Mhalu F, Biberfeld G. Evaluation of an alternative confirmatory strategy for the diagnosis of HIV infection in Dar Es Salaam, Tanzania, based on simple rapid assays. *Journal of virological methods*. 2002;100(1-2):115-20.
62. van den Berk GE, Frissen PH, Regez RM, Rietra PJ. Evaluation of the rapid immunoassay determine HIV 1/2 for detection of antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(8):3868-9.
63. Walensky RP, Arbelaez C, Reichmann WM, Walls RM, Katz JN, Block BL, Dooley M, Hetland A, Kimmel S, Solomon JD, Losina E. Revising expectations from rapid HIV tests in the emergency department. *Annals of internal medicine*. 2008;149(3):153-60.
64. Webber MP, Demas P, Enriquez E, Shanker R, Oleszko W, Beatrice ST, Schoenbaum EE. Pilot study of expedited HIV-1 testing of women in labor at an inner-city hospital in New York City. *American journal of perinatology*. 2001;18(1):49-57.
65. Wesolowski LG, MacKellar DA, Facente SN, Dowling T, Ethridge SF, Zhu JH, Sullivan PS, Post-marketing Surveillance Team. Post-marketing surveillance of OraQuick whole blood and oral fluid rapid HIV testing. *AIDS (London, England)*. 2006;20(12):1661-6.
66. York D, Kiepiela P, Smith A. An assessment of two rapid and two routine HIV EIAs using oral fluid (Oraquick), whole blood (Abbott Determine HIV1/2), urine (GAC) or serum as diagnostic sample from a clade C restricted epidemic. XIV International AIDS Conference, July 7-12; Barcelona, Spain.2002..
67. Zelin J, Garrett N, Saunders J, Warburton F, Anderson J, Moir K, Symonds M, Estcourt C, North East London Sexual Health Network Research Consortium. An evaluation of the performance of OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Test in a high-risk population attending genitourinary medicine clinics in East London, UK. *International journal of STD & AIDS*. 2008;19(10):665-7.
68. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W; Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):484-94.
69. Chou R, Cantor AG, Zakher B, Bougatsos C. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2012 Nov 20;157(10):719-28.
70. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD003510.
71. Valdés, E., Sepúlveda, A., Candia, P., Sepúlveda, C., & Lattes, K. (2011). VIH/SIDA: Comportamiento epidemiológico de la transmisión vertical en el contexto general de la infección en Chile. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 76(1), 52-57.

PREGUNTA 3.- ESQUEMA DE INICIO CON TDF O ABC + FTC O 3TC COMPARADO CON AZT + 3TC

Pregunta solicitada: ¿En adultos y embarazadas infectados con VIH que inician tratamiento se debe usar backbone (esqueleto) de inicio con TDF o ABC +FTC o 3TC, en comparación a usar backbone (esqueleto) de inicio con AZT +3TC?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Adultos (incluyendo embarazadas).

INTERVENCIÓN

Backbone TDF o ABC +FTC o 3TC.

COMPARACIÓN

Backbone AZT+3TC (usando la misma tercera droga que la intervención).

DESENLACE (OUTCOME)

Respuesta virológica, adherencia, efectos adversos serios, resistencia.

Resumen de la evidencia identificada

Se realizó una búsqueda a través de una matriz de evidencia ([Esqueleto dual con AZT-3TC vs tenofovir \(TDF\) o abacavir \(ABC\) + emtricitabina \(FTC\) o lamivudina \(3TC\) \(misma tercera droga\)](#)), encontrando tres revisiones sistemáticas [1-3] que incluyen dos ensayos aleatorizados [4,5] que responden a la pregunta de interés.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	3 [1-3]
Estudios primarios	2 estudios de exactitud diagnóstica [4,5]

Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

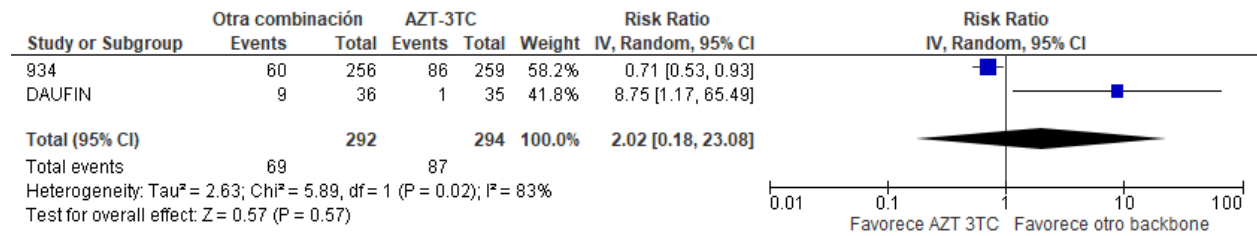
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la [matriz de evidencia correspondiente](#), que es un subconjunto de una matriz más amplia, la cual fue también analizada, ver detalle en: [Different combinations of dual backbone with NRTIs as first line therapy in HIV](#)

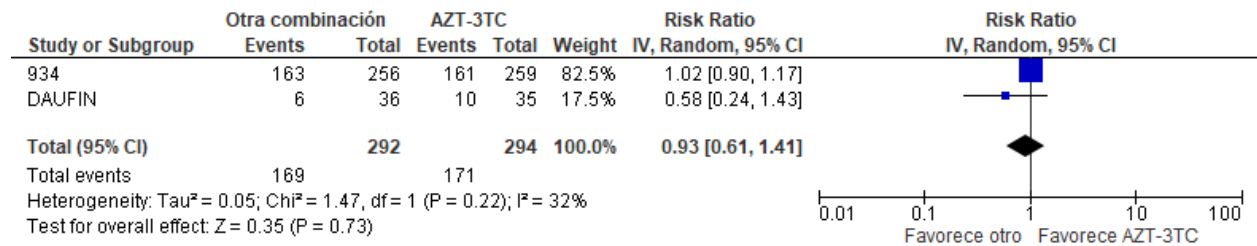
Considerando que una de las revisiones incluye los dos estudios pertinentes, se utilizó esta para obtener los estimadores del efecto

