


# Intervenciones para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial anal y la prevención de conductas sexuales de riesgo

**Antoni Macaya Pascual**

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



# Intervenciones para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial anal y la prevención de las conductas sexuales de riesgo

Antonio Macaya



# **Intervenciones para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial anal y la prevención de conductas sexuales de riesgo**

Antoni Macaya Pascual  
Tesis Doctoral  
Barcelona, España. 2015.

Facultad de Medicina i Ciencias de la Salud  
Programa de Doctorado: Investigación en Salud  
Universitat Internacional de Catalunya

Directores:  
Dr. Albert Balaguer Santamaría  
Dr. Carlos Muñoz Santos





Dedicado a toda la gente que ha estado a mi lado durante esta aventura, especialmente a mi familia.

Dedicado también a todos los enfermos,  
especialmente a los más pobres,  
a los más necesitados, a los más despreciados...  
a los que no encuentran un médico que les escuche  
y que busque su verdadero bien.

Dedicado a mis compañeros médicos, "para que cada día seáis más delicados".

Medicus in sanatione est minister naturae,  
quae principaliter operatur,  
confortando naturam,  
et apponendo medicinas,  
quibus velut instrumentis natura utitur ad sanationem.

*De veritate*, q. 11 a. 1 co.



La investigación que ha conducido a la tesis presentada comenzó en enero de 2010. Los colaboradores de este doctorado están afiliados a:

- Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual (Drassanes). Hospital Universitari de la Vall d'Hebron. Barcelona.
- Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona, España.
- Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, España.
- Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès, España.
- Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital General de Granollers. Granollers, España.
- Facultad de Medicina. Universitat Internacional de Catalunya. Sant Cugat del Vallès, España.
- Departamento de Psicología. Universitat Abat Oliba. Barcelona.

La presente investigación no ha recibido ningún tipo de ayuda de tipo económica.





## Índice de contenidos

Resumen.....	10
Abreviaturas.....	12
Lista de artículos.....	13
Introducción	
Sobre las infecciones de transmisión sexual en general, y la neoplasia intraepitelial anal en particular.....	14
Sobre las intervenciones conductuales para la prevención de las ITS.....	19
Sobre la evidencia y las conductas sexuales de riesgo.....	24
Hipótesis.....	30
Objetivos.....	33
Síntesis de la metodología y resultados de cada artículo.....	34
Discusión general.....	40
Conclusiones.....	57
Perspectivas futuras.....	60
Agradecimientos.....	62
Bibliografía.....	63
Artículo I: Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia.....	72
Artículo II: Intervenciones conductuales para la prevención de ITS y END.....	100
Material suplementario al artículo.....	140
Diagrama de flujo de la búsqueda sistemática.....	156
Tabla completa con las 55 revisiones incluidas.....	157
Anexo I- Aceptación del proyecto de tesis.....	178
Anexo II- Aceptación del comité ético.....	179

## Resumen

**Introducción:** La prevalencia de neoplasia intraepitelial del canal anal (NICA) está incrementándose, principalmente en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No hay consenso sobre el tratamiento óptimo de la NICA, ni se ha procedido a un estudio global sobre la evidencia disponible del efecto preventivo de las intervenciones conductuales. (IC)

**Objetivos:** Sintetizar y analizar cuantitativa y cualitativamente la evidencia disponible sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas en la NICA y de las IC para su prevención.

**Métodos:** Se procedió a una revisión sistemática con el respaldo del Colorectal Cancer Cochrane Group, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados sobre intervenciones en NICA. Se diseñó una "revisión de revisiones" (*overview*) comparando los resultados obtenidos al evaluar los efectos de intervenciones conductuales en la transmisión del virus del papiloma humano (VPH) y otras infecciones de transmisión sexual (ITS) mediante criterios objetivos con los obtenidos al evaluarlos mediante criterios subjetivos (autoinforme), así como en función de si se trataba o no de una revisión Cochrane. Se estudiaron conjuntamente ambas revisiones desde la perspectiva de la Medicina Basada en la Evidencia.

**Resultados:** Se identificó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que no halló diferencias estadísticamente significativas entre imiquimod y placebo en el tratamiento de la NICA. No se identificaron revisiones que estudiaran el efecto preventivo de las intervenciones conductuales en la transmisión del VPH. Sí se identificaron 55 revisiones sistemáticas sobre intervenciones conductuales en la prevención de ITS y embarazo no deseado. Hubo ausencia de efecto global en el 72.5% de revisiones que evaluaron las intervenciones mediante variables objetivas



y en el 47.3% de las que lo hicieron mediante variables subjetivas. No existe ninguna revisión Cochrane que halle efecto global de las intervenciones al utilizar resultados objetivos. El 64.7% de las revisiones Cochrane que emplearon variables subjetivas no detectaron un efecto estadísticamente significativo de las intervenciones que estudiaban.

Conclusión: La evidencia disponible muestra que no hay intervenciones terapéuticas que hayan demostrado eficacia clínica en la NICA.

Hay evidencia global suficiente y de calidad que muestra que las intervenciones conductuales probadas hasta el momento no modifican la conducta sexual de los participantes, sobre todo cuando se evalúan mediante resultados biológicos objetivos.

No es probable que nuevas revisiones sistemáticas o/y ensayos clínicos aleatorizados sobre intervenciones conductuales como las estudiadas alcancen conclusiones distintas a las obtenidas hasta ahora.

Es necesario realizar más estudios bien diseñados sobre la NICA y reevaluar las estrategias de prevención primaria en las ITS.

## Abreviaturas

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

END: embarazo no deseado.

HSH: hombres que tienen sexo con hombres.

IC: intervalo de confianza.

ITS: infecciones de transmisión sexual.

MT: metaanálisis.

NICA: neoplasia intraepitelial del canal anal.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: *odds ratio*.

RR: *relative risk*.

RS: revisión sistemática.

SD: *standard deviation*.

SE: *size effect*.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VPH: virus del papiloma humano.

## Lista de artículos

Esta tesis está basada en los siguientes artículos, a los cuales nos referiremos por los números romanos que les hemos asignado.

### Artículo I

Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ.  
Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia.  
Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD009244.  
doi: 10.1002/14651858.CD009244.pub2.  
Impact factor: 5.785 (según JCR, año 2014)

### Artículo II

Macaya A, Ferreres JR, Campoy A.  
Intervenciones conductuales en prevención de infecciones de transmisión sexual y embarazo no deseado.  
Actas Dermosifliográficas 2015 (en prensa).  
doi: 10.1016/j.ad.2015.10.010  
Indexada en: Medline, IME, Embase/Excerpta Medica, Embase, Toxline, Cab Abstracts, Cab Health, Cancerlit Nlm, Serline: Biomed, Bibliomed, Pascal, Scopus  
Source Normalized Impact per Paper (SNIP) en el año 2014: 0.836  
SCImago Journal Rank (SJR) en el año 2014: 0.388

## Introducción

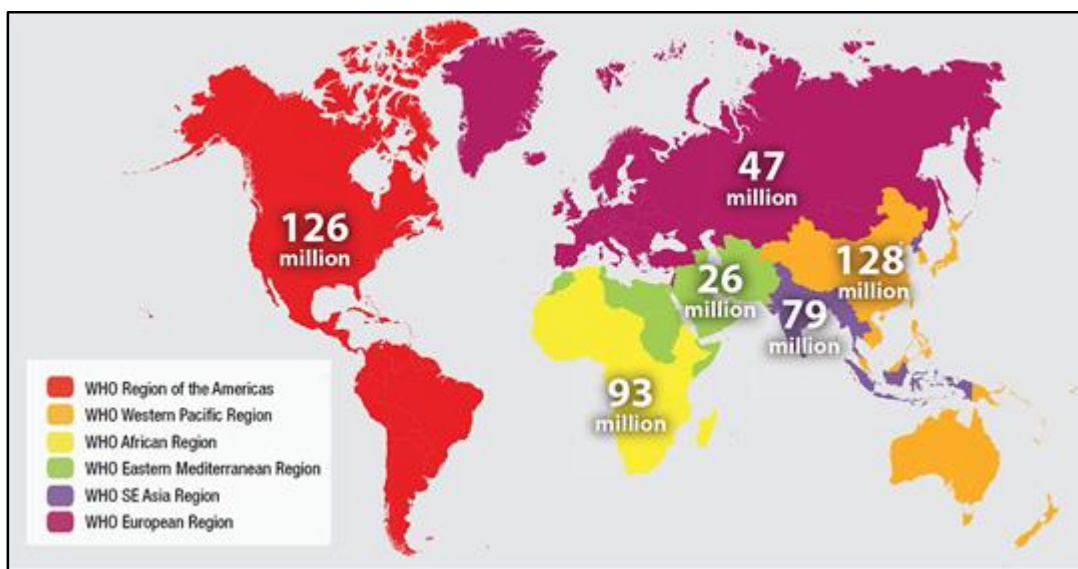
### Sobre las infecciones de transmisión sexual en general, y la NICA en particular

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) tienen un impacto muy profundo en la llamada salud sexual y reproductiva, y se encuentran entre las cinco primeras categorías de enfermedades por las que los adultos solicitan atención sanitaria.[1]

Las ITS son provocadas por más de 30 bacterias, virus y parásitos distintos, que se contraen principalmente por contacto sexual.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que cada día un millón de personas adquieren una ITS. Según la OMS, el número anual de casos incidentes de ITS se ha incrementado un 40% entre 1995 y 2012.[2] Cada año, 500 millones de personas contraen una de las cuatro ITS más prevalentes: clamidia, gonococia, sífilis y tricomoniasis. Estas infecciones incrementan el riesgo de adquisición del VIH entre 3 y 4 veces.

Más de 530 millones de personas tienen una infección por el virus que causa el herpes genital (virus del herpes simple 2). Más de 290 millones de mujeres tienen una infección por el virus del papiloma humano.[1]



Casos nuevos de ITS curables según la región OMS, 2008.

La tasa global de comunicación de infección por Chlamydia Trachomatis se incrementó un 134% entre el año 2000 y el 2010, pasando de los 143/100000 a los 334/100000 habitantes.[3] Muchos casos están sin diagnóstico (el 95% de todos los casos comunicados en Europa provienen sólo de Gran Bretaña, Holanda y Escandinavia).

La prevalencia de sífilis también se ha incrementado. Por ejemplo, en Estados Unidos la prevalencia entre varones ha aumentado desde los 3 casos por 100000 personas en 2001 hasta los 8.2 casos en 2011.[4]

Por lo que respecta al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las nuevas infecciones por disminuyeron hasta un 38% durante el período 2001-2009. Sin embargo, a partir de entonces se ha observado un estancamiento. Los 2.1 millones de nuevas infecciones en 2013 representan una cifra similar a los 2.6 millones en 2009.[5]

El número anual de nuevas infecciones por VIH está aumentando, en algunos colectivos, como el de HSH, en el que el incremento de incidencia de VIH en Europa es del 50% en el grupo de 20 a 24 años y del 83% en el de 15 a 19 años.[6]

De la misma manera, las muertes atribuible al SIDA entre adolescentes se han incrementado un 50% entre 2005 y 2012, según la UNICEF.[7]

Cuando las ITS se transmiten de madre a hijo pueden provocar muerte neonatal, prematuridad, bajo peso, sepsis, neumonía, conjuntivitis neonatal y malformaciones congénitas. Se calcula que la sífilis provoca 305000 muertes fetales o neonatales cada año, y que 215000 casos de prematuridad, bajo peso neonatal o enfermedad congénita. Recientemente, por ejemplo, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la infección por Chlamydia de la madre y gastrosquisis en el recién nacido.[8]

Las infecciones por Chlamydia Trachomatis y Neisseria Gonorrhoeae son además unas de las causas principales de enfermedad inflamatoria pélvica y de infertilidad.[6]

Por su parte, la infección persistente por los virus del papiloma humano de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 72 y 82) y la consecuente expresión de las proteínas víricas E6 y E7 pueden inducir diversos grados de displasia en el epitelio columnar del área transicional del canal anal. Como es sabido, este mecanismo patogénico es también responsable de otros carcinomas escamosos como el carcinoma de cérvix y algunos casos de cáncer de pene y cáncer orofaríngeo.

La persistencia del virus, que permite dicha expresión durante períodos largos de tiempo, se da básicamente en población seropositiva para el virus de la inmunodeficiencia humana. Por este motivo el estatus respecto al VIH es el principal factor de riesgo para la NICA y para el cáncer de ano, incluso en pacientes que reciben tratamiento antiretroviral. La coinfección con otros VPH, el tabaquismo, el sexo anal receptivo o la inmunodepresión son otros factores de riesgo descritos.[9]

En un estudio prospectivo de 5 años de seguimiento de una cohorte de 733 pacientes, la prevalencia de VPH en canal anal en HSH VIH+ fue del 84% (superior a la prevalencia en cérvix en mujeres VIH+). El tipo de VPH más frecuente en este grupo fue VPH-16 (32%), el cual es considerado de alto riesgo oncogénico. Un 40% presentaban una coinfección por 3 o más tipos de VPH. En el grupo VIH+ heterosexual la prevalencia en canal anal es también alta (42%). Los principales factores de riesgo de adquirir infección del canal anal fueron la condición de HSH (OR= 6.9; 95% CI= 4.8-10); el sexo anal receptivo (OR= 5.1; 95% CI= 3.5-7.5) y el número de parejas (OR= 2.7; 95% CI= 1.4-5.1). Respecto a este último punto, el 86% de HSH VIH+ había tenido más de 25 parejas sexuales antes de su inclusión en el estudio. El riesgo estadístico de infección anal por VPH a 3 variables conductuales (HSH, sexo anal y número de parejas) es muy superior al que presentan variables biológicas como el antecedente de condilomas, al número de CD4, al tiempo de evolución de la infección por el VIH o a las copias de RNA del VIH.[10]

Esta elevada prevalencia de VPH y su persistencia a lo largo del tiempo y su

carácter asintomático explicaría que la prevalencia de NICA en población VIH+ alcance al 21-59% de los hombres que tienen sexo con hombres (HSH).[11] De hecho, la prevalencia de NICA y cáncer anal en este grupo poblacional es superior a la prevalencia de neoplasia intraepitelial cervical y de cáncer de cérvix en la décadas anteriores a los *screenings* rutinarios mediante citologías. Su prevalencia está alcanzando proporciones epidémicas entre los HSH VIH+ (70-200 casos/100000/año),[12] o sea, hasta 100 veces más que la población general y hasta 20 veces la incidencia actual de cáncer de cérvix, siendo además la segunda neoplasia no definitoria de SIDA en colectivo VIH, solo después del linfoma de Hodgkin.[13]

Todos los datos mencionados explicarían los recientes esfuerzos en las campañas de sensibilización, de educación sexual, así como el interés creciente en incluir en el calendario vacunal obligatorio para los varones la vacuna frente al VPH y los intentos de implementar un *screening* anual que incluya a los HSH. Sin embargo, se propone un cribado de las poblaciones de riesgo sin que se haya demostrado la eficacia de un tratamiento efectivo.[14]

Estos últimos datos son importantes para el objetivo de esta investigación. Los principales factores de riesgo de adquisición del agente etiológico del cáncer anal son factores de riesgo directamente relacionados con la conducta sexual (la condición de ser HSH, el sexo anal receptivo y el número de parejas).

Actualmente, el tratamiento de la NICA suele consistir en el uso de distintas técnicas ablativas, como la crioterapia, el láser, los rayos infrarrojos o la electrocoagulación.[15]

La extirpación quirúrgica sólo puede abarcar zonas circunscritas. No se suele poder tratar áreas extensas, como se hace en algunos casos de displasia severa del cérvix mediante la conización, pues semejante abordaje, en el caso del ano, se asocia a riesgo de estenosis y disquecia.

Otras opciones terapéuticas son la destrucción química de zonas afectas y visualizables macroscópicamente mediante 5-fluorouracilo, podofilotoxino o ácido

tricloroacético.

Todas estas técnicas tienen varios inconvenientes: no tratan todas las áreas afectas (ya sea porque no son visibles macroscópicamente o porque producirían una inflamación de una zona demasiado extensa), no son tratamientos específicos contra el agente causal de la enfermedad y se asocian a una tasa alta de recidivas. La estrategia del tratamiento con imiquimod es la erradicación del VPH o al menos la reducción de la carga viral en orden a conseguir la remisión de la NICA y prevenir así el desarrollo de un carcinoma invasivo.

En este sentido se enmarcan también las recientes estrategias, como sería la vacunación contra VPH a pacientes afectos de NICA, pues dicho procedimiento reduce hasta en un 50% el riesgo de recurrencia.[16]

Para finalizar esta introducción sobre la situación actual de las ITS, nos parece muy importante no soslayar las consecuencias psicológicas y sociales de este tipo de enfermedades, incluso de las que no entrañan un riesgo vital.

Todas las enfermedades afectan de alguna manera a las personas que se relacionan con los pacientes. En el caso de las ITS, esta repercusión es muy importante: afectan al matrimonio o a la fidelidad de dos personas que se quieren, puede afectar a los hijos que se puedan tener... y si la enfermedad llega a hacerse de conocimiento público, las consecuencias para la persona afectada pueden ser irreparables.

Las consecuencias psicológicas se dan, también en personas que no han contraído ninguna ITS pero cuya conducta sexual ha llevado a la persona a sentirse infiel o traicionada.[17] [18]

En definitiva, y a modo de síntesis, las infecciones de transmisión sexual son problemas sanitarios y sociales de primer orden, cuya incidencia y prevalencia están empeorando. Esto se debe principalmente a un empeoramiento de las conductas. Esta tesis doctoral intenta identificar las causas de este empeoramiento en orden a implementar las medidas necesarias para poder revertir esta situación.



## **Sobre las intervenciones conductuales para la prevención de ITS**

La prevención primaria a través de la educación tiene un papel central en los esfuerzos para mejorar la situación que hemos descrito.

Junto a las intervenciones conductuales, las autoridades sanitarias realizan además esfuerzos crecientes para implantar otro tipo de medidas de prevención de tipo biomédico, como son los tratamientos con antiretrovirales por vía oral pre-exposición a una situación de riesgo de contraer el VIH, el tratamiento antiretroviral precoz y las vacunas generalizadas para el virus del papiloma humano.[19] Se trata de una estrategia análoga a la anticoncepción de emergencia ("píldora del día después"), a los métodos anticonceptivos de larga duración como los implantes subcutáneos y los dispositivos intrauterinos para el caso del embarazo no deseado.[20]

El hecho de que este tipo de medidas se esté generalizando podría suponer un reconocimiento implícito de que las estrategias basadas en intervenciones de tipo educativo no están consiguiendo los resultados esperados, y de que se necesitan estrategias que funcionen a pesar de que las conductas sexuales sean cada vez más inseguras.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que "el consejo y las intervenciones conductuales ofrecen una prevención primaria contra las Infecciones de Transmisión Sexual (incluyendo VIH) y contra el embarazo no deseado".

