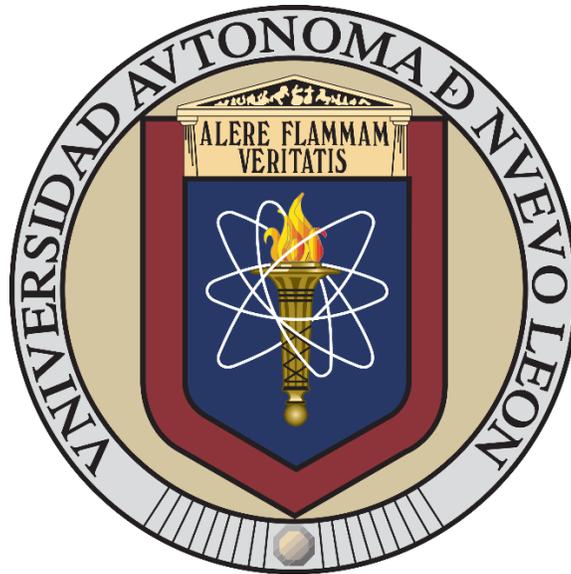


Eficacia y seguridad de la Profilaxis Preexposición (PrEP) contra VIH en poblaciones transgénero: Revisión Sistemática y Metaanálisis en red.



Universidad Autónoma de Nuevo León

Departamento de Infectología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Tesista

Dra. Roxana Claudia Iquize Condori

19 de enero de 2024

Aprobación de la tesis:



Dr. Eduardo Pérez Alba

**Director de la tesis y Coordinador del Programa de
Posgrado de Especialidad en Infectología**



Dr. Med. Adrián Camacho Ortiz

Co-director de la tesis y Jefe de Servicio de Infectología



Dr. Med. Neri Alejandro Álvarez Villalobos

Asesor de la tesis



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis padres, por su guía y apoyo incondicional, los llevo siempre conmigo, fueron lo mejor en mi vida y siempre estarán en mi corazón.

A mi esposo por su apoyo, amor, confianza, y dedicación, eres parte fundamental en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores por dirigir mi camino, su experiencia, comprensión y paciencia contribuyeron a mi formación. Su guía constante en mis habilidades me ha motivado a alcanzar alturas que nunca imaginé. No tengo palabras para expresar mi gratitud por su inmenso apoyo durante este viaje.

A todo el personal del Laboratorio de Infectología del Hospital Universitario "José Eleuterio Gonzales" por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme realizar esta nueva etapa formativa en mi vida. Gracias por su apoyo, tiempo y paciencia.

A todos mis compañeros de Infectología en especial Arantxa y Bertha, por ser mis cómplices en esta travesía.

INDICE	
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
1. MARCO TEÓRICO	11
1.1 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	11
1.2 Situación del VIH en el mundo:	12
1.3 Población transgénero	15
1.3.1 Mujeres transgénero	16
1.3.2 Hombres transgénero (TGM)	18
1.4 Profilaxis preexposición (PrEP)	18
2. JUSTIFICACIÓN	21
3. OBJETIVO PRINCIPAL	21
3.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS	21
4. MATERIAL Y MÉTODOS	22
4.1 Tipo de estudio	22
4.2 Universo y muestra	22
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	23
4.3.1 Criterios de inclusión:	23
4.2.1 Criterios de exclusión:	23
4.3 Variables:	23
4.2 Identificación de artículos	24
4.3 Selección de artículos y estudios	24
4.4 Extracción de información de artículos seleccionados	25
4.5 Evaluación de riesgo de los estudios seleccionados	25
4.6 Plan de tabulación y Metaanálisis en red	26
4.7 Lugar donde se desarrollo el proyecto:	27
4.8 Recursos e infraestructura:	27
4.9 Tiempo para desarrollarse:	28
5. ASPECTOS ÉTICOS	28

6. RESULTADOS	29
6.1 Síntesis cualitativa	29
6.2 Síntesis cuantitativa: metaanálisis en red	31
7. DISCUSIÓN	31
8. CONCLUSIÓN	34
9. REFERENCIAS	36
10. ANEXOS	45

FIGURAS

Figura 1 Diagrama de flujo de los estudios incluidos.	45
Figura 2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos – ECA	46
Figura 3 Red de evidencia para la PrEP del VIH en población transgénero.	50
Figura 4 Eficacia preventiva del VIH para distintos regímenes.	50
Figura 5 Tabla clasificatoria de HR de incidencia del VIH para distintos regímenes en poblaciones transgénero.	51

TABLAS

Tabla 1 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos - ECA	46
Tabla 2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos - Estudios observacionales...	47
Tabla 3 Características de los ECR incluidos.	48
Tabla 4 Características de los estudios observacionales incluidos.....	49

ABREVIATURAS

- VIH - Virus de Inmunodeficiencia Humana
- SIDA - Síndrome de Inmunodeficiencia Humana
- TAR - Terapia antirretroviral
- TGP - Población transgénero
- TGW - Mujeres transgénero
- TGM - Hombres transgénero
- PrEP - Profilaxis pre-exposición
- DNA - Ácido desoxirribonucleico
- RNA - Ácido ribonucleico
- ONUSIDA - Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida
- PVVIH - persona viviendo con VIH
- OMS - Organización Mundial de la Salud
- FDA - Food and Drug administration
- FTC/TDF - emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato
- FTC/TAF- emtricitabina/tenofovir alafenamida
- CAB - Cabotegravir
- DSMB - comité de supervisión de seguridad de los datos
- AFAB - assigned female at birth (“asignada mujer al nacer”)
- AMAB - assigned male at birth (“asignado hombre al nacer”)
- Cab-LAI - Cabotegravir de acción prolongada
- CROI - Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

- PK - Pharmacokinetics
- GAHT - Gender Affirming Hormonal Therapy (terapia hormonal de afirmación de género)
- CDC - Centros para el Control y Prevención de enfermedades
- IAS - International AIDS Society
- EACS - European AIDS Clinical Society
- GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
- PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

RESUMEN

Introducción.

La profilaxis previa a la exposición (PrEP) es una intervención basada en evidencia que ha demostrado reducir eficazmente la infección por VIH. De las poblaciones en riesgo de infección, las personas transgénero son más susceptibles porque suelen tener numerosos factores de riesgo, mayor estigma social y acceso deficiente a la cobertura médica. Nuestro objetivo fue revisar y analizar la literatura que describe la eficacia y seguridad de la PrEP contra el VIH en poblaciones transgénero.

Métodos.

Realizamos una búsqueda en bases de datos (MEDLINE, Embase, Cochrane, Web of Science, PubMed y Scopus) en diciembre de 2022. Incluimos ensayos prospectivos y estudios observacionales que incluyeron personas transgénero y probaron la eficacia y seguridad de cualquier régimen de PrEP contra el VIH (PROSPERO ID CRD42023382128). Dos investigadores independientes extrajeron datos relevantes de cada estudio. Realizamos e informamos análisis de acuerdo con las pautas de Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) (Figura 1) para metanálisis por pares y en red (Figura 2).

Resultados.

Identificamos e incluimos cuatro ensayos clínicos aleatorizados (N= 12.874), los cuales incluyeron 990 (7.7%) personas transgénero (Figura 3). Ninguno de los estudios incluyó a hombres transgénero. La incidencia del VIH solo se encontró dentro de dos comparadores: TDF-FTC vs Placebo (11 vs 10 casos, respectivamente; HR 1.1, IC 95% 0.5-2.7) y CAB-LA vs TDF+FTC (2 vs 7 casos, respectivamente; HR 0.34, IC del 95%: 0.08–1.56). Un ensayo tuvo que ser eliminado del modelo de red debido a que los autores no pudieron proporcionar datos suficientes y solo se analizaron datos de 983 mujeres transgénero. No se encontraron diferencias significativas entre los regímenes de PrEP o el placebo, pero CAB-LA ocupó el mejor lugar en la clasificación de nuestra red (Figuras 4 y 5). La evaluación de resultados secundarios no fue factible dentro del modelo de red debido a la escasez de datos descritos para nuestra población de interés. El riesgo general de sesgo fue bajo en todos los estudios.