Metanálisis

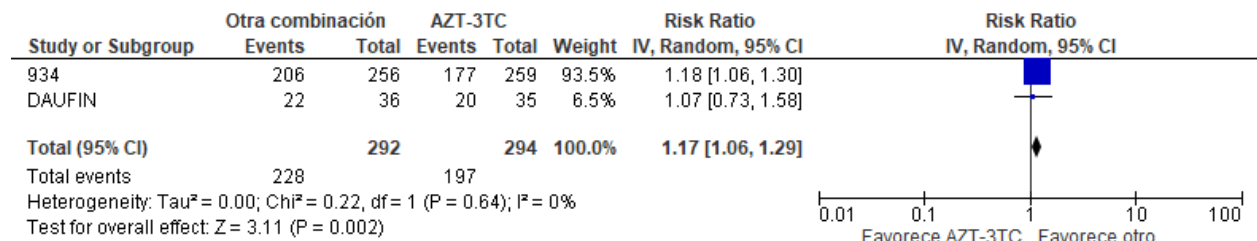
Respuesta virológica



Efectos adversos



Adherencia



Resistencia

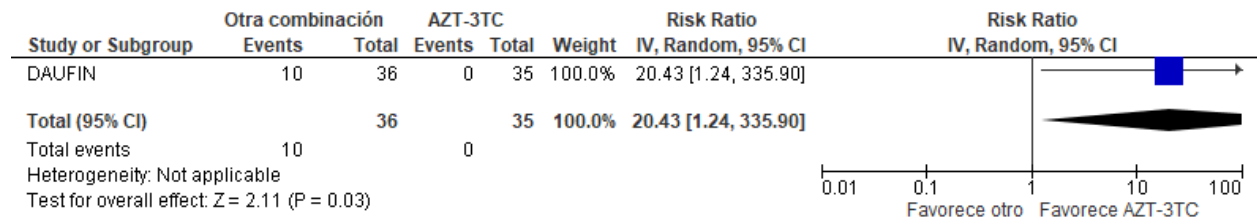


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TDF o ABC + FTC o 3TC COMPARADO CON AZT + 3TC EN PACIENTES CON VIH						
Pacientes	Pacientes con VIH					
Intervención	TDF o ABC + FTC o 3TC					
Comparación	AZT + 3TC					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON AZT + 3TC	CON TDF o ABC + FTC o 3TC	Diferencia (IC 95%)		
Respuesta virológica	RR 2,02 (0,18 a 23,08) (2 ensayos / 586 pacientes) [4,7]	296 por 1000	598 por 1000	Diferencia: 302 pacientes más por 1000 (243 menos a 1000 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,3,4} Baja	TDF o ABC + FTC o 3TC podría presentar mejor respuesta virológica comparado con AZT + 3TC pero la certeza de la evidencia es baja.
Eventos adversos severos	RR 0,93 (0,61 a 1,41) (2 ensayos / 586 pacientes) [4,7]	582 por 1000	541 por 1000	Diferencia: 41 pacientes menos por 1000 (227 menos a 238 más)	⊕⊕○○ ^{4,5} Baja	TDF o ABC + FTC o 3TC podría presentar menos efectos adversos comparado con AZT + 3TC pero la certeza de la evidencia es baja.
Adherencia	RR 1,17 (1,06 a 1,29) (2 ensayos / 586 pacientes) [4,7]	670 por 1000	784 por 1000	Diferencia: 114 pacientes más por 1000 (40 a 238 más)	⊕⊕⊕○ ^{5,6} Moderada	TDF o ABC + FTC o 3TC probablemente aumenta la adherencia comparado con AZT + 3TC.
Resistencia	RR 20,43 (1,24 a 335,9) (1 ensayo / 71 pacientes) [7]	14 por 1000	292 por 1000	Diferencia: 278 pacientes más por 1000 (3 a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,3} Alta	TDF o ABC + FTC o 3TC presenta más resistencia comparado con AZT + 3TC

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos CON AZT + 3TC están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON TDF o ABC + FTC o 3TC (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se decidió no disminuir certeza de evidencia por riesgo de sesgo de los estudios, pese a que los pacientes no eran ciegos, ya que el desenlace es objetivo

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que cada ensayo favorecía a una opción con un I² de 83%.

³ Se decidió no disminuir por indirecto, ya que se estimó que la respuesta virológica es un buen desenlace intermedio del riesgo de complicaciones relacionadas al VIH.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión por el intervalo de confianza muy amplio, que varía de extremo de favorecer una opción al extremo de favorecer la otra alternativa.

⁵ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, dado que los pacientes no fueron ciegos en ninguno de los estudios.

⁶ Se decidió no disminuir por imprecisión, ya que si bien el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto es amplio, en ambos extremos se observa una mayor adherencia con AZT+3TC

⁷ Se decidió no disminuir por imprecisión, ya que si bien el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto es amplio, en ambos extremos se observa una mayor resistencia con AZT+3TC

Fecha de elaboración de la tabla: 25/09/2017

Referencias

1. Dadi TL, Kefale AT, Mega TA, Kedir MS, Addo HA, Biru TT. Efficacy and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Based Regimen as Compared to Zidovudine Based Regimens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS research and treatment*. 2017;2017:5792925.
2. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010;(10):CD008740.
3. Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Bühler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, Stöckle M, Briel M, Bucher HC. Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naïve HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. *HIV clinical trials*. 2015;16(5):178-189.
4. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Holmes CB, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2008;47(1):74-8.
5. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):251-60.

PREGUNTA 4.- INHIBIDORES DE INTEGRASA VERSUS INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

Pregunta solicitada: En adultos infectados con VIH que inician tratamiento, ¿Se debe usar tercera droga de inicio con inhibidores de integrasa, en comparación a usar tercera droga de inicio con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (ITRNN)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Adultos infectados con VIH que inician tratamiento (*treatment-naive*).

INTERVENCIÓN

Inhibidores de integrasa - Componente de la pregunta solicitado.

COMPARACIÓN

Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (+ el mismo backbone).

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad, respuesta virológica, discontinuación de terapia por efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 4 revisiones sistemáticas [1-4] que responden a la pregunta de interés, incluyendo cinco ensayos aleatorizados pertinentes [5-9].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	4 [1-4]
Estudios primarios	5 ensayos controlados aleatorizados [5-9]

Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

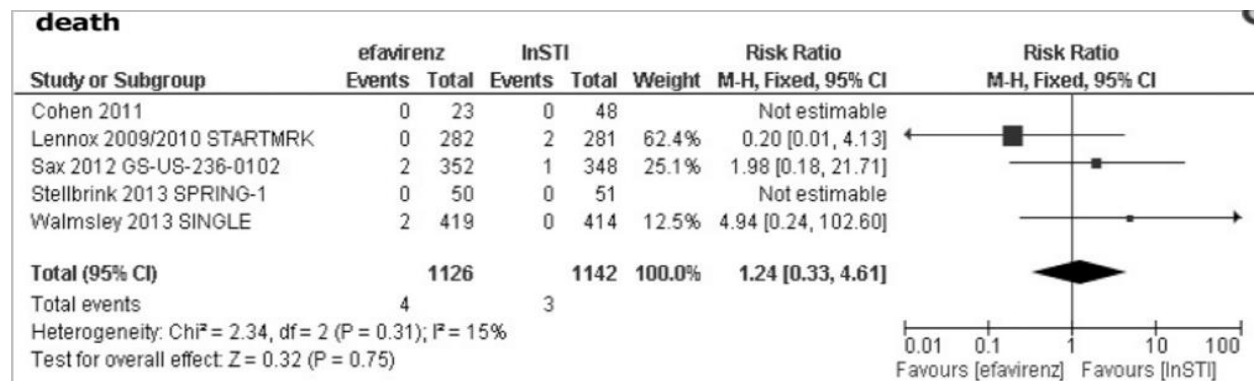
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Inhibidores de integrasa versus inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos \(utilizando el mismo backbone\) en pacientes con VIH vírgenes a tratamiento.](#)

Se analizaron las revisiones que incluyen al total de los ensayos, y una de ellas fue considerada óptima por presentar metanálisis de los desenlaces de interés [1].

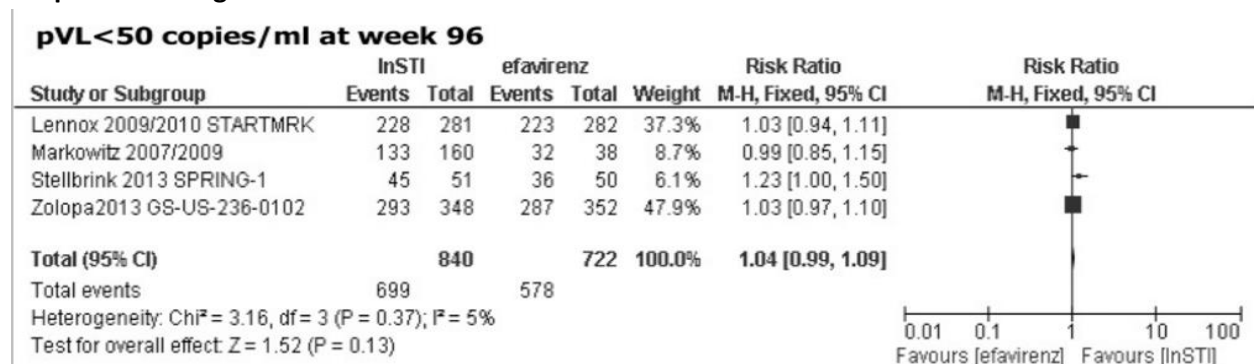
El único punto a considerar, a pesar de no tener impacto relevante en el estimador del efecto, es la inclusión del estudio SINGLE [10], el cual no utiliza el mismo backbone en ambos grupos (y por tanto no está incluido en la matriz mencionada anteriormente).