La OMS afirma que "éstas" (las intervenciones conductuales) "incluyen: la educación sexual, la promoción del uso del condón... las intervenciones dirigidas a poblaciones claves y vulnerables, como los adolescentes, trabajadores sexuales, hombres que tienen sexo con hombres y drogadictos".

Por su parte, el *European Centre for Diseases Prevention and Control* (ECDC), tras constatar que las tasas de infección por VIH entre el colectivo HSH se han incrementado un 33% en Europa en la última década y un 83% entre el grupo de entre 15 y 19 años, recomienda la provisión gratuita de preservativos y entre "las acciones claves" propone implementar programas basados en la evidencia dirigidos

a la prevención de la infección por VIH en grupos poblacionales clave, que presentan mayor riesgo pero que no están siendo atendidos por las intervenciones actualmente implementadas, o que no responden a ellas, en particular los hombres que tienen sexo con hombres.[6]

En los últimos años se han desarrollado miles de programas de educación sexual de este tipo en todo el mundo, particularmente entre jóvenes y otras poblaciones de riesgo. Forman parte del currículum de muchos centros escolares. Las instituciones oficiales y las organizaciones no gubernamentales que se dedican a la prevención de ITS y a la educación sexual y reproductiva dedican cada vez más dinero y esfuerzos a este tipo de programas.

La UNESCO, por ejemplo, siendo la principal responsable de implementar los programas de prevención de VIH en el ámbito educativo, tiene como objetivo "conseguir que todas las niñas y todos los niños y las jóvenes y los jóvenes, tanto si cursan estudios escolares como si no lo hacen, tengan acceso a una educación exhaustiva sobre el VIH", y cita unas estimaciones de la coalición Campaña Mundial por la Educación, según la cual, solo con la enseñanza primaria universal podrían evitarse 700000 nuevos casos de infección cada año.[21]

Se afirma además que gracias a la educación es posible "contribuir a retrasar la iniciación sexual y reducir los comportamientos de riesgo en quienes ya mantienen relaciones sexuales".

Las intervenciones conductuales diseñadas a este efecto son muy variadas. Está fuera del objeto de este trabajo la descripción detallada de todas ellas. No obstante, enumeraremos varias de las estrategias que se emplean, generalmente combinadas, bien dotadas económicamente y desarrolladas en períodos largos de tiempo por profesionales bien preparados:

- Información sobre mecanismos de transmisión del VIH y otras ITS. Información sobre qué actos no conllevan riesgo de dicha transmisión, sobre qué prácticas sexuales se pueden considerar seguras y cuáles no.

- Técnicas de motivación, como inducir a la persona a tratar explícitamente sobre diversos aspectos de las relaciones sexuales y determinar cuán importante es modificar la conducta sexual.
- Identificación de posibles barreras culturales o religiosas, discusión y diseño conjunto de estrategias específicas para superar dichas barreras.
- “Erotización de las prácticas sexuales seguras”.
- Habilidades para negociar acciones concretas para reducir el riesgo de contagio o para fomentar la abstinencia.
- Enseñanza de habilidades comunicativas.
- Técnicas para mejora de la autoestima.
- Registro por escrito las conductas de riesgo.
- Provisión gratuita de preservativos.
- Provisión gratuita e ilimitada de material gráfico: folletos, libros, vídeos, material de internet.
- Provisión de otros materiales: camisetas, pósters, etc.
- Test voluntario y gratuito de VIH y otras enfermedades venéreas.
- Diálogos en grupo.
- *Role playing*.
- Demostraciones de uso de preservativo y de técnicas de negociación para su uso.
- Cuestionarios antes y después de una intervención.
- Provisión de dinero o bienes (comida, transporte escolar, uniforme escolar), especialmente en países donde los adolescentes prestan servicios sexuales a cambio.[22]
- Formación especial de líderes de opinión en distintas comunidades (educativas, rurales).

Estas intervenciones son llevadas a cabo por distintos agentes. Puede ser un consejero, un profesor, un médico u otras personas. En muchos casos los agentes que implementan las intervenciones se desplazan a los domicilios o a las poblaciones de las personas que las reciben. En otros casos se procede a la

proyección de material audiovisual en vídeo u otros formatos.

El lugar puede ser la escuela, una clínica de ITS, una cárcel, los domicilios de las personas, o incluso entre personas "sin techo" que duermen en la calle.

Las intervenciones pueden ser únicas o periódicas, pero suelen llevarse a cabo durante períodos largos de tiempo.

Los resultados de la intervención se valoran en ocasiones mediante pruebas complementarias que determinan la presencia o no de una infección. En otras ocasiones, se valoran mediante cuestionarios que preguntan sobre uso de preservativo en la última relación sexual, sobre la frecuencia de uso del preservativo, sobre el número de parejas, sobre las relaciones sexuales anales (receptivas o insertivas), conocimientos y actitudes acerca del preservativo, etc.

El gasto sanitario de estos programas es enorme: sólo en prevención de VIH, y sólo en países de baja-media renta per cápita, se espera llegar a un gasto de 23000 millones de dólares durante 2015.[23]

La eficacia de las intervenciones a las que hemos aludido debe poder ser validada mediante los instrumentos con los que se estudia el efecto de cualquier estrategia terapéutica o preventiva. Desde el punto de vista de la ciencia empírica, debe ser observable, reproducible y se debe poder expresar de forma numérica.

Estas intervenciones se dirigen casi siempre tanto a la prevención de ITS como a la prevención del embarazo no deseado (END), pues el objetivo de ambos tipos de intervenciones suele incluir la promoción del uso del preservativo, el retraso del inicio de las relaciones sexuales y la reducción del número de parejas. Se asume que estas estrategias previenen tanto las infecciones de transmisión sexual como el embarazo no deseado. Las intervenciones para prevenir ITS y END son, de hecho, intervenciones para modificar la conducta sexual de las personas.

Parece pues congruente que el empeoramiento de los datos epidemiológicos de las ITS se aprecie también en el END. Y, efectivamente, la situación respecto al END, al menos, no ha mejorado. En 2006, en Estados Unidos, se estimó que el 49% de todos los embarazos fueron no deseados, llegando al 80% en el grupo de mujeres

de 19 o menos años.[24] [25] En un gran estudio observacional a lo largo de 20 años en el mismo país, se constató que la proporción global de END no ha disminuido.[26] Otra revisión sistemática en Oriente Próximo halló resultados muy similares, revelando que la mayoría de los END se dieron en mujeres que usaban anticoncepción.[27]

Las cifras epidemiológicas, pues, apuntan a que, también en este caso, en las últimas décadas, las conductas sexuales de una parte considerable de la población no son más seguras.

Y esto es así a pesar de la implementación cada vez más extendida de intervenciones como las que hemos apuntado. Nunca había existido tanta información sobre la anatomía del aparato reproductor, sobre su fisiología, sobre la importancia antropológica de la sexualidad, sobre los métodos anticonceptivos, sobre las enfermedades venéreas y sobre su prevención.

Como se explica más adelante, los fundadores de la medicina basada en la evidencia y sus máximos exponentes a nivel mundial no desdeñan, sino que consideran también la experiencia clínica como elemento insustituible del arte de la medicina. En este sentido, permítasenos incluir unas brevísimamente afirmaciones, a riesgo de que puedan parecer subjetivas. Los profesionales que nos dedicamos a la atención de estas personas observamos que, con el paso de los años, las conductas sexuales no van siendo de menor riesgo, sino todo lo contrario. Esto es patente incluso entre los colectivos con mejor formación sobre los riesgos que conllevan ciertas prácticas sexuales.

Tanto en estas personas como en otras, la situación descrita es fuente de no poco sufrimiento.

## **Sobre la evidencia y las conductas sexuales de riesgo**

El presente estudio se enmarca en el ámbito de la medicina basada en la evidencia. Como es sabido, la traducción al español del término inglés *evidence* como evidencia puede llevar a equívocos. Según la Real Academia de la lengua (RAE), la evidencia es una "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar". En el idioma español, algo evidente es algo cierto. Pero es un tipo de certeza que se alcanza con facilidad y sin necesidad de demostración. Algo evidente es, pues, algo obvio.

El término *evidence*, en lengua inglesa, también alude a la claridad y carácter manifiesto de la certeza. Sin embargo, dicha claridad proviene de la *facticidad*. Es una certeza que se posee no por la obviedad de lo que se afirma, sino porque se fundamenta sobre hechos demostrados. Implícitamente se llegan a considerar hechos incontrovertibles. Es decir, *evidence* no es una certeza suficiente y que pudiera necesitar ser demostrada *a posteriori*, sino que ya ha sido demostrada y probada por la fuerza de los hechos.

El ejercicio de la medicina debería poder sustentarse en este tipo de certezas. Pocock intentó transmitir la necesidad de la medicina basada en la evidencia (MBE) mediante un diálogo imaginario entre Sócrates y un personaje imaginario llamado "*Enthusiasticus Meta-analyticus*".[28] Ante las dificultades que le plantea Sócrates, este personaje imaginario responde: "muchos médicos tienen una mente estrecha. Se limitan a aplicar su propia experiencia y la de unos pocos colegas, lo que les conduce a conclusiones erróneas".

El objetivo de la MBE es, pues, evitar las conclusiones erróneas, la estrechez de mente y facilitar así la toma de las mejores decisiones posibles para la salud de las personas.

La Medicina Basada en la Evidencia nació y existe sólo en orden a intentar aproximarse a la realidad eliminando fuentes de sesgo y confusión, y así obtener un grado de certeza suficiente en la toma de decisiones que afectan a la salud de las personas. Para ello se escoge la mejor información y se sintetiza.

Sackett y colaboradores publicaron un artículo clásico titulado "¿Qué es y qué no es la medicina basada en la evidencia?".[29] Según estos autores, la MBE consiste en integrar la mejor evidencia externa con la maestría clínica individual (*is about integrating individual clinical expertise and the best external evidence*).

Los autores inician su artículo con una reflexión filosófica que no debemos pasar por alto: los orígenes de la MBE no provienen de la ciencia empírica. Su origen es filosófico, y lo sitúan en París, a mediados del siglo XIX.

En el artículo aludido de Sackett et al. se afirma que: "la práctica de la MBE supone el uso juicioso de la mejor evidencia clínica externa obtenida mediante revisión sistemática (...) Por la mejor evidencia externa disponible nos referimos a la investigación clínicamente relevante sobre (...) la eficacia de los regímenes terapéuticos. La evidencia clínica externa invalida los tratamientos previamente aceptados... y los sustituye por otros nuevos que son más potentes, más precisos, más eficaces y más seguros (...) deberíamos *intentar evitar las aproximaciones no-experimentales, puesto que normalmente conducen a conclusiones falsas sobre la eficacia de dichos tratamientos*. Dado que los ensayos clínicos aleatorizados, y especialmente la revisión sistemática de ensayos aleatorizados nos aportará muy probablemente información válida y muy improbablemente nos conducirá a errores, se ha convertido en el *gold standard* para juzgar si un tratamiento va a hacer más bien que mal".

Existe, pues, consenso sobre lo que significa que una revisión sistemática de alta calidad detecte o no detecte un efecto estadísticamente significativo de una intervención sobre una determinada enfermedad. Es la herramienta que con un grado mayor de certeza y unas posibilidades menores de error nos permite acercarnos a la realidad, de forma que podamos, en unos casos, "invalidar tratamientos previamente aceptados", y en otros, utilizar datos sobre "eficacia clínicamente relevante" para implementar un tratamiento.

El desarrollo de la MBE ha sido tan grande que actualmente algunos autores hablan de que puede hallarse ante los mismos problemas que originaron su aparición:[30]

- El volumen de las publicaciones en MBE ha crecido tanto que en no pocos casos es inmanejable. El número de revisiones sistemáticas que se publican es muy elevado, y los profesionales que se dedican a la asistencia sanitaria no pueden asumir tal cantidad de información.
- Los beneficios estadísticamente significativos de muchas RS son marginales.
- En ocasiones, la comunicación de resultados no es clara ni facilita la toma de decisiones.
- Los intereses económicos o de otro tipo que afectan a algunos ensayos clínicos también pueden afectar a grupos que publican revisiones sistemáticas.

Estas consideraciones deben aplicarse al campo de las infecciones de transmisión sexual.

Ahora bien, junto a los cuatro problemas expuestos, existen otros problemas que son específicos de los estudios sobre intervenciones conductuales en infecciones de transmisión sexual. Son problemas que afectan directamente a las estimaciones sobre la evidencia del efecto de las intervenciones:

- Por la naturaleza de este tipo de intervenciones, a menudo no existe el doble ciego, lo que puede afectar a los resultados. Es decir: el participante sabe si se le ha exhortado o no a usar el preservativo o a no tener relaciones sexuales con varias personas. En ocasiones, como por ejemplo en ensayos clínicos sobre intervenciones conductuales en comunidades rurales de África o América Latina, o en prisiones, o en colegios, el participante sabe además el tipo de intervención que ha recibido el grupo control.
- Los resultados de las intervenciones se pueden determinar mediante variables subjetivas u objetivas.

Entre las primeras está: uso "consistente" de preservativo en un período predefinido; número de relaciones sexuales sin preservativo; número de relaciones con o sin preservativo en función e la pareja (pareja habitual, prostituta o pareja ocasional); edad de inicio de las relaciones sexuales; número de parejas sexuales en un intervalo concreto; número de nuevas parejas; insistencia en mantener relaciones por parte de la pareja a pesar de la negativa inicial; conocimientos sobre sexualidad,



infecciones, mecanismos de transmisión.

También es una variable subjetiva el que el propio paciente comunique si presentaba síntomas o signos de una ITS o del embarazo. En muchos estudios se pregunta al participante si ha presentado secreción uretral, si presentaba una úlcera genital, o si estaba embarazada.

En todos los casos, se registra si la intervención ha tenido efecto o no en función de la respuesta del participante. Los resultados de la intervención, se podría decir, se determinan *por lo que dice que ha hecho* el participante.

En el caso de la evaluación del efecto de una intervención (p.ej. en la NICA), la observación macroscópica de la zona anal no es subjetiva en cuanto la realice el propio paciente, pero sí que conlleva cierta subjetividad por parte del observador, no exenta de conllevar errores diagnósticos.[31]

Las pruebas complementarias, en cambio, son variables objetivas que determinan si hay una infección, un embarazo o una relación sexual sin preservativo: técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) para Trichomonas, Neisseria, Chlamydia y virus del herpes simple tipo 2; serologías de VIH y sífilis; test de embarazo o detección de espermatozoides, cromosoma Y o PSA en un examen de un frotis vaginal.

En estos casos, el resultado de una intervención no se determina *por lo que dice que ha hecho* el participante en el estudio.

La mayoría de veces el efecto de las intervenciones se evalúa mediante variables subjetivas. Estos autoinformes incurren en contradicciones y son una fuente conocida de sesgos. La tasa de discrepancia entre un dato subjetivo (respuesta a la pregunta "¿ha usado usted condón?") y uno objetivo (detección de PSA en un frotis vaginal) llega al 36.2% a las 48 horas de una intervención conductual para incrementar el uso de preservativo.[32]

El 16% de los participantes en un estudio que habían afirmado haber tenido relaciones sexuales, al ser reinterrogados a los 6 meses dijeron que nunca las habían tenido.[33]

Las causas son diversas: "agradabilidad social", olvido, respuestas vagas, uso variable en largos períodos de tiempo. Téngase en cuenta, además, que muchos estudios comunican uso de marihuana, alcohol y otras sustancias psicoactivas en porcentajes elevados de los participantes,[34] cobran por participar en los estudios o son miembros de grupos sociales desprotegidos, con motivos para responder positivamente a las preguntas de los investigadores ("homeless", presidiarios, prostitutas, personas con VIH).

Por otro lado, incluso el uso de la incidencia de ITS como marcador de la conducta sexual tiende a sobreestimar el efecto de los "comportamientos sexuales seguros". La ausencia de una determinada ITS en un grupo que recibe una intervención puede conducir a una falsa extrapolación respecto a los datos de uso del condón. Por este motivo, se insiste cada vez más en incorporar biomarcadores como los marcadores de plasma seminal como PSA o marcadores de presencia de espermatozoides como el cromosoma Y) para evaluar el efecto de las IC.[35]

Cuando esto no es posible, al menos se deberían utilizar otras variables objetivas como los test de embarazo o las pruebas complementarias oportunas para el diagnóstico de ITS.

El sesgo mencionado parece ser responsable de algunas contradicciones irracionales que aparecen en varios estudios, y que se detallan más adelante. En muchos ensayos clínicos se demuestra un efecto de las intervenciones conductuales sobre una población cuando se valoran los resultados de forma subjetiva. Es decir, en el grupo que recibe una intervención hay más participantes que afirman haber evitado conductas de riesgo que en el grupo que recibe una intervención sólo como control. El problema es que en muchos de estos ensayos clínicos al determinar la conducta sexual de forma objetiva (tasa de ITS, tasa de embarazo), no se observa diferencia entre el grupo que recibe la intervención y el grupo control.

A día de hoy, esta información no se contempla al otorgar distintos grados de calidad de evidencia a ensayos clínicos o intervenciones que utilizan variables objetivas respecto a los que no las utilizan. Nos parece que dicha información es

"clínicamente relevante" y debe ser tenida en cuenta.

## **Hipótesis**

Los datos epidemiológicos muestran que la prevalencia de las infecciones de transmisión sexual ha aumentado en los últimos años, a pesar de la implementación cada vez más generalizada de medidas de educación sanitaria y a pesar del creciente gasto sanitario en este ámbito.

Estas acciones de educación sexual se llevan a cabo asumiendo que tendrán un efecto real en la salud poblacional. Sin embargo, la evidencia disponible acerca de su efecto no es bien conocida.

Junto al mencionado empeoramiento de los datos epidemiológicos han aparecido nuevos problemas. Entre éstos, destaca es la alta incidencia y prevalencia de carcinoma anal en hombres que tienen sexo con hombres, inducido por la persistencia del virus del papiloma humano en población seropositiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Siendo un problema relativamente nuevo, no hay evidencia sustentada en ensayos clínicos de alta calidad sobre la eficacia de las distintas opciones terapéuticas de las que se dispone.

Tanto en el caso de las ITS consideradas en conjunto, como en el del carcinoma anal, la variable que constituye el factor de riesgo principal de contraer la enfermedad es de tipo conductual.

El presente trabajo pretende estudiar la evidencia disponible en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial del canal anal, así como en su prevención mediante intervenciones conductuales. El estudio de estas intervenciones conductuales no se restringe al ámbito de la NICA, sino que abarca la prevención de toda conducta sexual de riesgo (tanto para la prevención de ITS como para la prevención del embarazo no deseado). Se pretende estudiar también el papel de la medicina basada en la evidencia en estos ámbitos, y sobre el efecto que debería tener la evidencia disponible en la investigación médica y a la toma de decisiones clínicas y de política sanitaria.

Se trata, por lo tanto, de responder a una doble pregunta: ¿cómo conseguir la mejor evidencia del efecto de las intervenciones en la prevención y tratamiento de las ITS? ¿qué acciones deberían llevarse a cabo desde el punto de vista de la investigación, de la práctica clínica y de la política sanitaria en estos ámbitos de las ITS?