Conclusión.

La PrEP es una intervención eficaz para prevenir la infección por VIH entre TGW y TGM. Es necesario incluir a la población transgénero en los estudios de eficacia de la PrEP enfocados a ella para implementar estrategias preventivas personalizadas y más efectivas.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sigue siendo un problema sanitario mundial. A finales de 2022, se calcula que 39 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo y que se habían producido 40,4 millones de muertes por enfermedades relacionadas (1).

La población transgénero (TGP), término que hace referencia a las personas con una percepción interna de un género diferente al que se les asignó al nacer, tiene un mayor riesgo de contraer la infección por el VIH, debido a la interacción de los factores de riesgo individuales descritos para contraer el VIH y los problemas de salud mental, el consumo de sustancias y la marginación; además, las TGP sufren una elevada carga de esta enfermedad (2), con una prevalencia del 19.1% de infección por el VIH en mujeres transexuales (TGW) en todo el mundo, según se recoge en una revisión sistemática (3).

La profilaxis preexposición (PrEP), una estrategia de prevención utilizada por personas sin infección por el VIH que presentan el riesgo de estar expuestas a VIH es una estrategia de prevención segura y eficaz, como se ha demostrado en varios ensayos clínicos (4–6).

Los datos relativos a la eficacia y seguridad de la PrEP en TGP son escasos. Los ensayos controlados aleatorizados anteriores que evaluaron la PrEP incluyeron a la TGP, pero el número de participantes transexuales fue pequeño, lo que limitó la precisión de la seguridad de la intervención en este subgrupo (4–6). Por lo tanto, se llevó a cabo una

revisión sistemática y metaanálisis en red para evaluar la eficacia y seguridad de la PrEP en población transgénero.

1. MARCO TEÓRICO.

1.1 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH pertenece a la familia *Lentivirus*, existiendo el tipo I y II, el que presenta mayor distribución a nivel mundial es el VIH-1, y debido al cual se producen la mayor parte de casos (7). Se trata de un retrovirus compuesto por RNA (ácido ribonucleico) de cadena simple, que por medio de la enzima transcriptasa reversa obtendrá DNA a partir del RNA viral, a su vez el mismo se integrará al genoma del huésped, comenzará la replicación de material genético y proteínas estructurales indispensables para la formación de nuevos viriones infectivos.

Para ingresar en la célula huésped (linfocito CD4+, macrófagos y monocitos) el VIH se une a un receptor de CD4+ y este a su vez a un correceptor que puede ser CCR5 Y CXCR4; esto llevará eventualmente a una pérdida progresiva de la competencia del sistema inmunológico y predispondrá a infecciones y otras patologías, según el estadio clínico en el cual se encuentre en paciente.

Las siete etapas de la infección por VIH son (7)(8):

- 1) Unión del virus al receptor CD4 de la célula huésped y al coreceptor CCR5 o CXCR4;
- 2) Fusión con la membrana de la célula huésped;
- 3) Transcripción inversa de ARN a ADN;
- 4) Integración del ADN viral en el material genético de la célula huésped;
- 5) Replicación para la formación del virión;

6) Ensamblaje para formar una partícula de virus inmadura utilizando nuevo ARN del VIH y, por último,

7) Broté del virus inmaduro de la célula huésped y generación de viriones maduros por escisión de la proteasa.

La fase más avanzada de la infección por el VIH es el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que puede tardar de 2 a 15 años en manifestarse y que conlleva a una alta tasa de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.(7)

1.2 Situación del VIH en el mundo:

El VIH/SIDA sigue siendo uno de los problemas de salud pública más graves del mundo, para lo cual se fijaron como objetivo el terminar con la epidemia de VIH a nivel mundial para el año 2030, la ONUSIDA lanzó los objetivos 95-95-95, donde se pretende diagnosticar al 95% de todas las personas con VIH, proporcionar terapia antirretroviral (TAR) al 95 % de los diagnosticados y lograr la supresión viral en el 95 % de los tratados (9). Pese los numerosos esfuerzos, la pandemia del VIH no está en camino de terminar.

Según datos de la ONUSIDA de 38.4 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo en 2021, donde además 1.5 millones de personas contrajeron la infección por el VIH en 2021 y solo 28.7 millones de personas tenían acceso a la terapia antirretroviral (10).

Hay que considerar que 650,000 personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA en 2021 y saber que un total de 84.2 millones de personas han contraído la infección por el VIH desde el comienzo de la epidemia (10).

A pesar de todos los esfuerzos para la prevención de la adquisición de infección por VIH, en los diferentes continentes se observa tendencia al aumento de nuevos casos de infecciones tal es el caso de Europa oriental y Asia central con un aumento del 29%, Medio Oriente y el Norte de África con un aumento del 10% y América Latina en la cual se estimó un aumento de un 7% (9). Es importante considerar que pese a las herramientas y estrategias existentes para combatir el VIH las mismas han resultado insuficientes, y si bien se pueden lograr algunos avances sobre la prevención, es probable que la pandemia del VIH siga siendo un desafío de índole mundial (10).

Es importante mencionar que más de la mitad de las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial se concentran en poblaciones clave (8). Según el informe UNAIDS DATA 2021, los grupos de población clave (trabajadore/as sexuales y sus clientes, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, personas usuarias de drogas inyectables, personas transgénero) y sus parejas sexuales representaron el 70% de las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial. Donde además presentan un riesgo de 38 veces mayor para trabajadore/as sexuales, 29 veces mayor entre las personas usuarios de drogas inyectables, 28 veces mayor entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y 22 veces mayor para las TGW (9,10).

El comportamiento sexual se encuentra relacionado con alto riesgo de contraer VIH, principalmente las relaciones sexuales sin protección donde se ha estimado que la probabilidad de adquirir VIH es mayor en relaciones sexuales anales receptivas sin preservativo siendo dos veces más alta que la de los usuarios de drogas inyectables e inclusive con mayor probabilidad que por contacto sexual vaginales receptivo (11). Considerar además que hay un aumento desproporcionado de contagio por VIH en la población transgénero, misma que no se debe exclusivamente a factores conductuales o biológicos (12), sino que también influyen factores como la desigualdad de oportunidades laborales, comercio sexual, uso de drogas inyectables, violencia física y sexual, criminalización y estigmatización de las poblaciones claves, ya que además tienen un reducido acceso a servicios esenciales tanto de prevención como tratamiento por lo cual aumenta la susceptibilidad al VIH (13) lo que conlleva a una obstaculización en el control de esta enfermedad en estas poblaciones clave.

En latinoamérica con relación a la prevención de la infección por VIH, las políticas e intervenciones preventivas han sido muy limitadas ya que existe alto nivel de exclusión social generando a su vez desconfianza, miedo al rechazo generando poca concurrencia a los entes de salud de esta población dando coberturas de salud bajas y limitando la detección precoz de VIH. Por otro lado, la mayoría de las intervenciones consideran a los HSH y poblaciones transgénero como una sola generando invisibilidad de última

Por lo cual para es importante en este tipo de poblaciones de riesgo como la transgénero es imprescindible remover las barreras estructurales, trabajar en políticas que

apoyen la equidad e igualdad y sobre todo que promuevan el acceso a la salud, así como trabajar con estas comunidades y su integración a la sociedad civil (13). En los últimos años se han desarrollado programas de prevención de ITS (Infecciones de Transmisión sexual) / VIH sobre todo en poblaciones transgénero donde presentan bajos porcentajes de uso de preservativo. En este caso la profilaxis Preexposición (PrEP) se trata un medicamento eficaz capaz de reducir el riesgo de transmisión del VIH tras contactos sexuales de riesgo, sin embargo, existen muy pocos estudios que evalúan el mismo en esta población (13).