Metanálisis

Mortalidad



Respuesta virológica



Discontinuación de terapia por efectos adversos

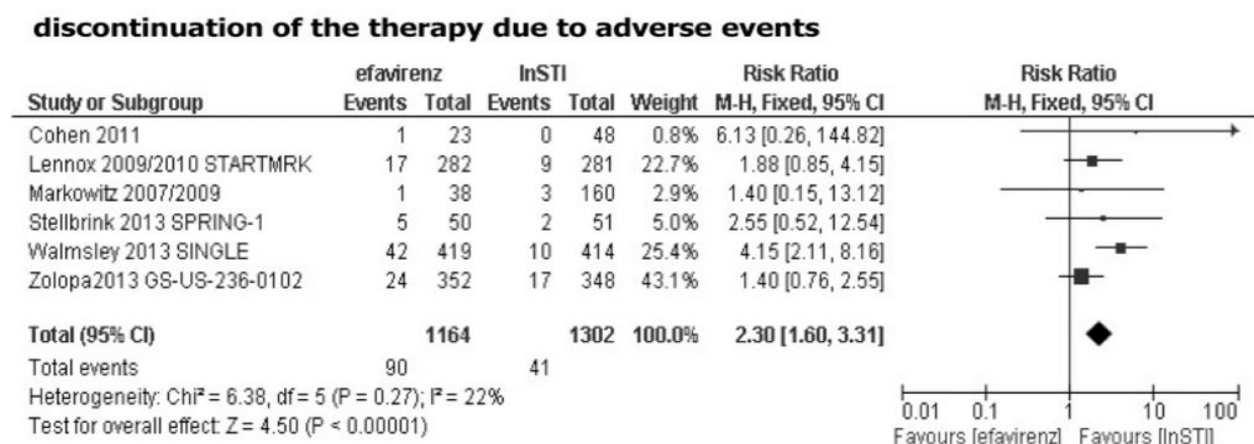


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

INHIBIDORES DE INTEGRASA COMPARADO CON INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA						
Pacientes Intervención Comparación	Pacientes vírgenes a tratamiento (<i>treatment-naive</i>) Inhibidores de integrasa (II) Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (+ el mismo backbone) (ITRNN)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON ITRNN	CON II	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,24 (0,33 a 4,61) -- (5 ensayos / 2268 pacientes) [5-6, 8-10]	4 por 1000	5 por 1000	Diferencia: 1 paciente más por 1000 (2 menos a 13 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Ambas intervenciones probablemente tienen un efecto similar sobre mortalidad.
Respuesta virológica 96 semanas	RR 1,04 (0,99 a 1,09) -- (4 ensayos / 1562 pacientes) [5,7-9]	801 por 1000	833 por 1000	Diferencia: 32 pacientes más por 1000 (8 menos a 72 más)	⊕⊕⊕○ ² Moderada	Ambas intervenciones probablemente tienen un efecto similar sobre la respuesta virológica.
Adherencia (discontinuación por efectos adversos)	RR 2,30 (1,60 a 3,31) -- (6 ensayos / 2466 pacientes) [5-10]	77 por 1000	178 por 1000	Diferencia: 101 pacientes más por 1000 (46 a 179 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adherencia al esquema con inhibidor de integrasa es mejor que al esquema con inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON NNRTI** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON InSTI** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido al amplio intervalo de confianza. No se disminuyeron dos niveles ya que la concordancia con el resto de los desenlaces hace que el no efecto sea la hipótesis más probable.

² Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia ya que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto es amplio y no es claro si los inhibidores de la integrasa generan un aumento de la respuesta virológica o bien no producen diferencia en comparación a NNRTI

Fecha de elaboración de la tabla: 26 Septiembre 2017

Referencias

1. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one*. 2015;10(5):e0124279.
2. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(1):e52562.
3. You J, Wang H, Huang X, Qin Z, Deng Z, Luo J, Wang B, Li M. Therapy-Emergent Drug Resistance to Integrase Strand Transfer Inhibitors in HIV-1 Patients: A Subgroup Meta-Analysis of Clinical Trials. *PloS one*. 2016;11(8):e0160087.

4. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, Popoff E, Bansback N, Nsanzimana S, Thorlund K, Mills EJ. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. HIV*. 2016;3(11):e510-e520.
5. STARTMRK Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P, STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9692):796-806.
6. GS-236-014 Cohen C, Elion R, Ruane P, Shambraw D, DeJesus E, Rashbaum B, Chuck SL, Yale K, Liu HC, Warren DR, Ramanathan S, Kearney BP. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2011;25(6):F7-12.
7. Protocol 004 Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ, Nguyen BY, Teppler H, Cooper DA. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS (London, England)*. 2007;21(17):2315-21.
8. SPRING-1 van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, Rockstroh JK, Almond S, Song I, Brothers C, Min S. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 2012;12(2):111-8.
9. GS-US-236-0102 Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Zhong L, Yale K, White K, Kearney BP, Szwarcberg J, Quirk E, Cheng AK, GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9835):2439-48.
10. **SINGLE** Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G, SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 2013;369(19):1807-18.