Las hipótesis que se plantean en esta tesis son las siguientes:

- **Trabajo 1:** no existe evidencia proveniente de ensayos clínicos bien diseñados y desarrollados sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas en la neoplasia intraepitelial del canal anal.

- **Trabajo 2:** las intervenciones que intentan modificar la conducta sexual basadas en la información, el *counseling*, la distribución gratuita de preservativos, el retraso del inicio de las relaciones sexuales, o la disminución del número de parejas disminuyen la tasa de infecciones por el VPH y las infecciones de transmisión sexual.

- **Trabajo 1 y 2:** en el contexto expresado, la evidencia proveniente de los estudios que miden resultados objetivos es distinta (y se acerca más a la realidad) que la de aquellos que lo hacen con resultados subjetivos.

## **Objetivos generales**

### ***Objetivos primarios***

Sintetizar y analizar cuantitativa y cualitativamente la evidencia disponible sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas en la NICA y de las IC para su prevención.

### ***Objetivos secundarios***

Estudiar las implicaciones de los hallazgos de las revisiones sistemáticas realizadas en los campos de la investigación, la atención a las personas y la implementación de políticas sanitarias.

Estudiar el efecto del diseño de los estudios y la subjetividad de las variables utilizadas sobre la calidad de la evidencia en las intervenciones en el campo de las ITS.

Estudiar la representación del tipo de variable como herramienta de calificación de calidad de los ensayos clínicos.

## **Objetivos específicos de los artículos**

### *Artículo I*

Objetivo primario: estudiar los efectos de las intervenciones terapéuticas en la neoplasia intraepitelial del canal anal.

Objetivos secundarios:

Estudiar los efectos de las intervenciones en la erradicación de la infección por el virus del papiloma humano.

Estudiar el efecto de las intervenciones en el desarrollo de carcinoma anal invasivo.

Estudiar el efecto en la disminución de grado de displasia intraepitelial.

Estudiar la calidad de vida de los participantes en las intervenciones.

Estudiar la tasa de recurrencias y la duración de las remisiones.

Estudiar los efectos secundarios de las intervenciones.

### *Artículo II*

Objetivo primario: realizar una revisión de las RS que estudian el efecto de las IC en la prevención de ITS y de END.

Objetivos secundarios:

Sintetizar la evidencia disponible sobre la prevención conductual de la transmisión del virus del papiloma humano.

Evaluar las diferencias de eficacia de las IC en función de si utilizan variables objetivas o subjetivas y evaluar las diferencias entre revisiones Cochrane y no Cochrane.

## **Síntesis de la metodología y resultados de cada artículo**

En esta tesis se presentan 2 artículos. En el primer estudio, titulado "Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia", se ha efectuado una revisión amplia de la literatura sobre todas las intervenciones terapéuticas sobre la NICA, presentando los resultados de los ensayos publicados en función de su calidad científica.

En el segundo estudio, titulado "Intervenciones conductuales en la prevención de infecciones de transmisión sexual y embarazo no deseado", se ha llevado a cabo una metarevisión sistemática de la literatura sobre revisiones sistemáticas con un mínimo de calidad publicadas desde el año 2000.

En la siguiente sección se presenta un resumen de la metodología y resultados de cada artículo. Los resultados completos con las tablas y figuras se incluyen en cada uno de los artículos.

### *Artículo I*

En este estudio se procedió a una revisión en profundidad de la literatura científica sobre la neoplasia intraepitelial del canal anal. La estrategia de búsqueda se efectuó en MEDLINE (bajo la interfaz de PubMed), y EMBASE. El marco temporal usado para la búsqueda fue desde el inicio de la base de datos hasta octubre de 2011. No se aplicaron límites o restricciones de ningún tipo en la búsqueda.

Inicialmente se encontraron 1109 referencias. Los títulos y los resúmenes fueron revisados independientemente por dos autores de la revisión. Se identificaron 23 referencias que se consideraron de probable interés para el objetivo de la revisión. Tras la lectura del texto completo, se identificó sólo un ECA que cumplía los criterios de inclusión.

Hay una ausencia casi total de ECAs que permitan evaluar la evidencia de los efectos de los tratamientos disponibles en la NICA.

Tras una búsqueda sistemática, sólo identificamos un ECA que estudiase una intervención en NICA, que estudia el efecto de imiquimod comparado con placebo



en una muestra de 53 participantes en dos hospitales del Reino Unido.[15] El riesgo de sesgo se consideró moderado. El diseño era aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con un período largo de seguimiento (media de más de 34 meses). El estudio se llevó a cabo entre octubre del año 2002 y abril del 2005, y después entró en una segunda fase como ensayo abierto. Los 28 participantes que recibieron el tratamiento con imiquimod se aplicaban, unos 2 centímetros dentro del canal anal, medio sobre de 1 gramo tres veces por semana durante 4 meses.

La asignación del 17% de participantes cuyo seguimiento se perdió no queda clara en el texto. Asimismo, la generación de la secuencia para la asignación de los participantes a uno u otro brazo no se describe en el artículo. Tampoco estaba claro si el método de ocultamiento de la asignación permitía a los investigadores predecir en qué brazo estaba asignado cada participante. Por último, el estudio tuvo que darse por finalizado por adelantado por razones extrínsecas a los investigadores, relacionadas con la provisión de imiquimod.

#### Imiquimod no demostró superioridad al placebo en la erradicación de la NICA.

En el estudio mencionado no se consigue demostrar superioridad del imiquimod respecto a placebo en la curación de pacientes, ni en la disminución del grado de lesión epitelial (*downgrading*), aunque el efecto alcanza niveles estadísticamente significativos al combinar los resultados de ambas variables. Uno de los dos resultados (*downgrading*) hubiera sido positivo de haberse utilizado el OR en lugar del RR, pero ambos muestran amplios intervalos de confianza, lo que se asocia a mayor incerteza en los resultados. Por este motivo se decidió utilizar el riesgo relativo (RR), pues es más fácilmente interpretable para el clínico.

Faltan datos que permitan extraer conclusiones sobre la duración, posología y seguridad del tratamiento con imiquimod. Los datos disponibles parecen indicar que estudios más amplios podrían identificar un beneficio estadísticamente significativo.

#### Se necesita mayor grado de evidencia del efecto de las intervenciones disponibles en la neoplasia intraepitelial del canal anal.

Las implicaciones para la investigación de nuestros resultados son que se necesitan

ensayos clínicos aleatorizados con un número suficiente de participantes y con períodos largos de seguimiento para determinar la eficacia de las intervenciones en pacientes con NICA. La investigación debería incluir el estudio de distintos subgrupos poblacionales, pues el pronóstico y el tratamiento son muy distintos en función, sobretodo, de la seropositividad para el VIH.

A parte del diseño en sí mismo de los futuros ensayos clínicos, el tipo de resultado a estudiar es muy importante. El principal resultado debería ser histológico, y por lo tanto determinado por biopsia, y no mediante datos indirectos como los hallazgos citológicos o macroscópicos observados por anoscopia.

## *Artículo II*

Dos autores llevaron a cabo de forma independiente una búsqueda no limitada en las bases de datos *EMBASE*, *Medline*, *Cochrane Library*, *Pubmed*, *Psycinfo* y *Google Scholar*. Se hizo además una búsqueda de *grey literature* (OpenGray) y búsqueda manual de referencias.

Los criterios de inclusión filtran las revisiones de mayor calidad: no se aceptaban aquellas revisiones que no incluían al menos un ensayo clínico aleatorizado, o al menos dos tercios de ensayos clínicos con un grupo control. No se quiso restringir más el criterio de selección de las revisiones sistemáticas incluidas, para poder así tener una visión amplia de las publicaciones realizadas los últimos años en este ámbito. Este planteamiento permite además realizar comparaciones entre los efectos que detectan las revisiones sistemáticas de mayor calidad con las que tienen menor calidad.

### Existe evidencia de alta calidad que permite evaluar el efecto de las intervenciones conductuales sobre las infecciones de transmisión sexual y el embarazo no deseado.

Entre las 9765 referencias halladas no se halló ninguna revisión dedicada específicamente a la prevención conductual de la transmisión de VPH. 55 referencias corresponden a revisiones sistemáticas posteriores al año 2000, sobre intervenciones conductuales sobre infecciones de transmisión sexual o/y embarazo no deseado, y que cumplen los criterios de inclusión mencionados. Las revisiones sistemáticas incluidas tienen, generalmente, una alta calidad. Incluyen ensayos clínicos aleatorizados o cuasi-experimentales, con miles de participantes y períodos largos de implementación de las intervenciones.

### Existe evidencia de que las intervenciones conductuales no modifican la conducta sexual.

El 86.6% de las mejores revisiones desde el punto de vista metodológico (revisiones Cochrane o que utilizan su metodología) no detectan ningún tipo de efecto global de las intervenciones conductuales en los resultados objetivos como son

prevalencia o incidencia de distintas infecciones de transmisión sexual o/y de embarazo no deseado. El restante 13.3% halla efectos calificados como indeterminados. No hay ninguna revisión Cochrane en la que se hallen efectos positivos en la tasa de ITS o/y END.

Cuando también se aceptan en los criterios de inclusión ensayos clínicos de peor calidad (cuasiexperimentales, pre-post tratamiento, ausencia de aleatorización, etc), la gran mayoría de estudios (72.5%) siguen demostrando que la conducta sexual no se modifica a pesar de intervenciones conductuales muy elaboradas, diseñadas e implementadas, en cuanto se puede inferir de datos objetivos como son el número de embarazos o de tests positivos para determinadas infecciones.

Si se valora el efecto de las intervenciones en función de lo que responden los participantes en las intervenciones, los resultados son distintos. El 70.5% de las mejores revisiones no detectan efecto, y el 48.1% de las que incluyen ensayos clínicos peor diseñados no detectan que las intervenciones hayan modificado el uso del preservativo, el número de parejas o la edad de inicio de la actividad sexual.

Una pequeña minoría de intervenciones que logran algún efecto estadístico consiguen un efecto que no puede considerarse una prevención eficaz.

Si nos centramos en valorar la magnitud del efecto exclusivamente en la minoría de revisiones que detectan cierta eficacia de las intervenciones, se observa un efecto insuficiente para producir un efecto significativo en la salud poblacional.

Dicho de otra manera: un 22.5% de las revisiones que aceptan ensayos clínicos de peor calidad y un 11.7% de las que sólo aceptan los mejores ensayos detectan que las intervenciones han conseguido algún efecto. Pero en todos los casos ese efecto se consigue sólo en alguna de las variables estudiadas. La magnitud del efecto que aparece en un pequeño porcentaje de revisiones es muy pequeño e ineficaz en términos de medicina preventiva.

La evidencia del efecto de una intervención conductual está relacionada con el método de determinación del efecto de dicha intervención.

Según nuestros resultados, en muchos casos al someter a un grupo de estudio a

una serie de intervenciones conductuales, y preguntar a los participantes sobre su cumplimiento de una serie de recomendaciones (uso de preservativo, disminución del número de parejas, habilidades negociadoras con clientes de prostitutas, retraso de primeras relaciones sexuales), se observa cierto efecto en menos de la mitad de las revisiones sistemáticas estudiadas.

Sin embargo, si se evalúa el efecto de las recomendaciones en la conducta sexual sin preguntar a los participantes, sino empleando métodos objetivos como son tests de embarazo, tasa de abortos, serologías o técnicas de detección de infecciones de transmisión sexual, los resultados son nulos en prácticamente todos los estudios analizados. No hay ninguna revisión Cochrane que detecte efecto de las intervenciones en las variables o resultados objetivos.

Ninguna revisión sistemática ni ningún ensayo clínico evaluaron la conducta sexual mediante biomarcadores (PSA, cromosoma Y) que intentan evitar el error tipo II que sobreestima el efecto de las intervenciones al utilizar la incidencia de ITS o embarazo como resultado.[35]

## Discusión General



*Jan Steen. De gevolgen van Onmatigheid. 1661. National Gallery of London*

## Discusión general

### ***Objetivos primarios***

#### **Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas en la NICA.**

La casi absoluta ausencia de ECAs que estudien las intervenciones en la NICA sostiene el que no se disponga de evidencia suficiente sobre los tratamientos disponibles actualmente. Sólo el tratamiento con imiquimod ha sido estudiado mediante un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con neoplasia intraepitelial de alto grado. Este único ECA incluido no pudo demostrar que imiquimod fuera superior a placebo en la curación de la NICA, aunque mostraba cierta tendencia a la significación estadística en la disminución del grado de displasia epitelial.

Al combinar ambas variables (curación y *downgrading*) sí se alcanzaba significación estadística.

Por otro lado, el estudio de los ensayos dedicados a la investigación sobre la NICA permite identificar otros problemas que requieren la atención de la comunidad científica. No se conoce bien la tasa de progresión de NICA a carcinoma invasivo. Muchos estudios no tienen un control histológico o/y microbiológico objetivo del efecto de la intervención.

#### **Analizar cualitativa y cuantitativamente la evidencia disponible sobre la eficacia de las intervenciones conductuales para la prevención de la NICA en particular y de las conductas sexuales inseguras en general.**

El estudio llevado a cabo en el artículo II mostró que no existen revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos publicados que estudien el efecto de las intervenciones conductuales en la tasa de infección por el virus del papiloma humano.

Sí se pudieron identificar 6 RS que estudiaban el efecto de las IC exclusivamente en HSH, grupo poblacional que constituye la mayoría de pacientes afectados de NICA. De esta forma se pretendía comprender mejor el incremento en la prevalencia de cáncer anal en este colectivo.

Tres de estas cinco RS evalúan el efecto de las IC mediante variables objetivas (tasa de ITS).[36] [37] [38]. Las tres demuestran que, si nos atenemos a los resultados objetivos, la conducta sexual no es más segura tras las diferentes intervenciones conductuales.

En cuanto a las variables subjetivas, tres RS sí detectan efecto global, [39] [38] [37] mientras que una tenía un efecto mixto o indeterminado.[40]

La revisión de Lu et al.[38] halló que la prevalencia de sífilis es la misma entre los participantes que reciben una intervención conductual y los grupos control (SE= -0.01; 95% IC= -0.19-0.17). En 5 EC incluidos por esta RS, la prevalencia de sífilis no disminuye. Además, en 2 EC incluidos la prevalencia de sífilis aumenta en el grupo que recibe la intervención conductual, en comparación con los grupos control. En el caso de prevalencia de infección por VIH en este mismo colectivo (HSH) los datos son incluso peores: para este resultado se incluyen 10 ensayos clínicos. En 7 de ellos la prevalencia de VIH no disminuye trFonnas la intervención. En otros 3 ensayos y en el metaanálisis, la prevalencia aumenta con la intervención. Es decir, la prevalencia de infección por VIH es mayor en el grupo que recibe una intervención que en el que no la recibe (SE= 0.23; 95% IC= 0.02-0.45).

Johnson et al.[39] metaanalizan el resultado de 58 IC para la “reducción del riesgo de transmisión sexual del VIH entre HSH”. Las IC corresponden a un total de 44 estudios, que incluyen a 18585 hombres que tienen sexo con hombres. En esta ocasión, los autores no analizan resultados objetivos. Llama la atención que, de los 40 ensayos clínicos incluidos, al menos 28 no se hayan diseñado buscando resultados objetivos. Por lo que respecta a los restantes 12 ensayos, ni en el cuerpo de la revisión ni en la sección “características de estudios incluidos” se explica qué



tipo de resultados ofrecían. En 38 de los 40 ensayos clínicos incluidos no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la intervención conductual y el grupo control (no intervención o mínima). Sin embargo, el metaanálisis de todos los datos sí encuentra cierto efecto (RR= 0.73; 95% IC= 0.63-0.85). En esta ocasión, los mismos autores explican en el texto que esto supone una reducción en la media de relaciones anales desprotegidas en 6 meses de 10.1 a 7.4, y una reducción media del número de parejas de 1.2 a 0.9. Esta RS, pues, sí encuentra alguna evidencia de efecto de las intervenciones, pero es marginalmente significativa y no es probable que tuviera efecto real en la población. Dicho de otra manera: pasar de 10 relaciones sexuales anales sin condón a algo más de 7 en seis meses no parece una forma eficaz de prevenir una ITS.

La de Berg et al.[36] es una revisión no Cochrane pero que se ciñe a su metodología. Incluye 10 ECA que a su vez estudian a un total de 6051 participantes HSH a los que se les implementa una entrevista motivacional. Ni el MT ni los 2 ECA cuyos datos se podían procesar para su estudio conjunto mostró incremento del uso de condón en sexo anal con pareja habitual (OR=1.34; 95% IC= 0.61-2.95). La heterogeneidad fue alta ( $I^2= 57$ ). Los resultados de 2 ECA y el correspondiente MT no mostraron incremento de uso condón en sexo anal con otra pareja (OR 1.04; 0.73-1.47;  $I^2= 0$ ).

Herbst et al.[40] realizaron una RS en el año 2005, que incluía 33 ensayos clínicos, 5 de los cuales no eran controlados, y 8 eran ensayos clínicos controlados sin aleatorizar. Esta revisión no estudió los resultados objetivos (tasa de ITS). En el MT se apreció una reducción de las relaciones sexuales anales sin protección, aunque el intervalo de confianza era muy cercano a la significación estadística (OR= 0.81; 95% IC= 0.67-0.98). El resultado del metaanálisis surge del tratamiento conjunto de los datos de 23 ensayos clínicos. De éstos, 19 habían mostrado resultados negativos (ausencia de efecto). Por otro lado, el ensayo clínico con más peso en el metaanálisis es el de Imrie et al.,[41] el cual, a pesar del beneficio en términos subjetivos, también había detectado ausencia de efecto o incluso empeoramiento

en términos objetivos: entre los 343 participantes, HSH de Londres, se detectó un incremento no significativo de la incidencia de ITS bacterianas tras 12 meses de seguimiento (OR= 1.84; 95% IC= 0.85-3.99), y un incremento en el límite estadístico de la incidencia de cualquier ITS (OR 1.66; 95% IC= 1.00-2.74).

El mismo autor[37] publicó en el año 2007 otra RS de 57 intervenciones en HSH de más de 20 años de edad. Estudia intervenciones dirigidas a grupos, comunidades o individuos. Sólo 2 ECA incluidos tienen un diseño catalogado por los autores como bueno. Uno de estos ECA es el ensayo citado de Imrie et al.,[41] realizado a nivel comunitario, detectó un incremento no significativo de la incidencia de ITS bacterianas y un incremento en el límite estadístico de la incidencia de cualquier ITS. El único otro estudio que realizó un análisis de variables objetivas era un ensayo en 6 ciudades norteamericanas en 4295 HSH, en el que la incidencia de VIH no disminuyó tras la intervención y un seguimiento de 12 meses (OR= 0.62; 95% IC= 0.36-1.06).[42]

Estos datos contrastan con las respuestas de los participantes a las preguntas de los investigadores (variables subjetivas) , según las cuales se redujo hasta un 43% el riesgo de practicar sexo anal sin protección (OR= 0.57; 95% IC= 0.37-0.87) en intervenciones individuales. En las intervenciones a nivel de grupo y comunitarias el riesgo también se reducía mucho (OR= 0.73; 95% IC= 0.61-0.88 y OR= 0.65; 95% IC= 0.48-0.89 respectivamente). Si bien estos resultados son fruto del análisis de 24 intervenciones, no comportan la certeza que otorga el resultado de una prueba complementaria acerca del efecto de las intervenciones.