1.3 Población transgénero

El término “transgénero” se refiere a las personas cuya identidad o expresión no coincide con el sexo que se les asignó al nacer. Las personas transgénero eligen diferentes términos para describirse, es decir, una mujer transgénero es alguien a quien se le asignó sexo masculino al nacer pero se identifica como persona de género femenino describiéndose a sí misma como “mujer trans”, “MaF” o “mujer”, por otro lado, alguien a quien se le asignó sexo femenino al nacer pero se identifica como persona del género masculino se define como hombre transgénero y se describe como “hombre trans”, “FaM” o sencillamente “hombre” para describir su identidad (14).

En relación con los datos sobre prevalencia de VIH en población transgénero son escasos en comparación a población en general, esto debido a la falta de estimaciones del tamaño de la población, las dificultades en el muestreo y dificultades derivadas de la

discriminación racismo y estigmatización. En terminos de investigación y vigilancia relativos a personas transgénero no existen datos precisos y en los diferentes trabajos representan un tamaño de muestra pequeña la cual no permite hacer inferencias razonables. Existe una desatención en relación con las personas transgénero en cuanto a la infección por VIH, ya que solo el 39% de los países realizaron el aporte información sobre políticas, compromisos, y estrategias nacionales dirigidas a la prevención de dicha población.(15).

1.3.1 Mujeres transgénero

A nivel mundial la población transgénero presenta una carga desproporcionalmente alta de infecciones por VIH, esto se observa principalmente en las TGW que prefieren prácticas sexuales con hombres. En una revisión sistemática (16) donde se evaluaron 98 estudios, la prevalencia estandarizada de VIH según ponderaciones de cada país por año fue del 19.9% en las TGW y 2.56% para TGM en los 34 países que fueron evaluados durante el estudio, donde se determinó que las TGW tiene 66 veces más probabilidades de vivir con VIH que otras personas mayores de 15 años y que regiones como África o América Latina pueden verse más afectadas. En otro estudio de revisión sistemática y metaanálisis donde se evaluó la prevalencia del VIH en las trabajadoras sexuales transgénero (17), se identificaron 25 estudios entre 6405 participantes reclutados en 14 países donde observó que en esas mujeres la prevalencia bruta de VIH fue del 27.3%, en comparación con el 14.7% en las TGW que no eran trabajadoras sexuales.

Es importante destacar que en ningún país de Europa oriental ni continente africano tenía datos publicados sobre la prevalencia de la infección por VIH en población transgénero en el momento cuando fueron elaborados los estudios previos. En 2021 según los informes nacionales presentados por la ONUSIDA 2021 indicaron que la prevalencia de infección por VIH en TGW que eran trabajadoras sexuales fue tres veces mayor que la de los hombres trabajadores sexuales y llegando a ser 13 veces mayor que aquellas TGW que no son trabajadoras sexuales lo que a su vez implica un riesgo incrementado en esta población(10).

En relación con los problemas de salud concurrentes en la TGW, múltiples estudios han demostrado tasas elevadas de victimización, violencia de género, abuso y agresiones sexuales, consumo de sustancias psicoactivas, agresiones físicas, lo que conlleva a la depresión e intento de suicidio de esta población (16). Esta sindemia está asociada a altos niveles de estigma y discriminación generado a partir de la falta de reconocimiento social y legal de su género afirmado, carencia de hogar, falta de acceso a servicios de salud, exclusión de oportunidades laborales y educativas, generando una alta tasa de desempleo, por lo tanto en estas condiciones el trabajo sexual puede proporcionarles la afirmación de género y estabilidad económica deseada, y esta a menudo es mayor con relaciones sexuales sin usar preservativos lo que a su vez aumenta el riesgo de infección por VIH. (17,18)

1.3.2 Hombres transgénero (TGM)

En general la mayoría de los estudios publicados sobre prevalencia de la infección por VIH en TGM son de América del norte y existen datos escasos debido a la baja inclusión de este grupo en estudios publicados donde se sobrepone generalmente la población de TGW. En la revisión sistemática más reciente publicado la prevalencia estandarizada del VIH en TGM según estimaciones por país fue del 2.56%, evidenciándose que las personas trans masculinas tienen siete veces más probabilidades de tener VIH que otras personas con edad mayor a 15 años y solo se reportaron dos estudios con confirmación por pruebas de laboratorio. (19). Estudios recientes mencionan que en la población de TGM existe una vulnerabilidad mayor al VIH dado además por el uso del tratamiento hormonal androgénico mismo que puede aumentar la libido, sequedad y atrofia del epitelio vaginal lo que a su vez predispone a ITS; particularmente riesgo de infección por VIH (21). En general con relación a la salud mental en población transgénero existe una alta tasa de depresión, angustia y abuso de sustancias, llevando a un mayor riesgo de suicidio, sin embargo, tenemos datos limitados en relación con los TGM y su relación con su vulnerabilidad respecto al VIH.

1.4 Profilaxis preexposición (PrEP)

La profilaxis previa a la exposición (PrEP) es una estrategia de prevención del VIH muy eficaz que implica que una persona que no vive con VIH tome medicamentos antirretrovirales para reducir sus posibilidades de contraerlo.

La terapia antirretroviral oral diaria con una combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF) con emtricitabina (FTC). Se ha encontrado que es seguro y eficaz en la reducción sustancial de la adquisición del VIH en homosexuales, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (HSH), transgénero, así como, hombres y mujeres heterosexuales. Además, un ensayo clínico entre personas que se inyectan drogas (PWID, también conocido como inyección usuarios de drogas intravenosas) y parejas VIH-discordantes han demostrado una eficacia y seguridad sustanciales de la PrEP oral diaria. (22)

Al uso de PrEP se debe reforzar el uso repetido del uso del condón, por lo cual los servicios de consejería para la reducción del riesgo sexual, diagnóstico y tratamiento de ITS, son imprescindibles.(22)

En julio de 2012, después de revisar los resultados disponibles del ensayo, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó una indicación para el uso de Truvada (FTC/TDF) “en combinación con prácticas sexuales más seguras para la preexposición profilaxis (PrEP) para reducir el riesgo de transmisión sexual del VIH en adultos con alto riesgo”.(22)

En mayo 2018, la aprobación de FTC/TDF se extendió a adolescentes que pesan al menos 35 kg (77 lb) en base a sobre ensayos de seguridad en adolescentes y adultos jóvenes. (23)

En octubre de 2019, basado en un ensayo clínico realizado con 5,387 HSH y 74 TGW, la FDA aprobó una indicación de PrEP para Descovy diario (FTC/TAF) para hombres sexualmente activos y TGW en riesgo de contraer el VIH adquisición. Sin embargo, las personas a las que se les asignó el sexo femenino al nacer y otras personas en riesgo por sexo vaginal receptivo fueron específicamente excluidos de la aprobación FTC/TAF, porque ninguna mujer o hombre transgénero se incluyeron en el ensayo de eficacia y seguridad de la PrEP. (24,25)

En 2020, los resultados de un ensayo clínico realizado con HSH y TGW, y otro realizado con mujeres, informó una alta eficacia y seguridad para las inyecciones de cabotegravir (CAB) cada 2 meses para PrEP. La presentación de datos para su revisión por parte de la FDA para la aprobación de una indicación de PrEP se realizó en 2021.(26,27) Estos ARV, son altamente eficaces para prevenir la adquisición del VIH (99% de reducción del riesgo con el uso oral diario). La dosificación “bajo demanda” (2-1-1) no está aprobada en EE. UU y en Europa solo se indica para adultos cis-HSH.

Indicaciones de PrEP en TGP

PrEP aprobado en TGW	PrEP aprobado en TGM
FTC/TDF, FTC/TAF oral diario, bajo demanda.	FTC/TDF oral diario
Inyecciones CAB cada dos meses.	Inyecciones de CAB cada dos meses.

Fuente: Guía práctica CDC: PrEP para la prevención de la infección por el VIH en los EE. UU. 2021(22) /Recomendaciones para

2022 del panel de la Sociedad IASS-EE. UU(28)

2. JUSTIFICACIÓN

La estabilidad en el número de nuevas infecciones por VIH durante los últimos años en poblaciones de riesgo (TGP) indica que las medidas preventivas actuales no están funcionando adecuadamente. Este hecho ha llevado a que se desarrollen nuevas estrategias para prevenir estas infecciones. Dentro de ellas la administración de fármacos antirretrovirales antes de que se produzca el contacto con el virus ha dado lugar a la llamada profilaxis pre-exposición (PrEP). Varios estudios experimentales y observacionales han documentado la eficacia y seguridad de esta administración cuando el cumplimiento terapéutico es adecuado. En este trabajo realizaremos una revisión sistemática y metaanálisis en red de los principales estudios publicados, así como las ventajas e inconvenientes de su implementación en poblaciones transgénero.