PREGUNTA 5.- INHIBIDORES DE INTEGRASA VERSUS INHIBIDORES DE PROTEASA

Pregunta solicitada: En adultos infectados con VIH que inician tratamiento, ¿Se debe usar tercera droga de inicio con inhibidores de integrasa, en comparación a usar tercera droga de inicio con (inhibidores de proteasa (IP)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Adultos infectados con VIH que inician tratamiento (*treatment-naive*)

INTERVENCIÓN

Inhibidores de integrasa

COMPARACIÓN

Inhibidores de proteasa (+ el mismo backbone)

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad, respuesta virológica, discontinuación de terapia por efectos adversos

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 2 revisiones sistemáticas [1,2] que incluyen 5 ensayos aleatorizados que responden a la pregunta de interés [3-7].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	2
Estudios primarios	5 ensayos controlados aleatorizados

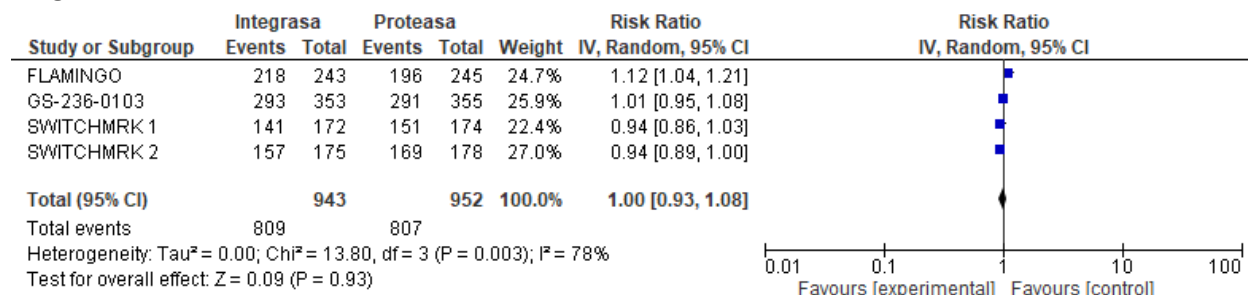
Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Inhibidores de integrasa versus inhibidores de proteasa en VIH.](#)

Metanálisis

Carga viral <50 a las 96 semanas



Descontinuación por efectos adversos

Study or Subgroup	Integrasa		Proteasa		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
SWITCHMRK 2	0	176	0	178		Not estimable
SWITCHMRK 1	7	177	3	175	34.8%	2.31 [0.61, 8.78]
SPIRAL	3	142	3	140	29.4%	0.99 [0.20, 4.80]
FLAMINGO	3	243	9	245	35.8%	0.34 [0.09, 1.23]
Total (95% CI)		738		738	100.0%	0.90 [0.28, 2.88]
Total events	13		15			
Heterogeneity: Tau ² = 0.55; Chi ² = 4.14, df = 2 (P = 0.13); I ² = 52%						
Test for overall effect: Z = 0.18 (P = 0.86)						

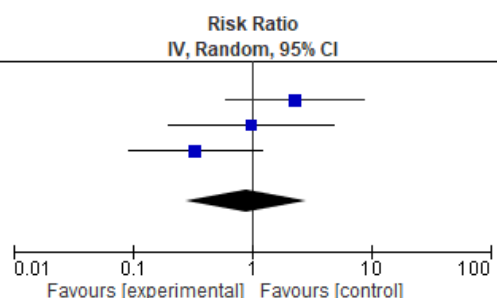


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

INHIBIDORES DE INTEGRASA COMPARADO CON INHIBIDORES DE PROTEASA							
Pacientes	Pacientes vírgenes a tratamiento (<i>treatment-naive</i>)						
Intervención	Inhibidores de integrasa (II)						
Comparación	Inhibidores de proteasa (IP)						
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos	
		CON IP	CON II	Diferencia (IC 95%)			
Mortalidad	Ningún ensayo reportó mortalidad					--	--
Respuesta virológica (<50 copias) 96 semanas	RR 1,00 (0,93 a 1,08) -- (4 ensayos / 1895 pacientes) [3,5,6,7]	848 por 1000	848 por 1000	Diferencia: 0 pacientes más por 1000 (59 menos a 68 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Podría existir poca o nula diferencia en la respuesta virológica entre los inhibidores de integrasa y los inhibidores de proteasa.	
Adherencia (descontinuación por efectos adversos)	RR 0,9 (0,28 a 2,88) -- (4 ensayos / 1476 pacientes) [3,4,6,7]	20 por 1000	18 por 1000	Diferencia: 2 menos por 1000 (15 menos a 38 más)	⊕⊕⊕○ ² Moderada	Probablemente existe poca o nula diferencia en adherencia entre los inhibidores de integrasa y los inhibidores de proteasa.	