En los subanálisis que se llevaron a cabo, por otro lado, las intervenciones no produjeron un efecto estadísticamente significativo en las prácticas de sexo oral sin protección ni en el número de parejas, en ninguno de los niveles estudiados.

Por otro lado, hay 41 estudios que no pueden introducirse en metaanálisis en los que los resultados muestran ausencia de efecto de las IC en variables subjetivas.

Nuestro trabajo extendió su campo de estudio al efecto de las intervenciones conductuales en otros grupos poblacionales. Eso permitió constatar que existe un

volumen muy elevado de estudios de alta calidad que permiten extraer las mismas conclusiones con un grado de evidencia muy alto.

Las 55 RS que se han analizado incluyen en total a centenares de miles de participantes. 17 de ellas son revisiones Cochrane o utilizan su metodología, con lo que la calidad de la metodología se puede considerar óptima.

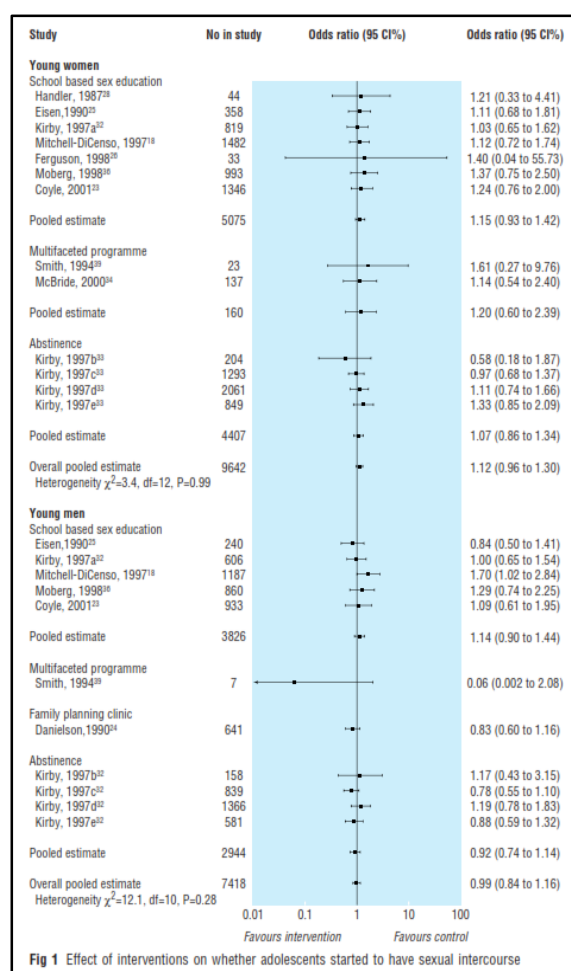
Los resultados que se exponen en el artículo y en la síntesis permiten afirmar que las intervenciones conductuales no reducen las tasas reales de ITS o de embarazo. Es decir, los resultados de pruebas complementarias que demuestran de forma objetiva una infección no son distintos entre los grupos que reciben una intervención y los grupos control. Tras la intervención conductual bien diseñada e implementada no hay menor tasa de VIH, Chlamydia, Gonococia, Trichomonas, sífilis o VHS-2.

La exposición detallada de los resultados se encuentra en el cuerpo del artículo publicado y en la Tabla 1 del mismo. En el mismo se detallan los resultados de cada revisión sistemática. Se especifica el grupo poblacional estudiado, el tipo de resultado (p.ej. incidencia de VIH, gonorrea, tasa de embarazos...) y el número de ensayos clínicos que detectaban o no efecto estadísticamente significativo.

A título de ejemplo, y en el mismo sentido de los hallazgos en las IC en el grupo de HSH, la RS de Moreno et al.[43] se trata de una RS que incluye 75691 participantes pertenecientes a todo tipo de grupos poblacionales, y sigue la metodología Cochrane. En la variable "incidencia de VIH", los ECA incluidos detectan que no hay efecto de la intervención tras 2-4 años de seguimiento (RR= 0.9; 95% IC= 0.69-1.19). Creemos que este dato es el que aporta más información sobre qué ha ocurrido con el comportamiento sexual de los participantes tras la intervención. El dato es congruente con el resto de variables: la promoción del uso del preservativo, la distribución masiva de los mismos, la información sexual y los otros tipos de intervenciones conductuales no mejoran la incidencia ni la prevalencia de VIH, VHS-2, sífilis, gonorrea, chlamydia ni Trichomonas Vaginalis.

Como se ha explicado, muchas IC tienen el doble objetivo de disminuir las ITS y también los END, pues se postula que se pueden conseguir ambos objetivos modificando las conductas sexuales del mismo modo. En este sentido, las

revisiones que estudian específicamente la tasa de embarazo no deseado tras las intervenciones conductuales muestran resultados coherentes con los resultados que hemos expuesto. Así, por ejemplo, la RS de Di Censo et al.,[44] procede a la revisión y metaanálisis de 26 ensayos clínicos realizados entre el año 1970 y el 2000, con períodos de seguimiento de entre 3 meses y 4 años, que incluían un total de 17058 jóvenes. Tanto en el MT como en 12 EC la IC no redujo la tasa de embarazos no deseados (OR= 1.04; 95% IC= 0.76-1.40), según se puede apreciar en la siguiente figura:



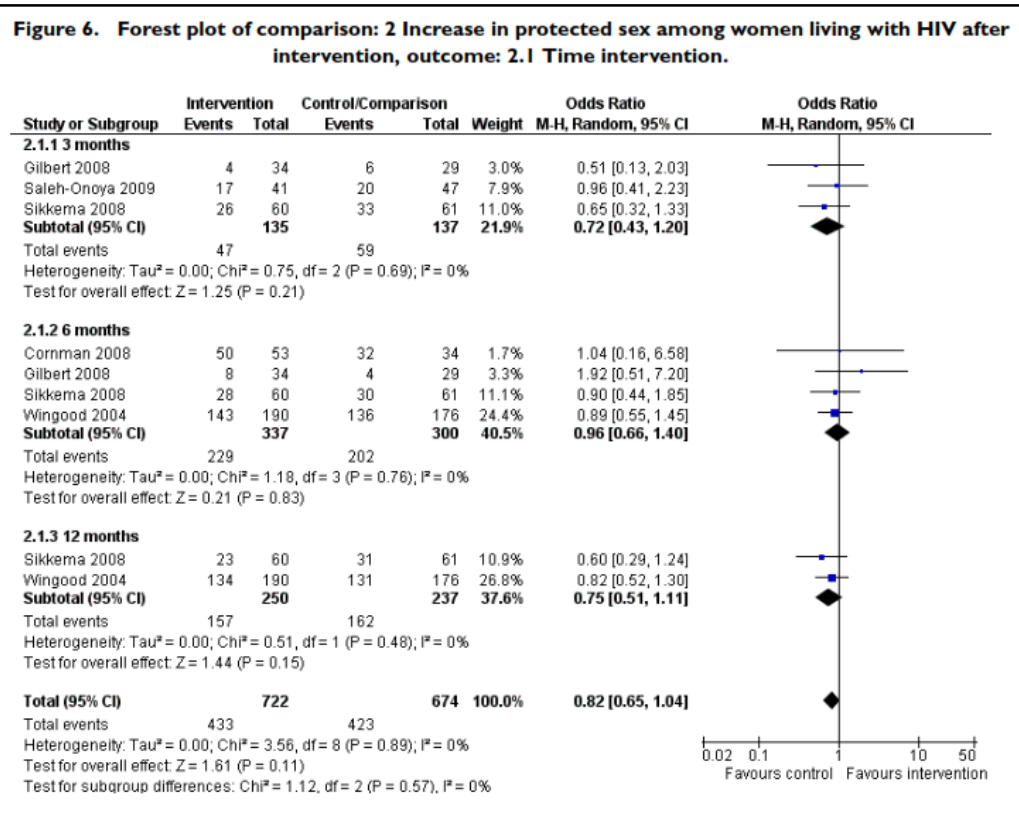
En total, nuestra *overview* muestra que 29 revisiones sistemáticas de un total de 40 evalúan variables objetivas (pruebas complementarias que demuestran la infección o el embarazo) llegan a la misma conclusión y ofrecen resultados comparables a

los que hemos expuesto en los anteriores ejemplos. No podemos exponerlos todos aquí, pero se hallan sintetizados en la Tabla 1 del artículo II sobre intervenciones conductuales.

Si nos ceñimos a las 15 revisiones Cochrane identificadas, 13 de ellas coinciden en el mismo resultado: no hay cambio en las conductas sexuales favorecido por las intervenciones cuando éstas se estudian mediante variables objetivas. En 2 el efecto se consideró indeterminado. Ninguna revisión Cochrane o que utilice su metodología ha detectado un efecto global objetivable en la conducta sexual de los participantes en una intervención conductual.

Como hemos dicho, en las dos revisiones Cochrane restantes el efecto es indeterminado. La RS de Ojo et al.[45] estudia profesiones "de riesgo" (transportistas, emigrantes, militares, marinos, profesionales del turismo). Incluye un ECA en que no se reduce la incidencia de VIH y otro en que sí se reduce la incidencia de ITS, pero el efecto está casi en el límite de significación estadística (RR= 0.66; 95% IC= 0.46-0.96).

La otra revisión Cochrane al que asignamos un efecto indeterminado en las variables objetivas es la de Carvalho et al.[46] en mujeres VIH+. No detecta efecto en variables subjetivas: no se incrementa el uso de preservativo en ninguno de los 5 EC incluidos, ni a los 3, ni a los 6 ni a los 12 meses de distintas intervenciones conductuales, según se aprecia claramente en la figura adjunta.



Sólo dos de estos cinco ensayos aportan variables objetivas. Uno de Saleh-Onoya et al.[47] aprecia una mejoría en la incidencia de chlamydia, gonorrea y trichomonas a los 3 meses de la intervención.

Table 2. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) comparing intervention condition vs. control condition on baseline prevalence and three-month follow-up incidence of Bacteria Vaginosis (BV), and *Chlamydia Trachomatis* (CT), *Neisseria Gonorrhoea* (NG) and *Chlamydia Trachomatis* (CT) infections.

STI	Baseline (n, %)		OR (95% CI)	Follow-up (n, %)		OR (95% CI)
	Control (n=49)	Intervention (n=51)		Control (n=48)	Intervention (n=49)	
BV	23 (47%)	30 (59%)	1.61 (0.73, 3.56)	18 (38%)	22 (45%)	1.23 (0.53, 2.85)
TV	11 (22%)	3 (6%)	0.21 (0.06, 0.82)	13 (27%)	3 (6%)	0.06 (0.01, 0.46)
NG	7 (14%)	4 (8%)	0.51 (0.14, 1.87)	14 (29%)	2 (4%)	0.10 (0.02, 0.49)
CT	3 (6%)	10 (20%)	3.74 (0.96, 14.53)	19 (40%)	7 (14%)	0.21 (0.07, 0.59)

Note: Reported percentages are based on the total number of respondents for which a score was available. OR (95% CI) are based on chi-square analysis at baseline and logistic regression at follow-up while controlling for baseline.

Llama la atención que aparezcan estos resultados a pesar de que tras la

intervención el número de personas que usan preservativo en la última relación sexual, o que lo usan siempre es superior en el grupo control (que sólo recibe una sesión de 4 horas con mensajes que motivan a desarrollar una actitud positiva a pesar de los problemas de vivir con el VIH). Este dato es coherente con el resto de observaciones realizadas acerca de la menor evidencia del efecto real de las IC que aportan las variables subjetivas.

Table 3. Frequencies (percentages) of condom use at last sex and condom use frequency in control and intervention conditions at baseline and three-month follow-up.

		Control baseline	Intervention baseline	Control follow-up	Intervention follow-up
Condom use at last sex	Yes	16 (48%)	22 (76%)	26 (81%)	25 (71%)
Condom use frequency	Never	19 (40%)	10 (24%)	3 (12%)	7 (24%)
	Inconsistent	13 (28%)	17 (42%)	3 (12%)	5 (17%)
	Always	15 (32%)	14 (34%)	20 (76%)	17 (59%)

Note: Reported percentages are based on the total number of respondents for which a score was available. OR (95% CI) are based on chi-square analysis at baseline and logistic regression at follow-up while controlling for baseline. Condom use at last sex: *n* baseline (control) = 33; *n* baseline (intervention) = 29; *n* follow-up (control) = 32; *n* follow-up (intervention) = 35. Condom use frequency: *n* baseline (control) = 47; *n* baseline (intervention) = 41; *n* follow-up (control) = 26; *n* follow-up (intervention) = 29.

Esto nos lleva a observar atentamente los resultados de la minoría de revisiones no Cochrane en que sí se detecta un efecto global mediante variables objetivas y las que ofrecen resultados positivos en las variables subjetivas. En todos estos casos, se trata de un efecto estadísticamente modesto que sólo se da en algunas de las variables estudiadas. En ningún caso el efecto puede ser considerado una prevención eficaz de las ITS o del embarazo no deseado.

El estudio de Althoff[48] encuentra efecto en el metaanálisis de 3 ensayos clínicos en ITS no virales en mujeres latinas que viven en Estados Unidos (OR= 0.65). Sin embargo, por separado 2 de ellos no habían detectado efecto, y el límite del intervalo de confianza del MT llegaba al límite de la significación estadística (95% IC= 0.46-0.93). El 53% del peso estadístico del MT lo tiene el estudio de Shain et al.,[49] que es una buena muestra del resultado que se repite en nuestro estudio: no obtiene efecto en variables objetivas (OR= 0.81; 0.56-1.18) pero sí en subjetivas (OR= 0.45; 95% IC= 0.28-0.7). El efecto en el número de participantes que usa

preservativo es casi el doble del que se aprecia en número de personas que se infectan tras la intervención.

La RS de Crepez del año 2006 estudia el efecto del mismo tipo de intervenciones conductuales en personas que viven con el VIH. Halla efecto en cuanto a adquisición de chlamydia o gonorrea. El MT da efecto (OR= 0.2; 95% CI= 0.05-0.73), pero vale la pena analizar los dos ensayos que se metaanalizan para decidir si valdría la pena implementar esas IC como medidas de prevención. Si analizamos los dos ensayos que se metaanalizan, encontramos estos resultados:

- Wolitsky et al.,[50] un ECA en 811 HSH, no halla diferencias entre el grupo que recibe la intervención y el grupo control (OR= 0.41; 95% IC 0.04-3.68), tal y como se puede apreciar en la tabla 4 de este artículo, donde se detallan los resultados absolutos:

**Table 4. Prevalence of sexually transmitted infections at baseline and 6-month follow-up assessments by intervention condition.**

	Baseline assessment			6-Month assessment		
	Total n (%)	Standard intervention n (%)	Enhanced intervention n (%)	Total n (%)	Standard intervention n (%)	Enhanced intervention n (%)
Any non-viral STI <sup>a</sup>	35/727 (4.8)	20/357 (5.6)	15/370 (4.1)	29/621 (4.7)	15/296 (5.1)	14/325 (4.3)
Syphilis – active	26/736 (3.5)	14/362 (3.9)	12/374 (3.2)	24/639 (3.8)	11/307 (3.6)	13/332 (3.9)
Gonorrhoea	5/755 (0.7)	3/375 (0.8)	2/380 (0.5)	0/652 (0.0)	0/313 (0.0)	0/339 (0.0)
Chlamydia	6/755 (0.8)	4/375 (1.1)	2/380 (0.5)	5/652 (0.8)	4/313 (1.3)	1/339 (0.3)
Herpes simplex virus 1	433/736 (58.8)	215/362 (59.4)	218/374 (58.3)	414/639 (64.8)	194/307 (63.2)	220/332 (66.3)
Herpes simplex virus 2	436/736 (59.2)	210/362 (58.0)	226/374 (60.4)	425/639 (66.5)	200/307 (65.1)	225/332 (67.8)

There were no significant differences between the standard and enhanced intervention groups at either the baseline or 6-month assessment.  
<sup>a</sup>Any non-viral sexually transmitted infection (STI; active syphilis, gonorrhoea, or chlamydia) is based only on participants who provided urine and blood samples. One additional participant who provided only a blood sample had active syphilis at baseline.

- Wingood et al.[51] es un ECA que valora una IC que dura un mes, en 366 mujeres VIH+. Los autores encuentran que a los 6 meses no hay diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibe la intervención y el grupo control. Al cabo de 12 meses de la intervención, ésta alcanza significación estadística, aunque con una p=0.023.



**TABLE 2.** Effect of the WILLOW Intervention on Sexual Behaviors and Incident STDs

Variables	6-Month Assessment						12-Month Assessment					
	Effect Size Odds Ratio (OR)* or Mean Difference (D)†	I‡	C§	(95% CI)	% RC¶ (95% CI)	P	Effect Size Odds Ratio (OR)* or Mean Difference (D)	I	C	(95% CI)	% RC (95% CI)	P
# acts unprotected vaginal sex, past 30 days¶	-0.5	1.3	1.8	(-2.6, -1.5)	-25.4 (-89.8, -128.9)	.037	-1.3	1.6	2.9	(-3.2, -0.2)	-44.3 (-96.1, -5.5)	.029
Proportion never used condoms, past 30 days¶	0.3	na	na	(0.7, 0.9)	na	.043	0.2	na	na	(0.5, 0.8)	na	.026
Incident GC/CT#,**	0.3	na	na	(0.1, 1.3)	na	.11	0.1	na	na	(0.01, 0.7)	na	.023

GEE Model (Baseline to 12 Months)						
Variables	Effect Size Odds Ratio (OR)* Or Mean Difference (D)†	I	C	(95% CI)	% RC (95% CI)	P
# acts unprotected vaginal sex, past 30 days¶	-0.7	1.8	2.5	(-1.8, -0.4)	-28.0 (-69.3, -13.4)	.022
Proportion never used condoms, past 30 days¶	0.3	na	na	(0.1, 0.7)	na	.008
Incident GC/CT#,**	0.2	na	na	(0.1, 0.6)	na	.006

\*Adjusted odds ratio calculated with the comparison condition as the referent (OR = 1.0).  
†Adjusted Mean Difference (D) and 95% Confidence Interval around the adjusted mean or around the adjusted odds ratio.  
‡Adjusted mean for the WILLOW Intervention.  
§Adjusted mean for the Health Promotion Comparison.  
¶% Relative Change (RC) = [D/C × 100%] and 95% Confidence Interval around the relative change.  
¶Adjusted by covariates: corresponding baseline variable, having a steady partner, physical abuse, alcohol use, years living with HIV and communication self-efficacy.  
#Adjusted by covariates: corresponding baseline variable, prior STD treatment, prior STD symptoms.  
\*\*Unadjusted STD results demonstrate that over the 12-month follow-up, the comparison condition experienced 18 incident CT/GC infection versus 7 infections in the intervention.