3. OBJETIVO PRINCIPAL

- Sintetizar y analizar la evidencia científica acerca de los estudios existentes en la literatura médica sobre la eficacia de la PrEP para evitar la adquisición del VIH en poblaciones transgénero.

3.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Seleccionar y analizar los estudios clínicamente relevantes sobre la profilaxis preexposición para VIH en población transgénero (eficacia, seguridad y adherencia).

- Evaluar y clasificar según la escala Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) la calidad científica de los estudios seleccionados.
- Conocer cual esquema de tratamiento PREP tiene mejor eficacia para la prevención de la infección por VIH en población transgénero.
- Evaluar cual esquema de tratamiento PREP tiene mejor adherencia en la población transgénero.
- Conocer los principales efectos secundarios relacionados con los diferentes esquemas PREP en la población transgénero.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo fue registrado en la base de datos internacionales PROSPERO con registro **CRD42023382128** y se siguió las recomendaciones para el buen reporte de las Revisiones Sistemáticas (PRISMA).

4.1 Tipo de estudio

- El presente trabajo corresponde a una Revisión Sistemática con Metaanálisis en red

4.2 Universo y muestra

- Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos electrónicas como PubMed, Cochrane, Medline, Scopus, Web of Science. Para el presente

trabajo de revisión se incluyeron estudios de origen primario, publicados en revistas científicas como International AIDS Society (IAS), Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), European AIDS Clinical Society (EACS), HIV Glasgow, durante el periodo 2011-2022 sobre la eficacia y seguridad de la profilaxis preexposición (PrEP) para evitar la adquisición del VIH en poblaciones transgénero.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

4.3.1 Criterios de inclusión:

Estudios indexados y originales publicados en revistas científicas, así como en posters o presentaciones orales de congresos que incluyeron:

- a) Participantes mujeres y hombres transgénero.
- b) Haber recibido profilaxis pre-exposición (PrEP) para VIH/SIDA.

4.2.1 Criterios de exclusión:

- Se excluyeron todos los artículos y estudios de pacientes que viven con VIH.

4.3 Variables:

El presente trabajo de revisión sistemática consideró las siguientes variables:

- Población de riesgo: transgénero.
- Intervención: PrEP (Tenofovir, emtricitabina, cabotegravir)

- Comparador: placebo
- Resultados:
 - o Primario: riesgo relativo de infección por VIH
 - o Secundario: Adherencia a la PrEP, eficacia, seguridad, eventos adversos, incidencia de otras ITS y cambio en el comportamiento asociado con el uso de PrEP, aumento de resistencia a ARV entre aquellos que contraen el VIH.

4.2 Identificación de artículos

Con relación a la búsqueda de artículos potenciales se realizó de acuerdo con las recomendaciones PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome), con el empleo de términos MeSH y estrategia de búsqueda en las bases de datos digitales (PubMed, Cochrane, Medline, Scopus, Web of Science) y bases de datos de resúmenes de congresos (IAS, CROI, EACS, HIV Glasgow) mencionadas anteriormente.

4.3 Selección de artículos y estudios

Se realizó la selección de artículos y estudios de interés de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó la selección de manera independiente y ciega por dos investigadores los títulos y resúmenes obtenidos en las búsquedas electrónicas, de esta manera disminuyendo el riesgo de sesgo e incrementando la confiabilidad de este, en caso de diferencias entre los evaluadores, se requirió de un tercer evaluador.

Posteriormente se obtuvieron los artículos completos y, de manera independiente se evaluó el cumplimiento de los criterios de inclusión, finalmente se realizó un listado de los estudios excluidos y las razones de dicha exclusión.

4.4 Extracción de información de artículos seleccionados

Dos investigadores extrajeron los datos de manera independiente, para lo cual se utilizó un formato estándar, en el que se condensaron las variables en estudio. Los desacuerdos entre los dos autores al evaluar la elegibilidad, la calidad y los datos extraídos fueron resueltos por medio de una discusión hasta llegar a un consenso. En aquellos casos donde persista el desacuerdo, un tercer autor evaluará y generará su concepto. En caso de información poco clara o faltante, se estableció contacto con los autores para obtener la información faltante.

4.5 Evaluación de riesgo de los estudios seleccionados

El riesgo de sesgo en ensayos controlados aleatorios se evaluó en cinco dominios de acuerdo con la herramienta ROB 2 elaborada por Cochrane (Figura 2, Tabla 2)(29) y para estudios observacionales se empleó la herramienta de riesgo de sesgo de Newcastle Ottawa (Tabla 2) (30).

4.6 Plan de tabulación y Metaanálisis en red

El presente trabajo es una revisión sistemática cuantitativa con metaanálisis en red con la finalidad de gestionar, recopilar, selección y evaluación se utilizó el software DistillerSR.

Se realizó e informó el análisis de acuerdo con las pautas de Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) (Figura 1) para metaanálisis en red (Figura 4) (31,32). Se agrupó a la población transgénero en riesgo de adquirir VIH según el tipo de PrEP utilizada (TDF/FTC versus placebo, TDF/FTC una vez al día versus TDF/FTC a demanda, TAF/FTC versus TDF/FTC, CAB-LA versus TDF/FTC).

Para el análisis, se incorporó numeradores y denominadores de ensayos aleatorios individuales y estimaciones del efecto relativo ajustadas por grupos para los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) grupales (cuando no correspondía, se aplicó el efecto del diseño Cochrane). Se realizó un metaanálisis en red con el modelo frecuentista tradicional de los diferentes regímenes de PrEP, utilizando la incidencia de VIH de cada brazo de intervención como resultado principal. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios debido al pequeño número de ensayos incluidos y a que los autores no informan muchas características iniciales de la población de interés (población transgénero).

Para abordar la intransitividad en el metaanálisis en red se desarrolló una red entre el grupo que comparó el tipo de PrEP (TDF/FCT versus placebo, TDF/FTC una vez al día

versus TDF/FTC a pedido, TAF/FTC versus TDF/FTC, CAB-LA versus TDF/FTC), principalmente porque las estrategias de distribución y los grupos de población diferían sustancialmente entre estos entornos.

Las mediciones de heterogeneidad e inconsistencia no fueron estadísticamente factibles debido al número de ensayos y comparaciones, y a la falta de comparaciones por pares. Las probabilidades de clasificación se calcularon utilizando la puntuación P para cualquier brazo del ensayo con cero eventos de interés al final del tiempo de seguimiento; se empleó una corrección de 0.5, teniendo en cuenta las recomendaciones del Manual Cochrane de Metanálisis.(29) Para todos los análisis se utilizaron los softwares R y RStudio.(33)

4.7 Lugar donde se desarrollo el proyecto:

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y Departamento de Infectología, ambos pertenecientes a la Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Gonzalitos No. 235, Col. Mitras Centro, CCP 64460, Monterrey, Nuevo León.

4.8 Recursos e infraestructura:

El Servicio de Infectología y el Centro de Análisis Avanzado de Información 360 cuentan con las instalaciones, el equipo y el personal técnico necesario para la captura, análisis e interpretación de los resultados derivados del estudio.

4.9 Tiempo para desarrollarse:

9 meses.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Al tratarse de una revisión sistemática no tiene intervención directa de tipo experimental con las poblaciones estudiadas ya que los estudios clínicos ya se encuentran publicados. Este trabajo busca contribuir con información relevante y de calidad sobre las opciones disponibles y nuevas en relación con la prevención de la infección por VIH en la población transgénero, por otro lado, se desarrolla como una herramienta de conocimiento y fuente de futuras áreas de oportunidad e investigación en el área. Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones. La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador.