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON inhibidores de proteasa** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON inhibidores de integrasa** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia por I2 de 78%

² Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza pudiese conllevar una decisión diferente

Fecha de elaboración de la tabla: 21 Noviembre 2017

Referencias

1. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, Popoff E, Bansback N, Nsanzimana S, Thorlund K, Mills EJ. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. HIV*. 2016;3(11):e510-e520.
2. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(1):e52562.
3. FLAMINGO: Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, Kulagin V, Givens N, de Oliveira CF, Brennan C, FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The lancet. HIV*. 2015;2(4):e127-36.
4. SPIRAL: Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, Knobel H, Murillas J, Berenguer J, Pich J, Pérez I, Gatell JM, SPIRAL Study Group. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS (London, England)*. 2010;24(11):1697-707.
5. GS-236-0103: Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Plummer A, Abram M, Cheng AK, Fordyce MW, Szwarcberg J, GS-236-0103 Study Team. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2013;62(5):483-6
6. SWITCHMRK 1: Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fätkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P, SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9712):396-407.
7. SWITCHMRK 2: Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fätkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P, SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9712):396-407.

PREGUNTA 6 - ANTIRRETROVIRALES PREEXPOSICIÓN PARA PREVENIR TRANSMISIÓN DE VIH EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES

Pregunta solicitada: ¿Es efectiva la adición de profilaxis con antirretrovirales a la prevención con condón, en hombres que tienen sexo con hombres (fuera del contexto de pareja)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Hombres seronegativos que tienen sexo con hombres

INTERVENCIÓN

Profilaxis con antirretrovirales (agregado a otras medidas, incluyendo condón)-

COMPARACIÓN

Placebo o no tratamiento (agregado a otras medidas, incluyendo condón)

DESENLACE (OUTCOME)

Adquisición infección por VIH, efectos adversos

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 6 revisiones sistemáticas [1-6] que responden a la pregunta de interés, incluyendo seis ensayos aleatorizados pertinentes [7-12].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	5
Estudios primarios	6 ensayos controlados aleatorizados

Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle en: [Efectos de los antirretrovirales profilácticos preexposición para la prevención de la adquisición de VIH no relacionado a pareja en hombres que tienen sexo con hombres.](#)

Se analizaron las revisiones, y sólo una contenía el total de los ensayos, e incluye metanálisis de los desenlaces de interés [1]. Se reutilizaron los datos de esta revisión para reconstruir el metanálisis con los ensayos pertinentes a la pregunta solicitada.

Metanálisis

Adquisición de VIH (forest plot incluye estudios de otras poblaciones, por lo que se utilizó el RR del subgrupo de hombres que tienen sexo con hombres [no reportado en forma de forest plot])