Como se ve, el tratamiento matemático de los resultados ofrece un MT de ambos estudios que puede dar un efecto estadísticamente significativo, pero en términos de medicina preventiva, y a la luz de todos los datos que la gran mayoría del resto de RS nos ofrecen, es difícil justificar la implementación de intervenciones conductuales de este tipo.

Otra RS de Crepaz et al.,[52] publicada en 2007, halla efecto en el MT y en 4 ECA realizadas en pacientes afroamericanos e hispanos que asisten a clínicas de ITS. Sin embargo, en 9 ensayos no se detecta efecto cuando la ITS se determina por laboratorio. El resultado estadísticamente es favorable a la intervención, aunque en el límite estadístico (OR= 0.85; CI= 0.73-0.998; p= 0.048).

Lo mismo sucede en la RS de Crepaz y colaboradores del año 2009,[53] centrada en mujeres afroamericanas estadounidenses. Halla efecto en el MT y en 4 EC, pero hay 13 EC en los que la IC no ha disminuido la tasa de ITS. El efecto que detecta el MT está en el límite estadístico (OR= 0.85; 95% CI= 0.67-0.98).

De igual modo, en la citada RS de Moreno et al.[43] llevaron a cabo una RS de alta calidad con todo tipo de participantes. Como se ha dicho ya, en 10 análisis de resultados objetivos (incidencia de VIH, VHS-2, Chlamydia, gonococia, sífilis, trichomoniasis...), no hay ninguna evidencia de efecto de las IC. Respecto a las variables subjetivas, se procede a 7 análisis de comparaciones de resultados. 6 análisis no encuentran diferencias entre la intervención y el grupo control (número de parejas, uso de condón en los últimos 6, 12, 24 meses, y en la última relación sexual con pareja no habitual). Un análisis sí ofrece evidencia de efecto: el metaanálisis de 3 estudios ve incremento del uso del condón con cualquier tipo de pareja en la última relación sexual (RR= 1.20, 95% IC= 1.03-1.40). En concreto, en el grupo que recibe la IC, comunican uso de condón 255 de 961 participantes (vs 207/937 en el grupo control). Es decir: en un solo ítem se encuentra algún efecto, pero incluso en este ítem, todo el esfuerzo de las IC llevadas a cabo no han conseguido que ni siquiera un tercio de los participantes tomaran en cuenta las recomendaciones recibidas.

Otro ejemplo sería Ward et al,[54] otra RS que encuentra evidencia de efecto: 1163 de 2761 participantes utilizan el condón después de recibir la IC, por 966 de 2700 participantes en el grupo control. Esto supone un RR= 1.17 (95% IC= 1.10-1.25), pero las intervenciones no han logrado modificar la conducta sexual (además autoinformada) del 57% de participantes.

Oringanje et al.[55] no obtienen evidencia de mejora en END ni ITS tras metaanálisis de 41 ECA que engloba 95622 adolescentes. Sí aprecian cierto retraso en el inicio de la actividad sexual (RR= 0.86; 95% IC= 0.77-0.96) en el metaanálisis de 3 ECA que realizan "múltiples intervenciones" (por separado, sólo un ensayo mostraba efecto). En el grupo intervención 308 adolescentes de 844 participantes inician la

actividad sexual tras la IC, mientras que en el grupo control hay 331 de 702. De nuevo hay un efecto significativo, pero de nuevo en dos tercios de los participantes no ha cambiado la conducta sexual (según autoinforme), y por otro lado los embarazos y las infecciones venéreas han sido las mismas.

A modo de síntesis, debemos decir que, aunque no existen estudios específicos sobre el efecto de las intervenciones conductuales en la transmisión de la infección por VPH, existen muchas RS y ECA sobre el efecto de estas intervenciones en la prevención de otras ITS. La gran mayoría de RS no detectan ningún efecto de las IC sobre la conducta de los participantes al ser evaluada ésta de la forma más objetiva. Hemos explicado el tipo de cambio que sí se observa en una minoría de RS: un efecto cuya magnitud no supondría beneficios en términos de prevención primaria. En algunos de los estudios incluidos en las RS y en algunas RS se observa un efecto negativo de las intervenciones conductuales sobre la tasa de ITS o/y END.

### ***Objetivos secundarios***

#### **Estudiar las implicaciones para la investigación de la evidencia disponible en ambos tipos de problema.**

Parece razonable concluir que se necesita realizar ensayos clínicos aleatorizados que permitan obtener una evidencia suficiente para realizar recomendaciones o tomar decisiones clínicas con soporte científico en la NICA.

Del mismo modo, no parece razonable concluir lo mismo respecto a las intervenciones conductuales en la prevención de ITS/END. A pesar de eso, la mayoría de RS (tanto las incluidas en nuestra metarevisión como las excluidas) recomiendan realizar más estudios.

Este tipo de conclusiones ha sido criticado porque en no pocas ocasiones supone lo que Greenhalgh denomina "*intellectual fallacies based on the more-research-is-needed assumption*",[56] hasta el punto que el autor se suma a otros que han pedido una moratoria de 10 años en los ensayos clínicos aleatorizados. Se sugiere una

moratoria para que la comunidad científica se dedique a "pensar de un modo más inteligente sobre el tipo de investigación a que debemos dedicarnos y el tipo de diseño que necesitan dichos estudios".

Si consideramos todos los datos que se desprenden de nuestro estudio, podemos afirmar que, por los mismos motivos por los que es claro que se necesitan más ECA para obtener evidencia sobre el efecto de las intervenciones en la NICA, hay suficiente información como para desistir de implementar el tipo de intervenciones conductuales que se están llevando a cabo en escuelas, institutos, en regiones africanas con alta tasa de infección por VIH. Disponemos de suficiente información de alta calidad como para saber que si un equipo de agentes sanitarios o educadores sociales, bien dotado económicamente, se dedica a "educar" a un grupo poblacional mediante información masiva, entrenamiento en habilidades comunicativas, información sobre uso y provisión gratuita de preservativos, la tasa de ITS o de embarazos no se modificará de forma estadísticamente significativa. Creemos pues, que una implicación importante de nuestra investigación es que no se necesitan más revisiones sistemáticas o ECAs para tener conocimiento de la evidencia de la eficacia de estas intervenciones conductuales.

Pocock,[57] en un artículo clásico, reflexiona sobre la importancia de que, una vez se han obtenido determinadas "pruebas más allá de cualquier duda razonable", la asignación aleatoria de personas a determinadas intervenciones cuya eficacia global ya está establecida es éticamente reprobable.

### **Estudiar la influencia del tipo de variable o resultado de las distintas intervenciones en el resultado final de la investigación.**

Los efectos de las intervenciones son distintos en función del resultado utilizado como criterio de evaluación.

En nuestro estudio, entre las 11 revisiones sistemáticas que encuentran evidencia de efecto de una intervención incrementa el uso de preservativo, 9 muestran resultados negativos en variables biológicas determinadas de forma objetiva (tasa de ITSs, VIH).

Es decir: por un lado, hay 11 RS en que los participantes en una intervención afirman que usan el preservativo son más que los que lo hacen en el grupo control. Sin embargo, en 9 de estas revisiones, las mismas intervenciones no han reducido la tasa real de VIH y/o embarazo.

Si dos grupos de personas comparables presentan la misma tasa de nuevas infecciones por VIH, otras ITS o embarazos tras un período de tiempo, no parece razonable pensar que un grupo haya usado más el preservativo que el otro grupo. Recuérdese, además, que la utilización de la tasa de ITS suele sobrevalorar el uso de preservativo comunicado.[35]

El tipo de variable puede ser incluso más importante que el diseño del estudio. A título de ejemplo nos parece ilustrativo el ensayo clínico de Henderson et al.,[58] en que se llevó a cabo una intervención de educación sexual entre 4196 jóvenes de 13-15 años, pertenecientes a 25 escuelas de Escocia. La intervención incluía 5 días para la instrucción de los profesores de las escuelas y 20 sesiones repartidas durante 2 años para los estudiantes, y se desarrolló en 13 escuelas. En las otras 12 se realizaban sesiones sin relevancia como control. Para evitar el problema que conllevan las variables subjetivas, se procedió a examinar el registro de concepciones y abortos del sistema nacional de salud en toda el área poblacional en que se encontraban los colegios. Hubo 300 concepciones por 1000 alumnos de los colegios que habían recibido la intervención, por 274/1000 en los colegios utilizados como control. Hubo 127 abortos en el primer grupo y 112 en el segundo. La conclusión de los autores es que "la evaluación rigurosa de un programa de educación sexual no mostró ningún beneficio en las tasas de concepción o aborto". A pesar de no tratarse de un estudio sobre NICA o ITS, el resultado es coherente con nuestras observaciones sobre la no modificación de la conducta sexual tras las intervenciones conductuales, e ilustra la preocupación de los investigadores por el sesgo que comporta la respuesta de los participantes a las preguntas que se realizan tras dichas intervenciones.

En lo que respecta a la NICA, se trata de una entidad eminentemente histológica.

La curación de la misma debería poder determinarse también mediante la demostración histológica de la desaparición de la enfermedad y la demostración virológica de la desaparición del agente etiológico.

El grado de evidencia del efecto de una intervención sobre una conducta es mayor si se determina mediante un criterio objetivo. El conocimiento que obtenemos al preguntarle a las personas es menos fiable y está más alejado de la realidad.

En este sentido, creemos que los instrumentos que disponemos para otorgar niveles de evidencia y grados de recomendación deberían recoger esta información.

A modo de ejemplo: en un ECA, una intervención a la que llamamos "A", basada en 10 sesiones con consejos e información no genera un efecto en la incidencia de VIH. En otro ECA, una intervención "B", con una estrategia muy parecida, sí consigue un efecto en el uso del preservativo. Parece razonable que al primer ECA se le asigne un mayor nivel de evidencia que el segundo.

En nuestro estudio se aprecian muchas discordancias en este sentido. Parece razonable incorporar este criterio entre los ítems que otorgan distinta calidad a los ensayos clínicos aleatorizados.

# Conclusiones



*Johannes Vermeer. Het glas wijn. 1660. Gemäldegalerie Alte Meister, Berlin.*

## Conclusiones

- La búsqueda sistemática y exhaustiva de ensayos clínicos de calidad y su análisis crítico permite concluir que no hay, hasta el momento, intervenciones eficaces para el tratamiento de la NICA. Algunos resultados indican una tendencia a la significación estadística del tratamiento con imiquimod.
- Se necesitan ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes afectados de NICA, que incluyan datos sobre el tipo de VPH y la carga viral de los pacientes, información histológica, tasas de recurrencia y progresión a carcinoma escamoso y calidad de vida de los pacientes.
- La implementación del cribado sistemático de la NICA en grupos de riesgo y su eventual tratamiento requiere la demostración de que dicho tratamiento es eficaz y reduce el riesgo de progresión a cáncer anal.
- Hay evidencia global suficiente y de calidad que muestra que las intervenciones conductuales probadas hasta el momento no modifican la conducta sexual de los participantes. No es probable que nuevas revisiones sistemáticas o/y ensayos clínicos aleatorizados sobre intervenciones conductuales como las estudiadas alcancen conclusiones distintas a las obtenidas hasta ahora.
- Desde el punto de vista ético, no parece razonable llevar a cabo más estudios o implementar intervenciones como las estudiadas. Por el contrario, deberían plantearse intervenciones conductuales bajo premisas distintas que posteriormente sean probadas en contextos clínicos adecuados.
- Las variables objetivas nos permiten conocer mejor el efecto real de las intervenciones conductuales y terapéuticas en el ámbito de las ITS. Es deseable que los estudios y programas que se lleven a cabo deben utilizar



este tipo de variable. Las herramientas de evaluación de la calidad de los ensayos clínicos deberían sobre ponderar aquellos que utilicen variables objetivas como medida del efecto de las intervenciones.

## **Perspectivas de futuro**

El comportamiento sexual es una ventana excepcional desde la que se pueden observar muchos aspectos de nuestras sociedades. La conducta sexual refleja, de alguna manera, cómo se entienden hoy en día las relaciones personales, la familia o la educación de los niños.

Los cambios en los hábitos sexuales han conducido a nuevos problemas de salud, cuyas consecuencias sociales, económicas y culturales son enormes.

Nuestra investigación parece abrir multitud de nuevas preguntas que necesitan ser abordadas.

Es importante identificar las causas del incremento de las conductas de riesgo en el ámbito sexual.

En este sentido, hay consenso sobre la necesidad de llevar a cabo intervenciones estructurales que aseguren un entorno que haga realmente posible una prevención primaria eficaz de las ITS.[59]

Las conclusiones a las que hemos llegado acerca de la eficacia de las intervenciones conductuales hacen surgir preguntas que trascienden a la ciencia empírica, pero que como investigadores tenemos la obligación de afrontar. Son cuestiones que desbordan el ámbito de la medicina, pero que son ineludibles: ¿cómo integrar los hallazgos de la MBE en la toma de decisiones políticas? ¿se pueden exigir responsabilidades morales y económicas a quienes implementan políticas sanitarias que no ofrecen beneficios a la población?

Nos adentraríamos así en el terreno de la filosofía, en el cual, aunque no sea competencia del médico, éste no puede evitar entrar.

En efecto, ¿es posible una ciencia empírica sin presupuestos filosóficos acerca del hombre y el bien moral? ¿Existe una ciencia empírica “neutral” sin un modelo filosófico previo? ¿Influye dicho modelo en los resultados de las intervenciones

terapéuticas y preventivas?

Creemos que nuestra investigación es una muestra, por un lado, de los límites de la ciencia empírica, y por otro, de la imposibilidad de que ésta no opte por modelos antropológicos concretos.

## **Agradecimientos**

Querría expresar un agradecimiento especial a mi familia: mi esposa y mis cinco hijos. Gracias a ellos y a mis padres, mi hermano, y al resto de la familia.

El Dr. Albert Balaguer ha jugado un papel importantísimo durante todo el proceso de doctorado. Me ha enseñado muchas cosas. La más importante: pensar y descubrir cómo explicar todo lo que quería explicar... cuando yo no sabía cómo decir lo que quería decir.

El Dr. Carlos Muñoz me ha prestado desde el principio su ayuda inestimable en este campo que la Dermatología a veces parece estar olvidando.

Gracias en especial a mis pacientes. Recuerdo muchas noches de guardia en el Hospital de Bellvitge, y muchas lágrimas al cruzar la mirada con personas que fallecían por SIDA en mis brazos.

Gracias a María Jesús Barberà, Directora de la Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual, por su disponibilidad y su cariño desde los años en que hacíamos esas guardias.

Al Dr. Urbà González-Castro que amablemente me introdujo en el mundo de la Medicina Basada en la Evidencia, invitándome a participar en mi primera revisión Cochrane.

Y no puedo dejar de dar las gracias a mi amigo de la infancia Raúl Romeva y a Su Santidad Benedicto XVI, que protagonizaron una polémica sobre los temas que estudia esta tesis doctoral. Ambos han intentado ayudar a aliviar el sufrimiento de muchas personas. A mí me han ayudado a pensar, a rezar, y a seguir trabajando cuando no podía más.

## Bibliografía

- [1] WHO, "Sexually transmitted infections," *factsheets*, 2015. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>. [Accessed: 05-Nov-2015].
- [2] ESHRE Capri Workshop Group, "Simultaneous prevention of unintended pregnancy and STIs: a challenging compromise.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 20, no. 6, pp. 952–63, 2014.
- [3] ECDC., "Annual epidemiological report. 2014.," 2014. [Online]. Available: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-HIV-AIDS-blood-borne-annual-epi-report-2014.pdf>. [Accessed: 01-Nov-2015].
- [4] "CDC - STD Surveillance, 2011 - Syphilis." [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/std/stats11/syphilis.htm>. [Accessed: 06-Nov-2015].
- [5] UNAIDS, "The Gap Report. 2014," 2014. [Online]. Available: [http://issuu.com/unaid/docs/20140716\\_unaids\\_gap\\_report/17?e=2251159/8627691](http://issuu.com/unaid/docs/20140716_unaids_gap_report/17?e=2251159/8627691). [Accessed: 05-Nov-2015].
- [6] ECDC, "HIV prevention in Europe," *ECDC Evidence Brief*, 2015. [Online]. Available: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-hiv-prevention-evidence-brief.pdf>. [Accessed: 05-Nov-2015].
- [7] Unicef, "Protection , Care and Support for an AIDS-Free Generation : A Call to Action for ALL children," 2014. [Online]. Available: [http://childrenandaids.org/css/GPF-2014-Call-to-Action\(1\).pdf](http://childrenandaids.org/css/GPF-2014-Call-to-Action(1).pdf). [Accessed: 05-Nov-2015].
- [8] M. L. Feldkamp, E. Y. Enioutina, L. D. Botto, S. Krikov, J. L. B. Byrne, and W. M. Geisler, "Chlamydia trachomatis IgG3 seropositivity is associated with gastroschisis.," *J. Perinatol.*, vol. 35, no. 11, pp. 930–4, Sep. 2015.
- [9] J. a D. Simpson and J. H. Scholefield, "Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer.," *BMJ*, vol. 343, p. d6818, 2011.
- [10] L. Darwich, M.-P. Cañadas, S. Videla, J. Coll, R. A. Molina-López, G. Sirera, and B. Clotet, "Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men.," *Sex. Transm. Dis.*, vol. 40, no. 8, pp. 611–8, Aug. 2013.
- [11] A. Kreuter, A. Potthoff, N. H. Brockmeyer, T. Gambichler, M. Stücker, P. Altmeyer, J. Swoboda, H. Pfister, and U. Wieland, "Imiquimod Leads to a Decrease of Human Papillomavirus DNA and to a Sustained Clearance of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Infected Men," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 128, no. 8, pp. 2078–2083, 2008.
- [12] R. Meys, F. M. Gotch, and C. B. Bunker, "Human papillomavirus in the era of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune reconstitution-associated disease?," *Br. J. Dermatol.*, vol. 162, no. 1, pp. 6–11, Jan. 2010.
- [13] C. Muñoz-Santos, R. Pigem, and M. Alsina, "New treatments for human papillomavirus infection.," *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 104, no. 10, pp. 883–9, Dec. 2013.
- [14] C. Muñoz-Santos, "Aumento de la incidencia de cáncer anal y población de riesgo," *Piel*, vol. 26, no. 8, pp. 365–6, 2011.