Se realizó su registro en la Subdirección de investigación de la Universidad Autónoma de Nuevo León con clave: **RVS23-002**.

6. RESULTADOS

Se identificaron un total de 1,181 referencias mediante búsquedas en bases de datos y fuentes adicionales; de estos, 59 fueron seleccionados para la fase de selección de texto completo, siete se incluyeron para la síntesis cualitativa y solo cuatro se consideraron apropiados para ser incluidos en la síntesis cuantitativa (Figura 1). Uno de estos estudios (Gulick, 2017)(34) no fue apto para ser incluido en la síntesis cuantitativa debido a que no proporcionó datos suficientes sobre la población transgénero. El riesgo general de sesgo fue bajo en todos los estudios incluidos. Ninguno de los estudios incluyó TGM.

6.1 Síntesis cualitativa

Identificamos e incluimos siete estudios, tres observacionales y cuatro ECA (Figura 1).

En los tres estudios de cohorte,(35–37) la mediana de edad fue 38 años, raza predominantemente caucásica. Se incluyó a 27 TGW y dos TGM en los dos grupos de PrEP tomadas: diaria (37) y a demanda (36), ningún paciente resultó infectado con VIH durante el período del estudio, no se encontró información sobre la terapia hormonal recibida por los mismos, la adherencia global fue del 91.5% en el grupo diario y del 67.7% en el grupo a demanda (Tabla 4).

Con relación a cuatro ECA incluidos (34,38–40) (N= 12,874), 990 (7,7%) eran personas transgénero. (Tabla 3). La retención general de los participantes y la adherencia al tratamiento superaron el 80% y el 70%, respectivamente.

La incidencia del VIH en la población transgénero solo se encontró dentro de dos comparadores: TDF/FTC vs Placebo (11 vs 10 casos, respectivamente; HR 1.1, IC 95 % 0.5-2.7)(40) y CAB-LA frente a TDF/FTC (dos frente a siete casos, respectivamente; HR 0.34; IC del 95 %: 0.08 a 1.56)(38); en los otros dos estudios la incidencia en la población transgénero fue cero. (Figura 5) (34,39)

Solo el estudio de ensayo iPrEx informó eventos adversos en la población transgénero, los eventos adversos (EA) moderados y graves fueron raros y no hubo diferencias al comparar los brazos activo y placebo (31 versus 28 eventos, P = .73).(40)

La terapia hormonal de afirmación de género en la población de TGW se informó en dos estudios del ensayo iPrEx, el uso informado de hormonas feminizantes tenía menos probabilidades de detectar algún fármaco o concentraciones protectoras de fármacos en comparación con las TGW que no usaban hormonas con concentraciones más bajas de tenofovir difosfato en gotas de sangre seca entre TGW que utiliza hormonas feminizantes en comparación con otros TGW(40) y el estudio DISCOVER en 17 TGW que informaron haber recibido terapia hormonal de afirmación de género en dosis altas, las concentraciones mínimas de difosfato de tenofovir y las concentraciones de trifosfato de emtricitabina en células mononucleares de sangre periférica en la semana cuatro

fueron similares a las observadas en HSH y estuvieron por encima de la concentración efectiva 90.(39)

6.2 Síntesis cuantitativa: metaanálisis en red

En el modelo de red se analizaron los datos de 983 TGW y se las asignó aleatoriamente a una de las siguientes intervenciones: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) más emtricitabina (FTC), tenofovir alafenamida fumarato (TAF) más FTC, cabotegravir de acción prolongada (CAB- LA) o placebo (38–40). Un ensayo tuvo que ser eliminado del modelo de red debido a datos insuficientes que los autores no pudieron proporcionar (34). La red resultante tenía TDF/FTC como nodo central (Figura 3). La evidencia sustraída de las comparaciones directas e indirectas está contenida en la (Figura 4).

No se encontraron diferencias significativas entre los regímenes de PrEP. CAB-LA obtuvo la mejor clasificación en nuestra clasificación de redes, mientras que el régimen de PrEP basado en TDF/FTC ocupó la última posición (Figura 5). La evaluación de resultados secundarios no fue factible dentro del modelo de red debido a la escasez de datos descritos para nuestra población de interés.

7. DISCUSIÓN

Se ha descubierto que la profilaxis previa a la exposición (PrEP) es segura y eficaz para reducir sustancialmente la adquisición del VIH en la población transgénero relacionada con la adherencia. El uso de PrEP debe reforzarse con el uso repetido de condones, para lo cual son imprescindibles los servicios de asesoramiento para la

reducción de riesgos sexuales, el diagnóstico y el tratamiento de infecciones de transmisión (ITS). (20)

En el presente estudio se identificaron e incluyeron cuatro ECA (N= 12,874), de los cuales 990 (7.7%) eran personas transgénero. Ninguno de los estudios incluyó TGM. La incidencia del VIH sólo se encontró en dos comparadores: TDF/FTC frente a Placebo (11 frente a 10 casos, respectivamente; HR 1.1; IC 95%: 0.5-2.7) y CAB-LA frente a TDF/FTC (dos frente a siete casos, respectivamente; HR 0.34; IC 95%: 0.08-1.56). Se eliminó un ensayo del metaanálisis en red debido a la insuficiencia de datos que no pudieron proporcionar los autores y sólo se analizaron los datos de 983 TGW. No se encontraron diferencias significativas entre los regímenes de PrEP o placebo, pero CAB-LA se clasificó mejor en nuestra tabla de clasificación de la red.

En octubre de 2019, basándose en un ensayo clínico realizado con 5,387 HSH y 74 TGW, la FDA aprobó una indicación de PrEP para Descovy diario (FTC/TAF) para hombres sexualmente activos y TGW en riesgo de contraer el VIH. Sin embargo, las mujeres y los TGM con sexo vaginal receptivo fueron excluidos específicamente de la aprobación del FTC/TAF. (21,22)

En 2020, los resultados de un ensayo clínico realizado con HSH y TGW informaron una alta eficacia y seguridad de las inyecciones de cabotegravir (CAB) cada 2 meses para PrEP. La presentación de datos para la revisión de la FDA para la aprobación de

una indicación de PrEP se realizó en 2021. (23,24). La dosificación a demanda (2-1-1) no está aprobada en EE. UU. y en Europa solo está indicada para adultos cis-HSH. (20)

En 2022, Eamon et al., realizaron una revisión sistemática y un metanálisis que incluyó a más de 25 000 participantes y muestran que se encontró que la PrEP era efectiva en HSH (RR 0.25; IC del 95%: 0.1 a 0.61; diferencia de tasas absolutas -0.03 ; IC del 95 %: -0.01 a -0.05), parejas serodiscordantes (RR 0.25; IC del 95 %: 0.14 a 0.46; RD -0.01 ; IC del 95 %: -0.01 a -0.02) y personas que se inyectan drogas (RR 0.51; IC del 95 % 0.29 a 0.92; RD -0.00 ; IC del 95 %: -0.00 a -0.01), pero no se informaron datos de efectividad o seguridad para otros grupos de alto riesgo, como las TGW y los trabajadores sexuales.(25)

Por último, la inyección no esterilizada con jeringas compartidas u otros equipos de inyección a veces ocurre entre personas transgénero mientras se les administran hormonas de afirmación de género no recetadas o entre personas que alteran la forma del cuerpo con silicona u otros “rellenos”. (26,27) Proporcionar PrEP a personas que reportan conductas de inyección no estéril que pueden exponerlas a un riesgo sustancial de contraer el VIH contribuirá a los esfuerzos de prevención del VIH.

Algunos estudios han demostrado que las dosis altas de hormonas feminizantes prescritas para la PrEP en TGW dan como resultado una reducción de los niveles de difosfato de tenofovir activado en el tejido rectal.(28,29) Sin embargo, otros estudios no muestran niveles significativamente más bajos de difosfato de tenofovir entre las TGW

que toman PrEP con un régimen de hormona feminizante.(30,31) No está claro si el alcance de cualquier posible reducción en el lugar de exposición afecta la eficacia de la PrEP, pero la disminución observada en algunos estudios sugiere que el cumplimiento diario es especialmente importante para las TGW que toman hormonas feminizantes.