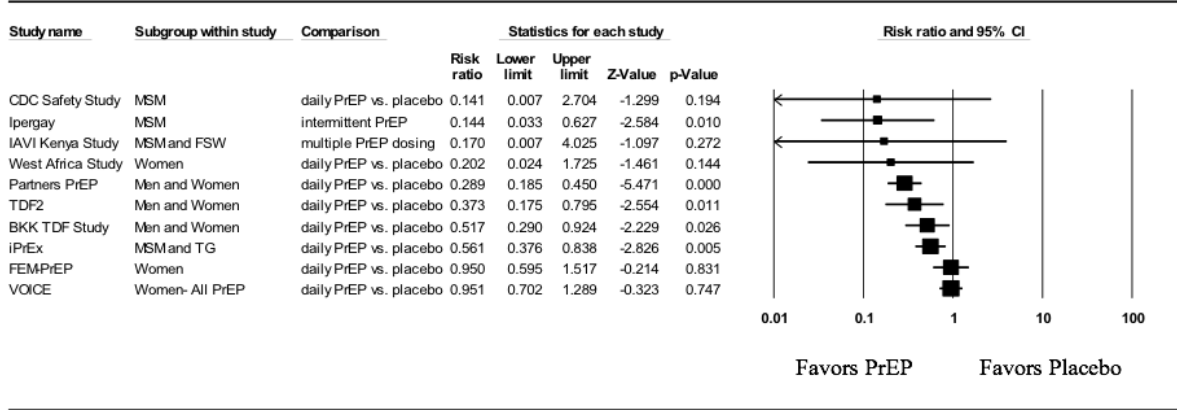


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ANTIRRETROVIRALES PREEXPOSICIÓN PARA PREVENIR TRANSMISIÓN DE VIH EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES						
Pacientes	Hombres seronegativos que tienen sexo con hombres					
Intervención	Profilaxis con antirretrovirales (agregado a otras medidas, incluyendo condón)					
Comparación	Placebo o no tratamiento (agregado a otras medidas, incluyendo condón)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN profilaxis	CON profilaxis	Diferencia (IC 95%)		
Adquisición de VIH	RR 0,34 (0,15 a 0,80) -- (4 ensayos / 3166 pacientes) [7-9, 11]	50 por 1000	17 por 1000	Diferencia: 33 pacientes menos por 1000 (10 a 42 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de antirretrovirales disminuye el riesgo de adquisición de infección por VIH en hombres que tienen sexo con hombres fuera del contexto de pareja
Efectos adversos (discontinuación por efectos adversos)	RR 1,02 (0,92 a 1,13) -- (11 ensayos / 2759 pacientes) [1]**	10*** por 1000	10 por 1000	Diferencia: 0 pacientes menos por 1000 (1 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de antirretrovirales preexposición no se asocia o lo hace mínimamente a efectos adversos severos.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos SIN profilaxis están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON profilaxis (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

** Se utilizó un estimador puntual que incluye algunos estudios en mujeres y parejas serodiscordantes.

*** Aproximado (13/1248), tomado del estudio más representativo (iPrEx [7]).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido al amplio intervalo de confianza. No se disminuyeron dos niveles ya que la concordancia con el resto de los desenlaces hace que el no efecto sea la hipótesis más probable.

Fecha de elaboración de la tabla: 26 Septiembre 2017

Referencias

1. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, Rodolph M, Hodges-Mameletzis I, Grant RM. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016;30(12):1973-1983.
2. Jiang J, Yang X, Ye L, Zhou B, Ning C, Huang J, Liang B, Zhong X, Huang A, Tao R, Cao C, Chen H, Liang H. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in high risk populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2014;9(2):e87674.
3. Okwundu CI, Uthman, Okoromah CAN. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;7(7):CD007189.
4. Kennedy C, Fonner V. Pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men: a systematic review. *World Health Organization (WHO)*. 2014;
5. Freeborn K, Portillo CJ. Does Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention in men who have sex with men (MSM) change risk behavior? A systematic review. *Journal of clinical nursing*. 2017

6. Yu W, Wang L, Han N, Zhang X, Mahapatra T, Mahapatra S, Babu GR, Tang W, Detels R, Zhao J. Pre-exposure prophylaxis of HIV: A right way to go or a long way to go?. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2014;44(1):1-8.
7. iPrEx - Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapía M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME, Montoya-Herrera O, Fernández T, Veloso VG, Buchbinder SP, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV, iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *The New England journal of medicine*. 2010;363(27):2587-99.
8. IAVI Kenya - Mutua G, Sanders E, Mugo P, Anzala O, Haberer JE, Bangsberg D, Barin B, Rooney JF, Mark D, Chetty P, Fast P, Priddy FH. Safety and adherence to intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African men who have sex with men and female sex workers. *PloS one*. 2012;7(4):e33103.
9. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH, Collins BM, Pathak SR, O'hara B, Ackers ML, Rose CE, Grant RM, Paxton LA, Buchbinder SP. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2013;64(1):79-86.
10. Hosek SG, Siberry G, Bell M, Lally M, Kapogiannis B, Green K, Fernandez MI, Rutledge B, Martinez J, Garofalo R, Wilson CM, Adolescent Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN). The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2013;62(4):447-56.
11. ANRS IPERGAY - Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, Raffi F, Pintado C, Chidiac C, Chas J, Charbonneau P, Delaugerre C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Préau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Doré V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF, ANRS IPERGAY Study Group. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine*. 2015;373(23):2237-46.
12. PROUD - McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Mackie N, Bowman C, Lacey CJ, Apea V, Brady M, Fox J, Taylor S, Antonucci S, Khoo SH, Rooney J, Nardone A, Fisher M, McOwan A, Phillips AN, Johnson AM, Gazzard B, Gill ON. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10013):53-60.