- [15] P. a Fox, M. Nathan, N. Francis, N. Singh, J. Weir, G. Dixon, S. E. Barton, and M. Bower, "A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod.," *AIDS*, vol. 24, no. 15, pp. 2331–5, 2010.
- [16] A. A. Deshmukh, J. Chhatwal, E. Y. Chiao, A. G. Nyitray, P. Das, and S. B. Cantor, "Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 61, no. 10, pp. 1527–35, Nov. 2015.
- [17] M. J. Downing, M. A. Chiasson, and S. Hirshfield, "Recent anxiety symptoms and drug use associated with sexually transmitted infection diagnosis among an online US sample of men who have sex with men.," *J. Health Psychol.*, Jun. 2015.
- [18] O. Leeker and A. Carlozzi, "Effects of sex, sexual orientation, infidelity expectations, and love on distress related to emotional and sexual infidelity.," *J. Marital Fam. Ther.*, vol. 40, no. 1, pp. 68–91, Jan. 2014.
- [19] P. S. Sullivan, A. Carballo-Diéguez, T. Coates, S. M. Goodreau, I. McGowan, E. J. Sanders, A. Smith, P. Goswami, and J. Sanchez, "Successes and challenges of HIV prevention in men who have sex with men.," *Lancet*, vol. 380, no. 9839, pp. 388–99, Jul. 2012.
- [20] "U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Preve," *MMWR Recomm Rep*, vol. 62, pp. 1–60, 2013.
- [21] Unesco, "Campaña Mundial por la Educación." [Online]. Available: <http://unesdoc.unesco.org/images/0019/001931/193118s.pdf>. [Accessed: 06-Nov-2015].
- [22] L. D. Cluver, F. M. Orkin, M. E. Boyes, and L. Sherr, "Cash plus care," *Aids*, vol. 28, pp. S389–S397, 2014.
- [23] UNAIDS, "Global AIDS response progress reporting," 2015.
- [24] K. Holt, K. Grindlay, M. Taskier, and D. Grossman, "Unintended pregnancy and contraceptive use among women in the U.S. military: a systematic literature review.," *Mil. Med.*, vol. 176, no. 9, pp. 1056–64, Sep. 2011.
- [25] Z. M. Finer LB, "Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: Incidence and disparities, 2006.," *Contraception*, vol. 84, no. 5, pp. 478–485, 2011.
- [26] W. D. Mosher, J. Jones, and J. C. Abma, "Intended and unintended births in the United States: 1982-2010.," *Natl. Health Stat. Report.*, no. 55, pp. 1–28, 2012.
- [27] M. Moosazadeh, M. Nekoei-moghadam, Z. Emrani, and M. Amiresmaili, "Prevalence of unwanted pregnancy in Iran: A systematic review and meta-analysis," *Int. J. Health Plann. Manage.*, vol. 29, no. 3, pp. 277–290, 2014.
- [28] S. J. Pocock, D. Grahame-Smith, D. L. Sackett, W. M. Rosenberg, J. Gray, R. B. Haynes, W. S. Richardson, C. Grov, S. a Golub, B. Mustanski, J. T. Parsons, T. La, X. No, A. La, R. No, G. On, S. El, and V. I. H. Y. El, "Evidence based medicine: Socratic dissent.," *BMJ Br. Med. J.*, vol. 312, no. 3, pp. 1126–1127, 1992.

- [29] D. L. Sackett, W. M. Rosenberg, J. A. Gray, R. B. Haynes, and W. S. Richardson, "Evidence based medicine: what it is and what it isn't.," *BMJ*, vol. 312, no. 7023, pp. 71–2, Jan. 1996.
- [30] M. N. Greenhalg T, Howick J, "Evidence based medicine: a movement in crisis?," *BMJ*, vol. 348, p. 3725, 2014.
- [31] P. A. Bejarano, M. Boutros, and M. Berho, "Anal squamous intraepithelial neoplasia.," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 42, no. 4, pp. 893–912, Dec. 2013.
- [32] M. H. Zimmerman RS, Morisky DE, Harrison L, "Validity of behavioral measures as proxies for HIV-related outcomes.," *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014, vol. 15, no. 66 Suppl 3, pp. S285–92, 2014.
- [33] F. Palen LA, Smith EA, Caldwell LL, "Inconsistent reports of sexual intercourse among South African high school students.," *J Adolesc Heal.*, vol. 4, no. 3, pp. 221–7, 2008.
- [34] M. Tolou-Shams, A. Stewart, J. Fasciano, and L. K. Brown, "A review of HIV prevention interventions for juvenile offenders.," *J. Pediatr. Psychol.*, vol. 35, no. 3, pp. 250–261, 2010.
- [35] G. N. Zenilman JM, Yuenger J, "Polymerase chain reaction detection of Y chromosome sequences in vaginal fluid: preliminary studies of a potential biomarker for sexual behavior.," *Sex Transm Dis*, vol. 31, pp. 90–94, 2005.
- [36] R. C. Berg, M. W. Ross, and R. Tikkanen, "The Effectiveness of Mi4msm: How Useful Is Motivational Interviewing As," *Aids Educ. Prev.*, vol. 23, no. 6, pp. 533–549, 2011.g
- [37] J. H. Herbst, C. Beeker, A. Mathew, T. McNally, W. F. Passin, L. S. Kay, N. Crepaz, C. M. Lyles, P. Briss, S. Chattopadhyay, and R. L. Johnson, "The Effectiveness of Individual-, Group-, and Community-Level HIV Behavioral Risk-Reduction Interventions for Adult Men Who Have Sex with Men. A Systematic Review," *Am. J. Prev. Med.*, vol. 32, no. 4 SUPPL., pp. 38–67, 2007.
- [38] H. Lu, Y. Liu, K. Dahiya, H.-Z. Qian, W. Fan, L. Zhang, J. Ma, Y. Ruan, Y. Shao, S. H. Vermund, and L. Yin, "Effectiveness of HIV risk reduction interventions among men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis.," *PLoS One*, vol. 8, no. 8, p. e72747, 2013.
- [39] W. D. Johnson, R. M. Diaz, W. D. Flanders, M. Goodman, a N. Hill, D. Holtgrave, R. Malow, and W. M. McClellan, "Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, 2008.
- [40] J. H. Herbst, R. T. Sherba, N. Crepaz, J. B. Deluca, L. Zohrabyan, R. D. Stall, and C. M. Lyles, "A meta-analytic review of HIV behavioral interventions for reducing sexual risk behavior of men who have sex with men.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 39, no. 2, pp. 228–241, Jun. 2005.
- [41] J. Imrie, J. M. Stephenson, F. M. Cowan, S. Wanigaratne, A. J. Billington, A. J. Copas, L. French, P. D. French, and A. M. Johnson, "A cognitive behavioural intervention to reduce sexually transmitted infections among gay men: randomised trial.," *BMJ*, vol. 322, no. 7300, pp. 1451–6, Jun. 2001.
- [42] B. Koblin, M. Chesney, and T. Coates, "Effects of a behavioural intervention to

reduce acquisition of HIV infection among men who have sex with men: the EXPLORE randomised controlled study.," *Lancet (London, England)*, vol. 364, no. 9428, pp. 41–50, Jan. .

- [43] R. Moreno, H. Y. Nababan, E. Ota, W. M. V Wariki, S. Ezoë, S. Gilmour, and K. Shibuya, "Structural and community-level interventions for increasing condom use to prevent the transmission of HIV and other sexually transmitted infections.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 7, no. 7, p. CD003363, 2014.
- [44] A. DiCenso, G. Guyatt, A. Willan, and L. Griffith, "Interventions to reduce unintended pregnancies among adolescents: systematic review of randomised controlled trials.," *BMJ*, vol. 324, no. 7351, p. 1426, Jun. 2002.
- [45] O. Ojo, J. H. Verbeek, K. Rasanen, J. Heikkinen, L. K. Isotalo, N. Mngoma, and E. Ruotsalainen, "Interventions to reduce risky sexual behaviour for preventing HIV infection in workers in occupational settings.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 12, p. CD005274, 2011.
- [46] F. T. Carvalho, T. R. Gonçalves, E. R. Faria, J. a Shoveller, C. a Piccinini, M. C. Ramos, and L. R. Medeiros, "Behavioral interventions to promote condom use among women living with HIV.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 9, no. 2, p. CD007844, 2011.
- [47] D. Saleh-Onoya, P. S. Reddy, R. A. C. Ruiter, S. Sifunda, G. Wingood, and B. van den Borne, "Condom use promotion among isiXhosa speaking women living with HIV in the Western Cape Province, South Africa: a pilot study.," *AIDS Care*, vol. 21, no. 7, pp. 817–25, Jul. 2009.
- [48] M. D. Althoff, C. T. Grayson, L. Witt, J. Holden, D. Reid, and P. Kissinger, "A Meta-Analysis of the Efficacy of Behavioral Interventions to Reduce Risky Sexual Behavior and Decrease Sexually Transmitted Infections in Latinas Living in the United States.," *Health Educ. Behav.*, no. X, 2014.
- [49] R. N. Shain, J. M. Piper, A. E. C. Holden, J. D. Champion, S. T. Perdue, J. E. Korte, and F. A. Guerra, "Prevention of gonorrhoea and Chlamydia through behavioral intervention: results of a two-year controlled randomized trial in minority women.," *Sex. Transm. Dis.*, vol. 31, no. 7, pp. 401–8, Jul. 2004.
- [50] R. J. Wolitski, C. a Gómez, and J. T. Parsons, "Effects of a peer-led behavioral intervention to reduce HIV transmission and promote serostatus disclosure among HIV-seropositive gay and bisexual men.," *AIDS*, vol. 19 Suppl 1, pp. S99–S109, 2005.
- [51] G. M. Wingood, R. J. DiClemente, I. Mikhail, D. L. Lang, D. H. McCree, S. L. Davies, J. W. Hardin, E. W. Hook, and M. Saag, "A randomized controlled trial to reduce HIV transmission risk behaviors and sexually transmitted diseases among women living with HIV: The WILLOW Program.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 37 Suppl 2, pp. S58–S67, 2004.
- [52] N. Crepaz, A. K. Horn, S. M. Rama, T. Griffin, J. B. Deluca, M. M. Mullins, and S. O. Aral, "The efficacy of behavioral interventions in reducing HIV risk sex behaviors and incident sexually transmitted disease in black and Hispanic sexually transmitted disease clinic patients in the United States: a meta-analytic review.," *Sex. Transm. Dis.*, vol. 34, no. 6, pp. 319–332, 2007.
- [53] N. Crepaz, K. J. Marshall, L. W. Aupont, E. D. Jacobs, Y. Mizuno, L. S. Kay, P.



- Jones, D. H. McCree, and A. O'Leary, "The efficacy of HIV/STI behavioral interventions for African American females in the United States: A meta-analysis," *Am. J. Public Health*, vol. 99, no. 11, pp. 2069–2078, 2009.
- [54] D. J. Ward, B. Rowe, H. Pattison, R. S. Taylor, and K. W. Radcliffe, "Reducing the risk of sexually transmitted infections in genitourinary medicine clinic patients: a systematic review and meta-analysis of behavioural interventions.," *Sex. Transm. Infect.*, vol. 81, no. 5, pp. 386–393, 2005.
- [55] C. Oringanje, M. M. Meremikwu, H. Eko, E. Esu, A. Meremikwu, and J. E. Ehiri, "Interventions for preventing unintended pregnancies among adolescents.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD005215, 2009.
- [56] T. Greenhalgh, "It's time for less research and more thinking," *PLOS blogs*, 2012. [Online]. Available: <http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2012/06/25/less-research-is-needed/>. [Accessed: 06-Nov-2015].
- [57] S. J. Pocock, "When to stop a clinical trial.," *BMJ*, vol. 305, no. 6847, pp. 235–40, Jul. 1992.
- [58] M. Henderson, D. Wight, G. M. Raab, C. Abraham, a Parkes, S. Scott, and G. Hart, "Impact of a theoretically based sex education programme (SHARE) delivered by teachers on NHS registered conceptions and terminations: final results of cluster randomised trial.," *BMJ*, vol. 334, no. 7585, p. 133, 2007.
- [59] R. Steen, "Occupational Hazards , Public Health Risks," 2014.
- [60] S. E. Bennett and N. P. Assefi, "School-based teenage pregnancy prevention programs: a systematic review of randomized controlled trials.," *J. Adolesc. Health*, vol. 36, no. 1, pp. 72–81, Jan. 2005.
- [61] L. Blank, S. K. Baxter, N. Payne, L. R. Guillaume, and H. Squires, "Systematic review and narrative synthesis of the effectiveness of contraceptive service interventions for young people, delivered in health care settings," *Health Educ. Res.*, vol. 27, no. 6, pp. 1102–1119, 2012.
- [62] J. Burton, L. A. Darbes, and D. Operario, "Couples-focused behavioral interventions for prevention of HIV: systematic review of the state of evidence.," *AIDS Behav.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10, Feb. 2010.
- [63] A. L. C. G. Ferreira, A. Lemos, J. N. Figueiroa, and A. I. de Souza, "Effectiveness of contraceptive counselling of women following an abortion: a systematic review and meta-analysis.," *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, 2009.
- [64] H. B. Chin, T. A. Sipe, R. Elder, S. L. Mercer, S. K. Chattopadhyay, V. Jacob, H. R. Wethington, D. Kirby, D. B. Elliston, M. Griffith, S. O. Chuke, S. C. Briss, I. Ericksen, J. S. Galbraith, J. H. Herbst, R. L. Johnson, J. M. Kraft, S. M. Noar, L. M. Romero, and J. Santelli, "The effectiveness of group-based comprehensive risk-reduction and abstinence education interventions to prevent or reduce the risk of adolescent pregnancy, human immunodeficiency virus, and sexually transmitted infections: Two systematic reviews for the g," *Am. J. Prev. Med.*, vol. 42, no. 3, pp. 272–294, 2012.
- [65] N. Crepaz, C. M. Lyles, R. J. Wolitski, W. F. Passin, S. M. Rama, J. H. Herbst, D. W. Purcell, R. M. Malow, and R. Stall, "Do prevention interventions reduce HIV risk behaviours among people living with HIV? A meta-analytic review of controlled

- trials.," *AIDS*, vol. 20, no. 2, pp. 143–157, 2006.
- [66] V. . Fonner, J. Denison, K. Ce, O. K. Reilly, and M. Sweat, "Voluntary counseling and testing ( VCT ) for changing HIV- related risk behavior in developing countries," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 9, 2012.
- [67] J. H. Herbst, R. T. Sherba, N. Crepaz, J. B. Deluca, L. Zohrabyan, R. D. Stall, and C. M. Lyles, "A meta-analytic review of HIV behavioral interventions for reducing sexual risk behavior of men who have sex with men.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 39, no. 2, pp. 228–241, 2005.
- [68] J. H. Herbst, L. S. Kay, W. F. Passin, C. M. Lyles, N. Crepaz, and B. V. Marín, "A systematic review and meta-analysis of behavioral interventions to reduce HIV risk behaviors of hispanics in the United States and Puerto Rico," *AIDS Behav.*, vol. 11, no. 1, pp. 25–47, 2007.
- [69] B. T. Johnson, M. P. Carey, S. R. Chaudoir, and A. E. Reid, "Sexual risk reduction for persons living with HIV: research synthesis of randomized controlled trials, 1993 to 2004.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 41, no. 5, pp. 642–50, Apr. 2006.
- [70] W. D. Johnson, R. M. Diaz, W. D. Flanders, M. Goodman, a N. Hill, D. Holtgrave, R. Malow, and W. M. McClellan, "Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men1," *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, no. 3, p. CD001230–, 2008.
- [71] B. T. Johnson, L. A. J. Scott-Sheldon, N. D. Smoak, J. M. Lacroix, J. R. Anderson, and M. P. Carey, "Behavioral interventions for African Americans to reduce sexual risk of HIV: a meta-analysis of randomized controlled trials.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 51, no. 4, pp. 492–501, Aug. 2009.
- [72] B. T. Johnson, L. A. J. Scott-Sheldon, T. B. Huedo-Medina, and M. P. Carey, "Interventions to reduce sexual risk for human immunodeficiency virus in adolescents: a meta-analysis of trials, 1985-2008.," *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 165, no. 1, pp. 77–84, Jan. 2011.
- [73] C. E. Kennedy, V. a Fonner, K. R. O'Reilly, and M. D. Sweat, "A systematic review of income generation interventions, including microfinance and vocational skills training, for HIV prevention.," *AIDS Care*, vol. 00, no. 00, pp. 1–15, 2013.
- [74] D. B. Kirby, B. A. Laris, and L. A. Rolleri, "Sex and HIV education programs: their impact on sexual behaviors of young people throughout the world.," *J. Adolesc. Health*, vol. 40, no. 3, pp. 206–17, Mar. 2007.
- [75] D. Kirby, "The Impact of Programs to Increase Contraceptive Use Among Adult Women: A Review of Experimental and Quasi-Experimental Studies," *Perspect. Sex. Reprod. Health*, vol. 40, no. 1, pp. 34–41, Mar. 2008.
- [76] J. V Lazarus, H. Sihvonen-Riemenschneider, U. Laukamm-Josten, F. Wong, and J. Liljestrand, "Systematic review of interventions to prevent the spread of sexually transmitted infections, including HIV, among young people in Europe.," *Croat. Med. J.*, vol. 51, no. 1, pp. 74–84, 2010.
- [77] L. M. Lopez, J. E. Hiller, and D. a Grimes, "Postpartum education for contraception: a systematic review.," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 65, no. 5, pp. 325–331, 2010.
- [78] L. M. Lopez, E. E. Tolley, D. A. Grimes, M. Chen, and L. L. Stockton, "Theory-based interventions for contraception.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 8, p.

CD007249, Jan. 2013.