En HPTN 083, las TGW en el grupo FTC/TDF tuvieron una incidencia de VIH similar (1.8 por 100 personas-año) que los HSH (1-14 por 100 personas-año) e índices de riesgo similares en comparación con los grupos de HSH con cabotegravir (0.34 para TGW, 0.35 para HSH). Se ha demostrado que FTC/TDF PrEP reduce el riesgo de contraer el VIH tanto durante el sexo anal como durante el sexo peneano-vaginal. Se ha demostrado que FTC/TAF es eficaz en personas expuestas al VIH a través de relaciones sexuales no vaginales y se ha demostrado eficacia con la inyección de cabotegravir, por lo que se recomienda la PrEP para TGW en riesgo de contraer el VIH. (32).

La evaluación de los resultados secundarios en el presente estudio no fue factible dentro del metaanálisis en red debido a la escasez de datos esbozados para nuestra población de interés. El riesgo general de sesgo fue bajo en todos los estudios.

8. CONCLUSIÓN

La eficacia de la PrEP para las personas transgénero no debe generalizarse directamente a partir de la evidencia recopilada entre poblaciones cisgénero. Los TGM han sido excluidos de los ECA de PrEP del VIH. Es necesario un enfoque holístico que

tenga en cuenta las intervenciones sociales y médicas concomitantes para determinar la eficacia y seguridad de la PrEP dentro de la población transgénero.

9. REFERENCIAS

1. HIV and AIDS Epidemic Global Statistics | HIV.gov [Internet]. [cited 2023 Aug 24]. Available from: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics/>
2. Baral SD, Poteat T, Strömdahl S, Wirtz AL, Guadamuz TE, Beyrer C. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Mar 1;13(3):214–22.
3. Stutterheim SE, Van Dijk M, Wang H, Jonas KJ. The worldwide burden of HIV in transgender individuals: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jul 30];16(12):e0260063. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0260063>
4. Hosek SG, Rudy B, Landovitz R, Kapogiannis B, Siberry G, Rutledge B, et al. An HIV Preexposure Prophylaxis Demonstration Project and Safety Study for Young MSM. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 30];74(1):21–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27632233/>
5. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Jul 25 [cited 2023 Jul 30];396(10246):239–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711800/>

6. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2023 Jul 30];385(7):595–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379922/>
7. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2022 Nov 13];29(1):58–65. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-caracteristicas-virológicas-del-vih-S0213005X10004040>
8. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2022 Nov 13];29(3):216–26. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-inmunopatogenia-infeccion-por-el-virus-S0213005X11000073>
9. Heath K, Levi J, Hill A. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 95-95-95 targets: worldwide clinical and cost benefits of generic manufacture. *AIDS* [Internet]. 2021 Dec 15 [cited 2022 Nov 13];35:S197–203. Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2021/12152/The_Joint_United_Nations_Programme_on_HIV_AIDS.12.aspx
10. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida | ONUSIDA [Internet]. [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>

11. Herbst JH, Jacobs ED, Finlayson TJ, McKleroy VS, Neumann MS, Crepaz N. Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review. *AIDS Behav* [Internet]. 2008 Jan [cited 2022 Nov 14];12(1):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17694429/>
12. Poteat T, Scheim A, Xavier J, Reisner S, Baral S. Global Epidemiology of HIV Infection and Related Syndemics Affecting Transgender People. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2022 Nov 14];72 Suppl 3(Suppl 3):S210–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429185/>
13. Poteat T, Ackerman B, Diouf D, Ceesay N, Mothopeng T, Odette KZ, et al. HIV prevalence and behavioral and psychosocial factors among transgender women and cisgender men who have sex with men in 8 African countries: A cross-sectional analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Nov 14];14(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112689/>
14. LAS PERSONAS TRANSGÉNERO Y LA INFECCIÓN POR EL VIH [Internet]. [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49462/OPSCDE18034-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. El VIH, y las personas transgénero y las personas de género diverso — Serie de folletos informativos sobre derechos humanos.
16. Stutterheim SE, van Dijk M, Wang H, Jonas KJ. The worldwide burden of HIV in transgender individuals: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS*

One [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 14];16(12):e0260063. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0260063>

17. Operario D, Soma T, Underhill K. Sex work and HIV status among transgender women: systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Nov 14];48(1):97–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344875/>
18. Gamarel KE, Reisner SL, Darbes LA, Hoff CC, Chakravarty D, Nemoto T, et al. Dyadic dynamics of HIV risk among transgender women and their primary male sexual partners: the role of sexual agreement types and motivations. *AIDS Care* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2022 Nov 14];28(1):104–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26273720/>
19. Stutterheim SE, van Dijk M, Wang H, Jonas KJ. The worldwide burden of HIV in transgender individuals: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 14];16(12). Available from: </pmc/articles/PMC8635361/>
20. Schleifer D. Make me feel mighty real: Gay female-to-male transgenderists negotiating sex, gender, and sexuality. *Sexualities* [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Nov 14];9(1):57–75. Available from: </record/2006-01648-003>
21. Reisner SL, White JM, Mayer KH, Mimiaga MJ. Sexual risk behaviors and psychosocial health concerns of female-to-male transgender men screening for STDs at an urban community health center. *AIDS Care - Psychological and Socio-*

Medical Aspects of AIDS/HIV [Internet]. 2014 Jul 3 [cited 2022 Nov 14];26(7):857–64. Available from: /record/2014-16281-010

22. CDC. US Public Health Service: PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE UNITED STATES – 2021 UPDATE, A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. 2021;
23. Hosek SG, Rudy B, Landovitz R, Kapogiannis B, Siberry G, Rutledge B, et al. An HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Demonstration Project and Safety Study for Young MSM. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Dec 15];74(1):21. Available from: /pmc/articles/PMC5140725/
24. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2022 Dec 15];321(22):2203–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184747/>
25. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, de Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 2020 Jul 25 [cited 2022 Dec 15];396(10246):239–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711800/>

26. HPTN 084: A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women | Botswana Harvard Partnership [Internet]. [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://bhp.org/bw/hptn-084-phase-3-double-blind-safety-and-efficacy-study-long-acting-injectable-cabotegravir>
27. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2022 Dec 15];385(7):595–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379922/>
28. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* [Internet]. 2023 Jan 3 [cited 2023 Dec 3];329(1):63–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36454551/>
29. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). In Cochrane; 2023 [cited 2023 Aug 23]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
30. Wells GA SBOD et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses.

31. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2023 Aug 23];162(11):777–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030634/>
32. 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 health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2023 Aug 23];62(10):e1–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19631507/>
33. Meta Analysis in R - Statistics.com: Data Science, Analytics & Statistics Courses [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.statistics.com/courses/meta-analysis-in-r/>
34. Gulick RM, Wilkin TJ, Chen YQ, Landovitz RJ, Rivet Amico K, Young AM, et al. Phase 2 Study of the Safety and Tolerability of Maraviroc-Containing Regimens to Prevent HIV Infection in Men Who Have Sex With Men (HPTN 069/ACTG A5305). *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2023 Aug 23];215(2):238–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811319/>
35. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RCA, Matser A, Schim van der Loeff MF, Boyd A, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-

exposure prophylaxis in AMPrEP: 2 year results from a demonstration study. *Lancet HIV* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Aug 23];6(7):e447–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178284/>

36. Molina JM, Ghosn J, Assoumou L, Delaugerre C, Algarte-Genin M, Pialoux G, et al. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *Lancet HIV* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Aug 23];9(8):e554–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772417/>
37. de Baetselier I, Reyniers T, Nöstlinger C, Wouters K, Fransen K, Crucitti T, et al. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) as an Additional Tool for HIV Prevention Among Men Who Have Sex With Men in Belgium: The Be-PrEP-ared Study Protocol. *JMIR Res Protoc* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Aug 23];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28135199/>
38. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2023 Aug 23];385(7):595–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379922/>
39. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority

trial. Lancet [Internet]. 2020 Jul 25 [cited 2023 Aug 23];396(10246):239–54.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711800/>

40. Deutsch MB, Glidden D V., Sevelius J, Keatley J, McMahan V, Guanira J, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. Lancet HIV [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Aug 23];2(12):e512–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614965/>

10. ANEXOS

Figure 1 Diagrama de flujo de los estudios incluidos.

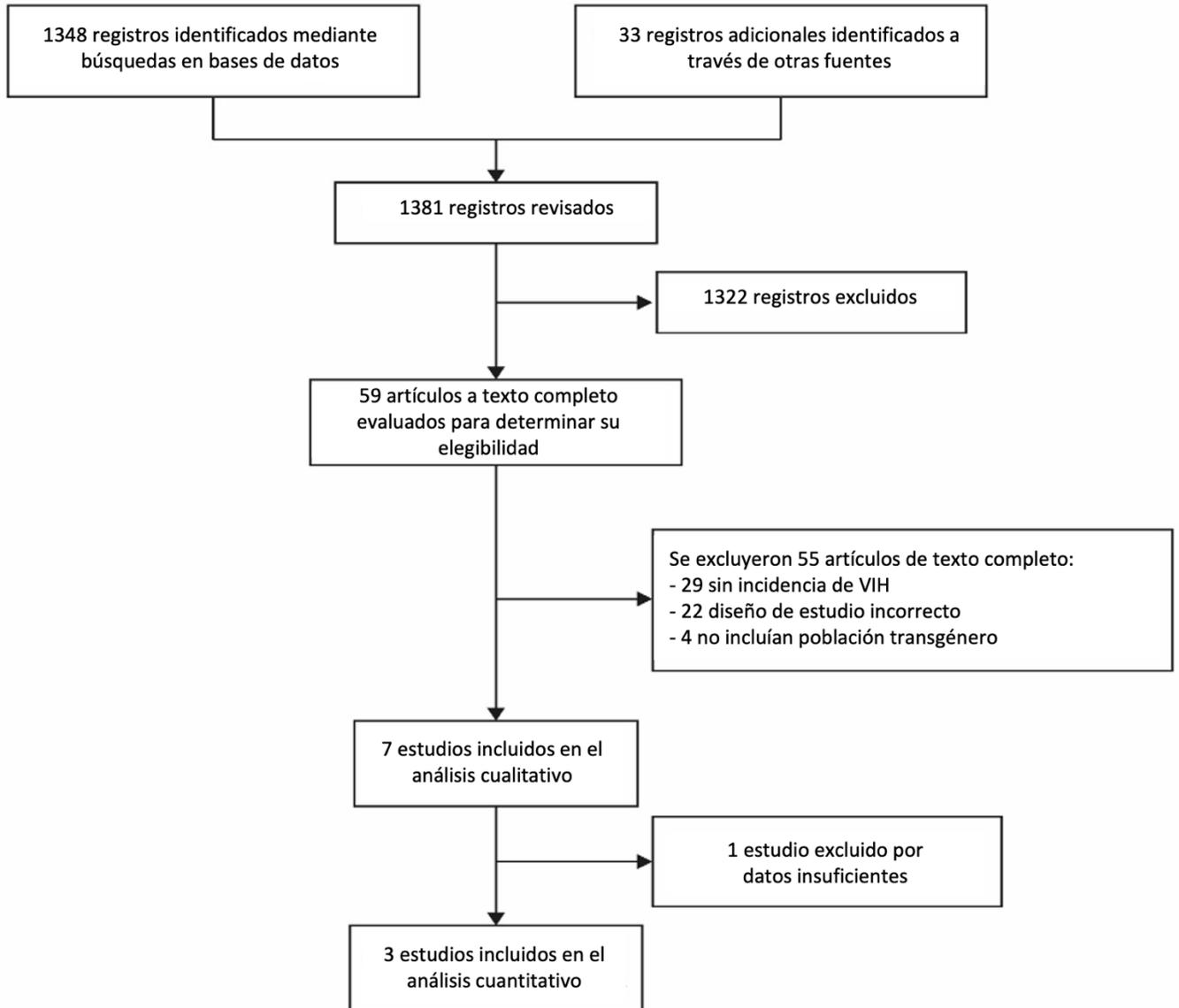


Figure 2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos – ECA



Tabla 1 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos - ECA

Estudio	Generación de secuencias	Alocación	Cegamiento del personal y los participantes	Cegamiento de la evaluación de resultados	Sesgo de deserción	Información selectiva	Otros sesgos	Grupo - sesgo de reclutamiento	Desequilibrio en la línea de base del clúster	Pérdida de agrupaciones	Análisis incorrecto de grupos	ROB general
iPrEx trial Deutsch, et.al. (2016)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
HPTN 069/ACTG A5305 Gulick, et.al. (2017)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
DISCOVER Mayer, et.al. (2020)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
HPTN 083 Landovitz, et.al. (2021)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Tabla 2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos - Estudios observacionales

Estudio	Selección de cohortes		Comparabilidad			Resultado		Total	
	Representatividad de la cohorte de expuestos	Selección de la cohorte de no expuestos	Determinación de la población expuesta	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Control de factores adicionales	Evaluación de los resultados	Duración del seguimiento	Tasa de pérdida durante el seguimiento	Calidad
Be-PrEP-ared Vuyksteke, <i>et.al.</i> (2019)	★	★	-	★	-	-	★	★	Moderada
AMPrEP Hoorneborg, <i>et.al.</i> (2019)	★	-	-	-	-	-	★	-	Baja
ANRS PREVENIR Molina JM, <i>et.al.</i> (2022)	★	★	★	-	-	-	★	★	Moderada

Tabla 3 Características de los ECR incluidos.

Nombre del estudio Autor (año)	Edad Mediana (IQR)	% Población caucásica	Seguimiento (semanas); años-persona	Tiempo transcurrido entre las pruebas del VIH	% Participant retention Retención de participantes	% Adherencia al tratamiento	n	Grupos de estudio	Tiempo entre dosis	Incidencia VIH	n Efectos adversos	n Efectos adversos graves	n Retiradas debidas a efectos adversos	Transgender population			
														n	n(%) Hombres transgénero	Terapia hormonal	Incidencia VIH
iPrEx trial Deutsch, et.al. (2016)	Rango 18-67	17.2	Mediana 1.2años: 3324	Cada 4 semanas	NS	95	1251	TDF+FTC	Diario	38	2,630	60	25	177	0(0)	67	11
							1248	Placebo		72	2,611	67	27	162	0(0)	10	
HPTN 069/ACTG A5305 Gulick, et.al. (2017)	30(18-70)	62	48; NS	Semana 2, 4, y 8; luego cada 8 semanas	NS	77	101	MVC	Diario	4	NS	15	NS	NS	0(0)	NS	0
							106	MVC+FTC		0	NS	15	NS	NS	0(0)	NS	0
							99	MVC+TDF		1	NS	14	NS	NS	0(0)	NS	0
							100	TDF+FTC		0	NS	23	NS	NS	0(0)	NS	0
DISCOVER Mayer, et.al. (2020)	34(28-43)	84	96*; 8756	Semana 4 y 12; luego cada 12 semanas	NS	86	2,700	TAF+FTC	Diario	7	2,498	169	36	45	0(0)	17	0
							2,699	TDF+FTC		15	2,494	138	49	29	0(0)	10	0
HPTN 083 Landovitz, et.al. (2021)	26(22-32)	NS	153*; NS	Semana 2 y 4; luego cada 2 semanas despues de cada inyección	86.5 at 1 year	91.5	2,283	CAB-LA	Semana 5, 9, y cada 8 semanas	13	2,106	120	47	266	0(0)	NS	2
							2,287	TDF+FTC	Diario	39	2,116	121	48	304	0(0)	NS	7

*Se implementó una fase posterior de 48 semanas de TDF/FTC diario abierto. IQR Rango Intercuartil; NS No Especificado; TDF Tenofovir Disoproxil Fumarato; FTC Emtricitabina; MVC Maraviroc; TAF Tenofovir Alafenamida Fumarato; CAB-LA Cabotegravir Accionn Prolongada.