- [79] L. M. Lopez, C. Otterness, M. Chen, M. Steiner, and M. F. Gallo, "Behavioral interventions for improving condom use for dual protection," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 10, no. 10, p. CD010662, 2013.
- [80] M. Lopez Laureen, M. Chen, J. Steiner Markus, and F. Gallo Maria, "Behavioral interventions for improving dual-method contraceptive use," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. Volume], no. 1, 2014.
- [81] S. I. McCoy, R. a. Kangwende, and N. S. Padian, "Behavior change interventions to prevent HIV infection among women living in low and middle income countries: A systematic review," *AIDS Behav.*, vol. 14, no. 3, pp. 469–482, 2010.
- [82] N. Meader, R. Li, D. C. Des Jarlais, and S. Pilling, "Psychosocial interventions for reducing injection and sexual risk behaviour for preventing HIV in drug users.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD007192, 2010.
- [83] N. Meader, S. Semaan, M. Halton, H. Bhatti, M. Chan, A. Llewellyn, and D. C. Des Jarlais, "An international systematic review and meta-analysis of multisession psychosocial interventions compared with educational or minimal interventions on the HIV sex risk behaviors of people who use drugs," *AIDS Behav.*, vol. 17, no. 6, pp. 1963–1978, 2013.
- [84] K. Michielsen, M. F. Chersich, S. Luchters, P. De Koker, R. Van Rossem, and M. Temmerman, "Effectiveness of HIV prevention for youth in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials.," *AIDS*, vol. 24, no. 8, pp. 1193–1202, 2010.
- [85] P. D. Mullen, G. Ramírez, D. Strouse, L. V Hedges, and E. Sogolow, "Meta-analysis of the effects of behavioral HIV prevention interventions on the sexual risk behavior of sexually experienced adolescents in controlled studies in the United States.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 30 Suppl 1, pp. S94–S105, Jul. 2002.
- [86] V. Naranbhai, Q. Karim Abdool, and A. Meyer-Weitz, "Interventions to modify sexual risk behaviours for preventing HIV in homeless youth," *Cochrane Database Syst Rev.*, vol. (1): CD007, 2013.
- [87] M. S. Neumann, W. D. Johnson, S. Semaan, S. A. Flores, G. Peersman, L. V Hedges, and E. Sogolow, "Review and meta-analysis of HIV prevention intervention research for heterosexual adult populations in the United States.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 30, pp. S106–S117, 2002.
- [88] E. Ota, W. M. Wariki, R. Mori, N. Hori, and K. Shibuya, "Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among sex workers and their clients in high-income countries.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 12, p. CD006045, Jan. 2011.
- [89] A. Pandor, E. Kaltenthaler, A. Higgins, K. Lorimer, S. Smith, K. Wylie, and R. Wong, "Sexual health risk reduction interventions for people with severe mental illness: a systematic review," *BMC Public Health*, vol. 15, no. 1, 2015.
- [90] J. Picot, J. Shepherd, J. Kavanagh, K. Cooper, A. Harden, E. Barnett-Page, J. Jones, A. Clegg, D. Hartwell, and G. K. Frampton, "Behavioural interventions for the prevention of sexually transmitted infections in young people aged 13-19 years: A systematic review," *Health Educ. Res.*, vol. 27, no. 3, pp. 495–512, 2012.

- [91] L. A. Scott-Sheldon, R. Fielder, and M. P. Carey, "Sexual Risk Reduction Interventions for Patients Attending Sexually Transmitted Disease Clinics in the United States: A Meta-Analytic Review, 1986 to Early 2009," *Ann Behav Med*, vol. 40, no. 2, pp. 191–204, 2010.
- [92] R. Schnall, J. Travers, M. Rojas, and A. Carballo-Diéguez, "eHealth interventions for HIV prevention in high-risk men who have sex with men: a systematic review.," *J. Med. Internet Res.*, vol. 16, no. 5, p. e134, Jan. 2014.
- [93] J. P. Shepherd, G. K. Frampton, and P. Harris, "Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD001035, 2011.
- [94] M. V Tolli, "Effectiveness of peer education interventions for HIV prevention, adolescent pregnancy prevention and sexual health promotion for young people: a systematic review of European studies.," *Health Educ. Res.*, vol. 27, no. 5, pp. 904–13, Oct. 2012.
- [95] L. Townsend, C. Mathews, and Y. Zembe, "A Systematic Review of Behavioral Interventions to Prevent HIV Infection and Transmission among Heterosexual, Adult Men in Low-and Middle-Income Countries," *Prev. Sci.*, vol. 14, no. 1, pp. 88–105, 2013.
- [96] K. Underhill, D. Operario, and P. Montgomery, "Abstinence-only programs for HIV infection prevention in high-income countries.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD005421, Jan. 2007.
- [97] K. Underhill, P. Montgomery, and D. Operario, "Abstinence-plus programs for HIV infection prevention in high-income countries.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD007006, Jan. 2008.
- [98] W. M. V Wariki, E. Ota, R. Mori, A. Koyanagi, N. Hori, and K. Shibuya, "Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among sex workers and their clients in low- and middle-income countries," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, 2012.
- [99] M. Borenstein, L. Hedges, and H. Rothstein, "Meta-Analysis Fixed effect vs . random effects," *Test*, p. 162, 2007.
- [100] L. Darbes, N. Crepaz, C. Lyles, G. Kennedy, and G. Rutherford, "The efficacy of behavioral interventions in reducing HIV risk behaviors and incident sexually transmitted diseases in heterosexual African Americans.," *AIDS*, vol. 22, no. 10, pp. 1177–1194, 2008.
- [101] V. a Fonner, K. S. Armstrong, C. E. Kennedy, K. R. O'Reilly, and M. D. Sweat, "School based sex education and HIV prevention in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis.," *PLoS One*, vol. 9, no. 3, p. e89692, 2014.
- [102] K. D. Henny, N. Crepaz, C. M. Lyles, K. J. Marshall, L. W. Aupont, E. D. Jacobs, A. Liau, S. Rama, L. S. Kay, L. a. Willis, and M. R. Charania, "Efficacy of HIV/STI behavioral interventions for heterosexual african american men in the united states: A meta-analysis," *AIDS Behav.*, vol. 16, no. 5, pp. 1092–1114, 2012.



## **Artículo I**

Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ.  
Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia.  
Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD009244.  
doi: 10.1002/14651858.CD009244.pub2.

## Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia (Review)

Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 12

<http://www.thecochranelibrary.com>



---

Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia (Review)  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

## TABLE OF CONTENTS

HEADER . . . . .	1
ABSTRACT . . . . .	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY . . . . .	2
BACKGROUND . . . . .	2
OBJECTIVES . . . . .	3
METHODS . . . . .	3
RESULTS . . . . .	6
DISCUSSION . . . . .	9
Figure 1. . . . .	10
Figure 2. . . . .	11
AUTHORS' CONCLUSIONS . . . . .	11
ACKNOWLEDGEMENTS . . . . .	12
REFERENCES . . . . .	12
CHARACTERISTICS OF STUDIES . . . . .	14
DATA AND ANALYSES . . . . .	20
Analysis 1.1. Comparison 1 Topical imiquimod versus placebo, Outcome 1 AIN eradication. . . . .	20
Analysis 1.2. Comparison 1 Topical imiquimod versus placebo, Outcome 2 Development of invasive anal cancer. . . . .	21
Analysis 1.3. Comparison 1 Topical imiquimod versus placebo, Outcome 3 Downgrading from AIN-III or II two AIN-I. . . . .	21
Analysis 1.4. Comparison 1 Topical imiquimod versus placebo, Outcome 4 Recurrence. . . . .	22
APPENDICES . . . . .	22
HISTORY . . . . .	23
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS . . . . .	23
DECLARATIONS OF INTEREST . . . . .	24
SOURCES OF SUPPORT . . . . .	24
DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW . . . . .	24



[Intervention Review]

## Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia

Antonio Macaya<sup>1</sup>, Carlos Muñoz-Santos<sup>2</sup>, Albert Balaguer<sup>3</sup>, Maria Jesús Barberà<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Hospital Bellvitge, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Department of Dermatology and Venereology, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Hospital General de Catalunya., Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Unitat d'Infeccions de Transmissió Sexual, Institut Català de la Salut. Generalist de Catalunya., Barcelona, Spain

Contact address: Antonio Macaya, Department of Dermatology, Hospital Bellvitge, Feixa Llarga, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, 08907, Spain. [macaya@comb.es](mailto:macaya@comb.es). [tonimacaya@gmail.com](mailto:tonimacaya@gmail.com).

**Editorial group:** Cochrane Colorectal Cancer Group.

**Publication status and date:** New, published in Issue 12, 2012.

**Review content assessed as up-to-date:** 16 July 2012.

**Citation:** Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD009244. DOI: 10.1002/14651858.CD009244.pub2.

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

### ABSTRACT

#### Background

Anal canal intraepithelial neoplasia (AIN) is a pre-malignant condition of the anal canal transitional epithelium that is associated with human papillomavirus (HPV) infection. The incidence and prevalence of AIN and anal cancer are increasing rapidly in HIV-positive men who have sex with men (MSM). Other groups like HIV-negative MSM, immunosuppressed patients and people affected by other HPV diseases like genital warts and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) may also develop AIN. The condition is complicated by its multicentric and multifocal nature and high rates of relapse and morbidity. Targeted excisions using ablative treatments such as cauterization, infrared coagulation (IRC) and cryotherapy have been used as first-line therapeutic strategies, and there are many other options. There is no consensus about the optimal management of AIN.

#### Objectives

To evaluate the effects of therapeutic interventions for anal canal intraepithelial neoplasia (AIN).

#### Search methods

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2011, Issue 4), MEDLINE and EMBASE (to October 2011). We also searched registers of clinical trials, abstracts of scientific meetings and reference lists of included studies, and contacted experts in the field and manufacturers of any AIN and HPV-specific treatments.

#### Selection criteria

Randomized controlled trials (RCTs) that assessed any type of intervention for AIN.

#### Data collection and analysis

Two review authors independently abstracted data and assessed risk of bias. If it was possible, the data were synthesised in a meta-analysis.

#### Main results

We found only one RCT, which included 53 patients, that met our inclusion criteria. This trial reported data on imiquimod versus placebo. There was no statistically significant difference in the risk of disease cure but there was a trend for imiquimod to downgrade the AIN to a low-risk stage. The lack of statistical power of the trial may be due to the small number of patients in each group. The risk of bias was estimated as moderate.

Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia (Review)  
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

### Authors' conclusions

The included trial failed to demonstrate any statistically significant efficacy of imiquimod in the management of anal intraepithelial neoplasia (AIN). The absence of reliable evidence for any of the interventions used in AIN precludes any definitive guidance or recommendations for clinical practice. Prospective cohort studies and retrospective studies have not been included in this review as they are considered to provide lower quality evidence. Well designed RCTs are needed.

## PLAIN LANGUAGE SUMMARY

### Comparison of interventions for patients diagnosed with pre-cancerous changes of the anal canal (anal intraepithelial neoplasia)

Persistent infection with some types of human papillomavirus (HPV) can cause anal canal intraepithelial neoplasia (AIN), a condition which may become cancerous. HPV is transmitted via skin-to-skin contact. There are over 100 different types of HPV virus. At least 30 of these can be sexually transmitted. HPV transmission occurs easily among sexual partners. Despite this, spontaneous clearance of the infection is generally the rule.

In some cases, HPV may produce genital warts or even some anogenital pre-malignant or malignant lesions. The latter is especially the case when some HPV types (which are named 'high-risk' HPV, like HPV types 16, 18, 31 and 33) persist on anogenital mucosa or skin over long periods of time. Viral persistence is very common in an HIV-positive population, particularly in the anal mucosa of men who have sex with men. The incidence of AIN is reaching epidemic proportions in this population group. AIN is usually asymptomatic. People at risk need to be under prevention screening programs in order to identify and treat those pre-cancerous lesions.

To date there is no consensus on AIN management. The most used strategies are ablative treatments. Lesions in the anal canal are treated with cautery, infrared coagulation, laser or cryotherapy. Other available options include surgical excision, topical treatments (imiquimod, trichloroacetic acid, 5-fluorouracil), interferon and HPV vaccines. We identified many studies that examined all the interventions mentioned above. Only one trial with 53 patients was randomized and placebo-controlled and could be included in this review. The trial compared self-application of imiquimod cream in the anal canal with placebo. The analysis of the findings could not demonstrate a definitive superior effect of imiquimod compared with placebo in terms of cure. Some effectiveness could be observed in terms of improvement, with high-risk stages of AIN being reduced to low-risk stages.

We conclude that the available information on AIN treatment does not meet evidence-based medicine requirements. Future trials should be designed as randomized controlled trials, and should include data about HPV load and the types affecting the treated patients, recurrence rates, progression to anal cancer and quality of life of patients.

## BACKGROUND

### Description of the condition

Dysplasia in the transitional epithelium of the area located between the anal verge and the linea dentata is known as anal canal intraepithelial neoplasia (AIN) or as anal squamous intraepithelial lesions (ASILs). Those lesions are the most common pre-malignant lesions in the canal anal area. AIN and anal cancer are causally linked to persistent infection with human papillomaviruses (HPV). Persistent infection of high-risk types of HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 and 82) and expression of E6 and E7 proteins can induce several degrees of dysplasia in the squamous-columnar transitional zone of the anus.

Most HPV infections (up to 90%) are cleared within two years (Veldhuijzen 2010). Only a few persist in people within the general population, but in HIV-positive patients persistence is the rule. HIV seropositivity is the main risk factor for AIN and anal cancer. Other identified risk factors are the presence of multiple HPV genotypes, other HPV-related diseases (genital intraepithelial neoplasia or cancer), low CD4 count, cigarette smoking, anoreceptive intercourse, and immunosuppression following a solid organ transplant (Kreuter 2008b; Simpson 2011). Despite highly active antiretroviral therapy (HAART), the incidence of AIN and anal cancer is reaching epidemic proportions with 70 to 100 cases per 100,000 per year among HIV-positive men who have sex with men (MSM) (Meys 2010). AIN diagnosed in HIV-positive MSM

can reach prevalences of 21% to 59% (Kreuter 2008a). Persistent infections with high-risk HPV types, high recurrences rates after treatment and increased longevity of HIV patients may lead to further rises in anal cancer in the post-HAART era (Crum 2010). The incidence and prevalence are higher than they were for cervical dysplasia and cervix cancer among women before systematic cytology screening was introduced in western countries. Marked similarities in the biological and pathological profiles of cervical cancer and anal cancer suggest that anal cancer should be preventable in a similar way. Regular anal screening is recommended for MSM to detect and treat anal dysplasia as early as possible.

### Description of the intervention

The mainstay of AIN management is ablative treatment or targeted excision. Surgical excision of the whole transformation zone (as is done with the cervix conization procedure) is not usually considered as an option because it may lead to considerable morbidity (mainly anal stenosis and dyschezia). Ablative strategies are widely used, including laser, cryotherapy, infrared coagulation (IRC) and cautery. Several additional strategies have been developed such as topical application of 5-fluorouracil (5-FU), podophyllotoxin or trichloroacetic acid; photodynamic therapy; vaccination; and interferon.

All those interventions are associated with considerable recurrences rates (Chang 2002; Goldstone 2005, Kreuter 2010). Multifocal disease, immunosuppression but mainly HPV persistence have been suggested as possible causes of recurrences. Persistence of HPV has been documented in previously treated areas and in perilesional, healthy tissue.

### How the intervention might work

Interventions for AIN are aimed at destroying the affected cells, directly or by enhancing the body's immune response. The temporal relationship between the development of HPV infection, AIN and anal cancer has not been definitively proven. However, given the similarities between AIN and cervical intraepithelial neoplasia (CIN), the histologic similarities between the epithelium of the cervix and anus canal, and the role of HPV infection in these two diseases states, it is generally assumed that anal carcinoma evolves in a manner that is similar to cervical cancer, with worsening dysplasia progressing to invasive carcinoma. Eradication of dysplasia should lead to a decreased incidence of invasive cancer, a hypothesis confirmed in several observational studies on AIN patients. Scholefield et al, in a prospective study conducted between 1994 and 2003, observed 35 patients with high-grade AIN (AIN-III). Six patients were immunosuppressed and three of these patients (but none in the immunocompetent group) developed an invasive anal cancer (Scholefield 2005). In a larger series of 446 HIV-positive MSM, five patients with high-grade AIN who refused treatment

developed anal cancer within a median of 8.6 months (Kreuter 2010).

Reduction of HPV DNA load, HPV types or eventual eradication of the infection may also achieve AIN remission, but currently this possibility is not supported by any evidence. Some interventions seem to induce a HPV-specific immunity that may be associated with a decrease in DNA load and infecting HPV types, or even in eradication.

### Why it is important to do this review

AIN and anal cancer are growing problems in the community, mainly among MSM and HIV-infected individuals (Crum 2010). There is, however, a lack of data addressing the progression of AIN to anal cancer; likewise for the differences in treatment outcomes (for example on multifocal and monofocal AIN, high- and low-grade AIN, HPV DNA load and HPV types, persistence of virus in peri-lesional tissue, recurrences, etc).

There is no consensus nor clinical guidelines on the treatment of AIN that are supported by evidence-based literature. An evaluation of the current evidence on the effects of interventions in AIN is therefore very important, and is also important for the design of future trials.

## OBJECTIVES

To assess the effects of therapeutic interventions for anal canal intraepithelial neoplasia (AIN).

## METHODS

### Criteria for considering studies for this review

#### Types of studies

Randomized controlled trials of patients with AIN diagnosed by biopsy comparing topical, systemic, ablative, or surgical interventions to placebo or no treatment; and trials comparing various combinations of topical or systemic treatments to no treatment, placebo, or to other topical or systemic agents, ablative or surgical treatments. Inclusion was irrespective of publication year, publication status or language.



### Types of participants

Patients with a confirmed histological diagnosis of AIN. Patients with a histological diagnosis of anal carcinoma, peri-anal intraepithelial neoplasia, Paget's disease or Bowenoid papulosis were excluded.

### Types of interventions

Any medical (topically or systemically administered), physical or surgical strategy:

- i) electrocautery;
- ii) cryotherapy, liquid nitrogen;
- iii) infrared coagulation;
- iv) radiotherapy;
- v) surgical excision;
- vi) imiquimod;
- vii) photodynamic therapy;
- viii) interferon;
- ix) 5-fluorouracil;
- x) trichloroacetic acid;
- xi) HPV vaccination;
- xii) laser;
- xiii) any other intervention.

### Types of outcome measures

#### Primary outcomes

- AIN eradication defined by absence of histologic criteria after the intervention; the presence of a normal epithelium or scarring and the complete absence of dysplasia will be considered as the primary outcome
- Human papillomavirus (HPV) eradication at weeks four, 12 and 48 after intervention
- Development of invasive anal cancer

#### Secondary outcomes

- Downgrading from AIN-III or II to AIN-I stage or from a high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) to a low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
- Adverse events requiring withdrawal of treatment
- Quality of life
- Recurrence, duration of remission or percentage of people with treated lesions that recur within 12 or 36 months
- Any other adverse event according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 2009), which is a consensus language proposed by the National Cancer Institute (NCI)

### Search methods for identification of studies

Our search strategy was developed to identify any relevant trials in the following databases. We attempted to identify all relevant studies regardless of language or publication status (published, unpublished, in press and in progress).

#### Electronic searches

- Cochrane Colorectal Cancer Group (CCCG) Trials Register (up to October 2011). The register contains trials identified from MEDLINE and EMBASE and is included in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library*)
- MEDLINE (up to October 2011)
- EMBASE (up to October 2011)

The search strategies for MEDLINE and EMBASE are presented in [Appendix 1](#) and [Appendix 2](#).

#### Searching other resources

1. We searched for ongoing trials from the following sources:
  - WHO Trials Registry database: [www.who.int/trialsearch](http://www.who.int/trialsearch);
  - Meta-Register of Controlled Trials: [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com);
  - U.S. National Institutes of Health ongoing trials register: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);
  - Australian and New Zealand Clinical Trials Registry: [www.anzctr.org.au](http://www.anzctr.org.au);
  - AIDS Clinical Trials Information Service (ACTIS): <http://www.actis.org/>;
  - National Research Register: <http://www.nihr.ac.uk/Pages/NRRArchiveSearch.aspx>;
  - Medical Research Council Clinical Trials Directory: <http://www.ctu.mrc.ac.uk/>.

Date of the most recent search of the register for this review: 27 October 2011.