Tabla 4 Características de los estudios observacionales incluidos.

Nombre del estudio Autor (año)	Edad Mediana (IQR)	% Población caucásica	Seguimiento (semanas); años-persona	Tiempo transcurrido entre las pruebas del VIH	% Participación Retención de participantes	% Adherencia al tratamiento	n	Grupos de estudio	Tiempo entre dosis	Incidencia VIH	n Efectos adversos	n Efectos adversos graves	n Retiradas debidas a efectos adversos	Transgender population			
														n	n(%) Hombres transgénero	Terapia hormonal	Incidencia VIH
Be-PrEP-ared Vuylsteke, <i>et.al.</i> (2019)	38(22-70)	89	18 meses;	Al inscribirse, 1 mes más tarde; después cada 3 meses	89.5	91.5	153	TDF+FTC ²	Diario	0	96	NS	NS	1	0(0)	NS	0
														47	TDF+FTC ²	A demanda	0
AMPPrEP Hoorneboerg, <i>et.al.</i> (2019)	40(32-48)	86	2 años; 681.7	Cada 3 meses	NS	NS	269	TDF+FTC ³	Diario	2	NS	NS	NS	1	0(0)	NS	NS
														98	TDF+FTC ³	A demanda	0
ANRS PREVENIR Molina JM, <i>et.al.</i> (2022)	36(29-43)	85.7	Media 22,1 meses;	Al inscribirse; después cada 3 meses*Pl	67.7	91.5	1,54	TDF+FTC ¹	Diario	3	161	121	988(?)	14	2(0.1)	NS	0
														0	TDF+FTC ¹	A demanda	3
							1,50										
							9										

* IQR Rango Intercuartil; NS No especificado; TDF Tenofovir Disoproxil Fumarato; FTC Emtricitabina.

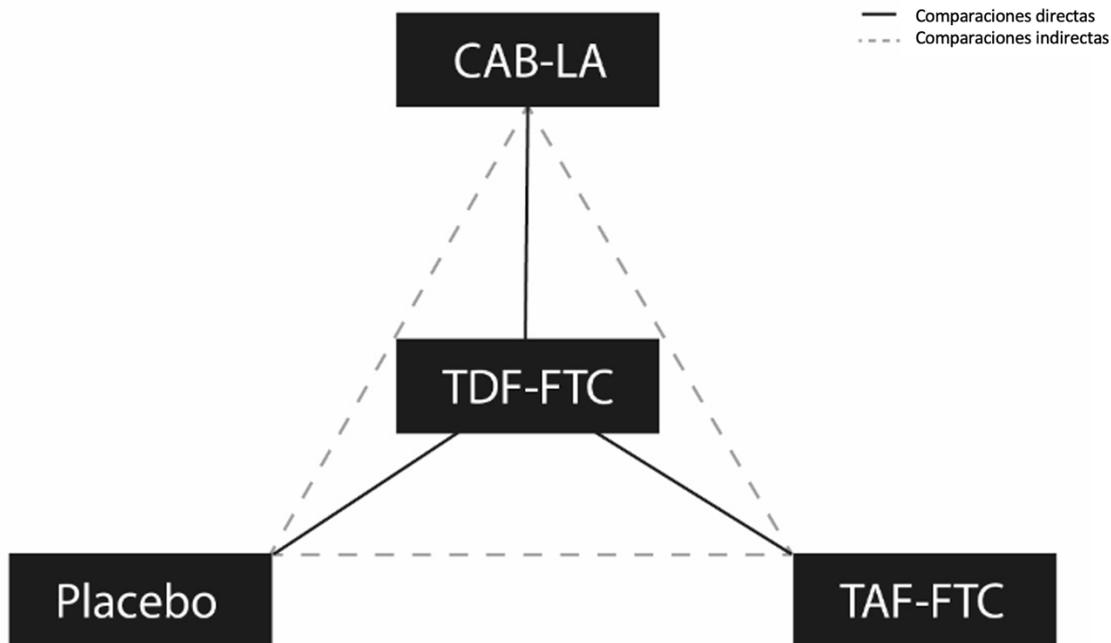
*1 mes más tarde para los participantes PrEP-naive en el momento de la inscripción.

¹En total, 671 (43-6%) de 1540 participantes cambiaron de la PrEP diaria a la PrEP a demanda y 586 (38-8%) de 1509 participantes cambiaron de la PrEP a demanda a la PrEP diaria. 475 (15-6%) de 3049 participantes cambiaron de régimen de dosificación una vez, 455 (14-9%) cambiaron dos veces y 327 (10-7%) cambiaron más de dos veces durante el periodo de estudio.

²Treinta y ocho participantes (19%) cambiaron de régimen al menos una vez. En la M18, 135 participantes seguían un régimen diario (el 75,4% de los que seguían tomando la PrEP) y 44 seguían un régimen controlado por eventos (el 24,6% de los que seguían tomando la PrEP).

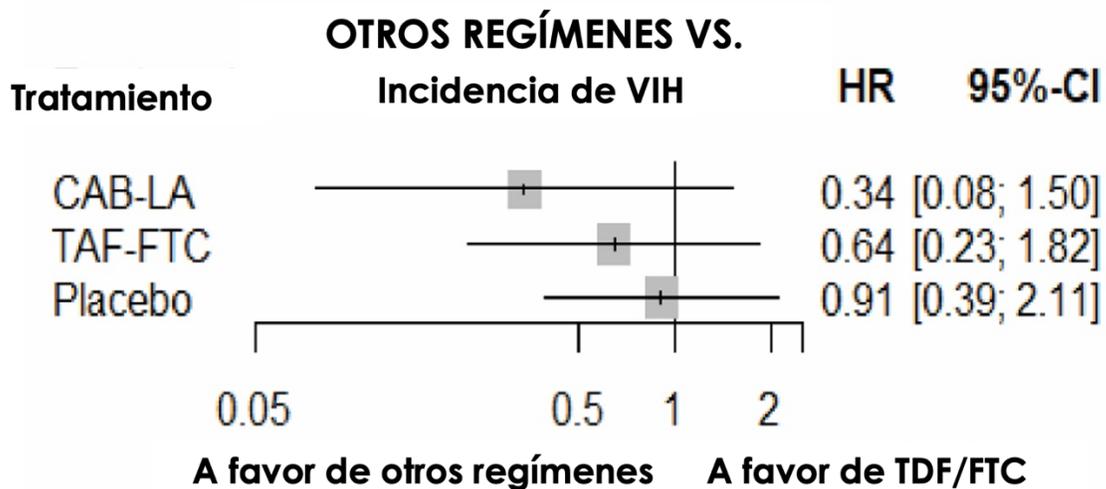
³260 participantes continuaron con su régimen inicial de PrEP, 69 cambiaron de régimen una vez y 38 cambiaron más de una vez. De los 153 cambios de régimen, 80 (52%) fueron de una PrEP diaria a una basada en eventos y 73 (48%) cambiaron de una PrEP basada en eventos a una diaria.

Figure 3 Red de evidencia para la PrEP del VIH en población transgénero.



TDF Tenofovir Disoproxil Fumarato; FTC Emtricitabina; TAF Tenofovir Alafenamida Fumarato; CAB-LA Cabotegravir de acción prolongada.

Figure 4 Eficacia preventiva del VIH para distintos regímenes.



TDF Tenofovir Disoproxil Fumarato; FTC Emtricitabina; TAF Tenofovir Alafenamida Fumarato; CAB-LA Cabotegravir de Acción Prolongada.

Figure 5 Tabla clasificatoria de HR de incidencia del VIH para distintos regímenes en poblaciones transgénero.

CAB-LA	0.37 (0.07-2.06)	0.53 (0.09-3.23)	0.34 (0.08-1.50)
	Placebo	1.41 (0.37-5.37)	0.91 (0.39-2.11)
		TAF-FTC	0.64 (0.23-1.82)
			TDF-FTC

TDF Tenofovir Disoproxil Fumarato; FTC Emtricitabina; TAF Tenofovir Alafenamida Fumarato; CAB-LA Cabotegravir de Acción Prolongada.