2. References from published studies.

Handsearches were carried out of the reference lists in proctology and dermatology textbooks and from relevant articles. We also handsearched the following journals: *British Journal of Surgery*, *Diseases of the Colon & Rectum*.

3. Unpublished literature.

We handsearched conference proceedings for relevant abstracts, initiated correspondence with authors and made contact with pharmaceutical companies to identify unpublished data, confidential reports and raw data of published trials.

The possible pharmaceutical companies identified were MEDA (manufacturer of imiquimod), 3M (which investigated the molecule), GSK-Stieffel (manufacturer of podophyllotoxin) and photodynamic therapy device manufacturers.

## Data collection and analysis

### Selection of studies

Two review authors independently checked all searches for eligibility. Titles and abstracts identified were checked. If it was clear that the study did not refer to an RCT on AIN, it was excluded. If it was unclear, then the full text of the study was obtained for independent assessment by two review authors (AM, MB). Authors decided which trials fitted the inclusion criteria. Disagreements were resolved by discussion between the review authors and, when necessary, by a third review author (AB). We listed the excluded studies and stated the reasons for exclusion in the [Characteristics of excluded studies](#) table. If additional information was necessary we tried to contact all the corresponding authors of the included studies and asked investigators for information about unpublished trials.

### Data extraction and management

Data were extracted by two review authors (AM, MB) using a data extraction form, as recommended in Chapter 7 of the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2008). Extracted information included data on the following.

- Author, year of publication and journal citation (including language).
- Country.
- Setting.
- Inclusion and exclusion criteria.
- Study design, methodology.
- Study population:
  - total number enrolled;
  - patient characteristics;
  - age;
  - co-morbidities;
  - previous treatment.
- AIN details:
  - unifocal or multifocal lesion;
  - grade;
  - size of lesion;
  - type of HPV.
- Details of dose and duration of any therapy used:
  - type of therapy;
  - dose (if appropriate);
  - duration (if appropriate).
- Risk of bias in study (see below).
- Duration of follow-up.
- Outcomes: AIN eradication, HPV clearance, progression to anal cancer, downgrading from AIN-III to AIN-I, recurrence, quality of life (QoL), adverse events.
  - For each outcome:

- outcome definition (with diagnostic criteria if relevant);
- unit of measurement (if relevant);
- for scales, upper and lower limits and whether high or low score is good;
- for each outcome of interest, sample size; missing participants;
- results, number of participants allocated to each intervention group.

Data on outcomes were extracted as follows. For dichotomous outcomes (for example adverse events, response to treatment, HPV infection), we extracted the number of patients in each treatment arm who experienced the outcome of interest and the number of patients assessed at the endpoint, in order to estimate a relative risk (RR). Where possible, all data extracted were relevant to an intention-to-treat (ITT) analysis in which participants were analysed in the groups to which they were assigned. The time points at which outcomes were collected and reported were noted.

Data were abstracted independently by two review authors (AB, CM) onto a data abstraction form specially designed for the review. Differences between review authors were resolved by discussion or by appeal to a third review author (AM), when necessary. One review author (AM) entered data into Review Manager (RevMan).

### Assessment of risk of bias in included studies

The risk of bias in the included RCTs was assessed using the Cochrane Collaboration's tool and the criteria specified in Chapter 8 of the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 (Higgins 2008). This included assessment of the following.

- Sequence generation: was the allocation sequence adequately generated? 'Yes' (computer generated random numbers, table of random numbers, coin-tossing or similar), 'No' (day of week, even or odd clinic record number, clinician judgment, participant preference, laboratory test result such as haemoglobin value, or similar), or 'Unclear' (insufficient information about the sequence generation process to permit judgment).
- Allocation concealment: was allocation adequately concealed? 'Yes' (central independent unit, sequentially numbered drug containers or sealed envelopes of identical appearance, or similar), 'No' (alternation or rotation, date of birth, non-opaque envelopes, open table of random numbers or similar), or 'Unclear' (randomisation stated but no information on method used available).
- Blinding (of participants, healthcare providers and outcome assessors): was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study? 'Yes' (identical placebo medication or similar), 'No' (tablets versus liquid or similar), or 'Unclear' (blinding stated but no information on method used available).
- Incomplete outcome data: were incomplete data dealt with adequately by the researchers? 'Yes' (no missing outcome data, missing outcome data balanced in numbers across intervention groups and reasons for dropouts and withdrawals described or similar),

'No' (reason for missing outcome data likely to be related to true outcome or similar), or 'Unclear' (number or reasons for dropouts and withdrawals not described).

• We recorded the proportion of participants whose outcomes were not reported at the end of the trial, and we noted if loss to follow-up was not reported. We coded a satisfactory level of losses to follow-up for each outcome as:

- 'Yes', if fewer than 10% of patients were lost to follow-up and reasons for losses to follow-up were similar in both treatment arms;
- 'No', if more than 10% of patients were lost to follow-up or reasons for losses to follow-up differed between treatment arms;
- 'Unclear', if loss to follow-up was not reported.

• Selective reporting of outcomes: are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting? 'Yes' (study protocol is available, published reports include all expected outcomes or similar), 'No' (not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported, one or more reported primary outcomes were not pre-specified, or similar), or 'Unclear' (insufficient information to permit judgement of 'adequate' or 'inadequate').

• Other possible sources of bias, such as stopping the study early or extreme baseline imbalance, were also explored.

The risk of bias tool was applied independently by two review authors (AB, CM) and differences were resolved by discussion or by appeal to a third review author (AM). Results are presented in both a risk of bias graph and a risk of bias summary. Results of meta-analyses were interpreted in light of the findings with respect to risk of bias.

#### Measures of treatment effect

We expressed the results as relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) for dichotomous outcomes.

#### Unit of analysis issues

The unit of analysis considered was individual patients.

#### Dealing with missing data

Where possible, we contacted the trial authors to request data on the study protocol and outcomes. For adverse effect outcomes, missing data were imputed using the 'rule of three' (Hanley 1983). The rule of three states that if 'none of n' patients showed the event, we can be 95% confident that the chance of this event is at most  $3/n$ .

#### Assessment of heterogeneity

Heterogeneity between trials could not be assessed since only one study was suitable for inclusion in the review.

#### Assessment of reporting biases

We contacted the authors of Fox 2010 to request data on their original protocol in order to better describe the allocation concealment and sequence generation.

#### Data synthesis

We only found one RCT suitable for inclusion in our review, so it was not possible to perform meta-analyses nor to assess heterogeneity between results of trials. We did not produce a funnel plot to assess the potential for small study effects.

#### Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

The subgroup analysis could not be undertaken since only one RCT was included.

#### Sensitivity analysis

An ITT analysis was conducted for dichotomous outcomes.

## RESULTS

#### Description of studies

See: [Characteristics of included studies](#); [Characteristics of excluded studies](#); [Characteristics of ongoing studies](#).

See: [Characteristics of included studies](#); [Characteristics of excluded studies](#); [Characteristics of ongoing studies](#).

One RCT was included in this review (Fox 2010). It was carried out in the United Kingdom. Participants were HIV-positive MSM.

#### Results of the search

After excluding duplicates, the search strategy identified 1109 unique references. The abstracts of these were read independently by two review authors. The articles which did not meet the inclusion criteria were excluded at this stage. Twenty-three articles were retrieved in full. The full text screening of these 23 references excluded 22 of them for the reasons described in the table [Characteristics of excluded studies](#). Only one completed RCT met our inclusion criteria, which is described in the table [Characteristics of included studies](#). Searches of the grey literature did not identify any additional trials.

We have found two ongoing randomised trials (see [Characteristics of ongoing studies](#)):

- NCT00622440 Clinical Trial (Clinicaltrials.gov) is a randomised, placebo-controlled, double-blinded study based in San Francisco, USA. It will assess the efficacy of a Chinese herbal



topical cream (arnebina indigo jade pearl). At the time of writing this review, no interim results were available and we await completion of the trial in November 2012.

- Netherlands Trial Register identifier [NTR1236](#) is a three-arm study (cautery versus imiquimod versus 5-fluorouracil) in HIV-positive patients.

## Included studies

### Design of studies

One RCT with a total of 53 participants was included in this review (Fox 2010). The objective of the study was to determine whether imiquimod was more effective than placebo for the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). The trial used a parallel group design with two arms (imiquimod group and placebo group). It was conducted in two hospitals in the United Kingdom and was a prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. A second phase followed with the use of open-label imiquimod. The results of that phase have not been analysed in this review because blinding and control with a placebo were no longer applied.

### Patient characteristics

HIV-positive MSM with histologically proven HSIL were randomised. Recruitment commenced in October 2002 and was terminated in April 2005. Initially the authors intended to recruit 120 patients, but the manufacturer of imiquimod (3M Health Care Ltd, Loughborough, UK) stopped providing the randomised study drug when 64 patients had consented. All HIV-positive MSM participants had been on HAART for at least three months prior to the study, had > 100 CD4 cells/µl and had not used imiquimod in the anal canal previously. Baseline demographics reported in the article included age, tobacco use, median duration of HSIL, median nadir CD4 cells count, mean time HIV-positive, time on HAART, presence of ongoing warts, use of a protease inhibitor and HIV RNA copies.

### Intervention

In the Fox 2010 trial 28 participants self-applied, no further than 2 cm into the anal canal, half a sachet of 1 g of imiquimod three times a week during a period of four months, and 25 participants self-applied half a sachet of a manufacturer-prepared placebo. Patients experiencing soreness were instructed not to continue to apply cream until symptom free, and where symptoms were marked the dosage was reduced. A diary to document treatment compliance and any side effect was given to patients. High-resolution anoscopy (HRA) and cytologic and histologic assessment were carried out eight weeks after the end of the treatment; and HRA and cytology again at 12 months.

## Outcomes

The trial reported as its main outcome 'improvement'. Improvement was defined as a combination of the patients who cleared AIN and patients who downgraded to LSIL: "by cytology 6 months following commencement, and sustained at one year of follow-up". While the diagnosis of AIN was made by biopsy, assessment of the results of the intervention was done by HRA and cytology. HRA with mapping of the lesions, cytology and biopsy were performed just prior to commencement and repeated eight weeks after the intervention. The authors referred the readers to a previous publication (Fox 2005) for the histological definition of AIN and the description of the methods used. They did not mention if biopsies at week eight were extracted from the area where the lesion had been at initial assessment. Two pathologists examined the slides. Where there was disagreement, the most abnormal finding was used. No definition of 'resolution' was found in the text. Progression to invasive cancer was documented. The study did not report QoL, HPV viral load or genotype. Participants were asked to report any adverse effect in a diary.

## Excluded studies

Twenty-two references were excluded after obtaining the full text (see 'Characteristics of excluded studies') for the following reasons. Anderson 2009 was a blinded RCT investigating the safety and immunogenicity of a HPV15 E6/E7 protein in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. Resolution of AIN was not an outcome of the study, but histologic data about AIN diagnosis and response to treatment were available in six patients in the full paper version. However, this information was not available in the placebo cohort so only a comparison between six patients in four active-treatment groups could be made. Anderson 2009 stated that "therefore, the study could not assess the effect on disease". Further information was not obtained from the study authors even after repeated requests. For instance, the authors mentioned that "only 2 participants with HPV-16 at baseline cleared the virus" and it would have been interesting to know their histologic data. Chang 2002 was a prospective, uncontrolled, unblinded study of surgical treatment of AIN. Four studies (Cranston 2008; Goldstone 2005; Goldstone 2011; Marks 2011) were uncontrolled, unblinded retrospective clinical studies treated with an infrared coagulator or electrocautery. One study (de Pokomandy 2011) was a prospective follow-up study to identify risk factors for high-grade AIN. Fiander 2006 was a non-randomized phase II trial in women with vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. Jay 2009 and Richel 2010 were open-label, non-randomized prospective studies on 5-fluorouracil; Klencke 2002 was an open-label, non-randomised unblinded study of the efficacy of encapsulated plasmid DNA; Kreuter 2008a was a prospective follow-up study with imiquimod in 19 patients, but only three of them had anal canal AIN; Palefsky 2006 was an unblinded, open-label phase I/II study with a HspE7. Palefsky 2011 was an RCT studying

prevention of AIN, and patients affected by AIN were excluded; Pelletier 2004 was a prospective, randomized, double-blind and vehicle-controlled study assessing the capacity of imiquimod to eradicate latent HPV infection in HIV-infected patients, patients with condylomata or AIN were excluded; Sanclemente 2007 was an open-label study on HPV viral load in HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts or anal intraepithelial neoplasia, but patients with AIN were excluded. Singh 2009 was a retrospective study of trichloroacetic acid on AIN; Smyth 2004 an uncontrolled, non-randomized study; and Stier 2008 was a prospective, multicentre, open-label pilot study. Snyder 2011 was a retrospective study of only 11 patients treated with 5-fluorouracil. Van der Snoek 2009 and Webber 2004 were before-after, uncontrolled, non-randomized trials assessing the effects of photodynamic therapy in AIN. Wieland 2006 was a prospective, non-randomized, open-label pilot study of 28 HIV-positive MSM, only five of them had AIN.

#### Risk of bias in included studies

The included study was randomized, placebo-controlled, prospective, and double-blinded. We considered its risk of bias to be moderate.

#### Allocation

For sequence generation, the authors stated that “the randomizations sequence was only known to 3M Health Care”, without any other details. We considered it ‘unclear’. Allocation concealment was also unclear as the authors only stated that “patients were allocated the next randomizations number in the study”.

#### Blinding

The study was double-blinded.

#### Incomplete outcome data

Reasons for withdrawal from the study were documented, but not the allocation of each participant lost to follow-up. An ITT analysis was done.

#### Selective reporting

We had no access to the protocol of the included trial. Published reports included all expected outcomes.

#### Other potential sources of bias

Baseline characteristics were different between the active and the placebo groups. The aim of the study was well defined.

We have also considered in our assessment that the study was terminated earlier than previously designed due to “inability to obtain further supplies of randomised study drug after 64 patients had consented”.

## Effects of interventions

### Topical imiquimod versus placebo

We found only one trial (Fox 2010), which included 53 patients, that met our inclusion criteria. This trial reported data on imiquimod versus placebo.

#### AIN eradication

(See Analysis 1.1)

There was no statistically significant difference in terms of AIN eradication. Although AIN resolved in 4/28 patients in the imiquimod group and 1/25 in the placebo group, the RR was 3.57 (95% CI 0.43 to 29.87).

#### HPV eradication

This outcome was not studied in Fox 2010.

#### Progression to anal invasive cancer

(See Analysis 1.2)

There was no statistically significant difference in development of anal carcinoma (RR 0.30, 95% CI 0.01 to 7.02). Only one patient in the placebo group developed an anal squamous carcinoma.

#### Downgrading from AIN-III or II to AIN-I stage, or from HSIL to LSIL

(See Analysis 1.3)

Eight participants in the active group downgraded to LSIL, while none did so in the placebo group. This was close to being a statistically significant difference (RR 15.24, 95% CI 0.92 to 251.29).

#### Adverse events

There was no description of adverse events. One patient abandoned the study because of side effects, but his allocated group was not given.



## Recurrence

(See Analysis 1.4)

All four patients in the active group and one in the placebo group in which AIN eradication had been histologically proven were disease-free after 12 months of follow-up. In the placebo group, resolution of AIN persisted after 37 months of follow-up. In the active group, the follow-up period ranged from 20 to 42 months, with a median of 33 months. Analysis was not applicable with these data.

## Quality of life, as measured by a validated scale

Not assessed in Fox 2010.

## DISCUSSION

### Summary of main results

The near absolute absence of RCTs supports the view that there is no evidence on standard therapy for AIN. Only imiquimod has been subjected to a placebo-controlled RCT with a small group of patients affected by high-grade AIN (Fox 2010). When cure or downgrading were considered alone, this included trial could not demonstrate superiority of imiquimod to placebo. However, a combination of both outcomes (not pre-defined in our review) achieved statistical significance. The authors of the trial state that “imiquimod was significantly associated with a positive outcome, combining those who cleared and those who downgraded,  $\chi^2 = 8.78$  applying Yates’ correction with one degree of freedom,  $P = 0.003$ ”. We decided to use relative risk (RR) instead of odds ratio (OR) because RR is easier to interpret for clinicians. One of the outcomes would have been statistically significant using OR, but both OR and RR show very wide confidence intervals. This high uncertainty leads us to a more conservative interpretation of the statistical analysis (Katz 2006).

### Overall completeness and applicability of evidence

Overall, the quality of the evidence was low (GRADE Working Group). The single identified RCT failed to demonstrate whether imiquimod is superior to placebo for cure of AIN, but showed a trend to statistical significance for downgrading of high-grade AIN. An analysis combining both outcomes showed positive results, which makes it reasonable to undertake new, larger studies on imiquimod.

### Quality of the evidence

We reviewed one RCT that evaluated imiquimod for the treatment of AIN (Fox 2010). The trial included 53 patients with the disease. Risk of bias may be considered moderate as the trial was randomized, double-blinded, placebo-controlled, and the period of follow-up was long (median > 34 months). However, 17.18% (11/64) of the patients were not included in the analyses for different reasons. One patient developed an anal squamous carcinoma and three of five patients in the placebo arm were lost to follow-up after commencing the therapy. Allocation of the remaining seven participants who were lost to follow-up was not reported, so it is not possible to know if the reasons for withdrawal between the two arms of the study were similar. Neither is it possible to know the allocation of the patient who dropped out of the trial because of adverse events.

Sequence generation may have been well done but a description of the method used cannot be found in the text. Requests to the authors for further information have not been answered. Similarly with allocation concealment, “the next randomizations number sequence” was given to participants, it is not clear if the investigators could predict the allocation with the method used.

Finally, the premature termination of the study for extrinsic reasons is a well-known source of bias.

Our judgement on the quality of the evidence of the included study is summarized in Figure 1 and Figure 2.

**Figure 1. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.**

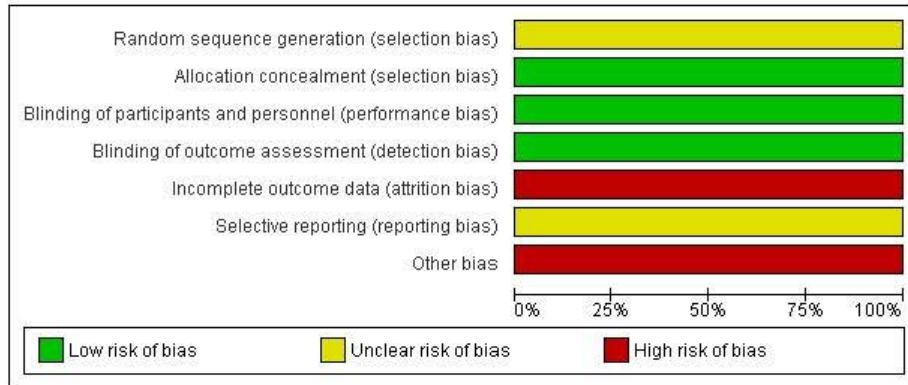
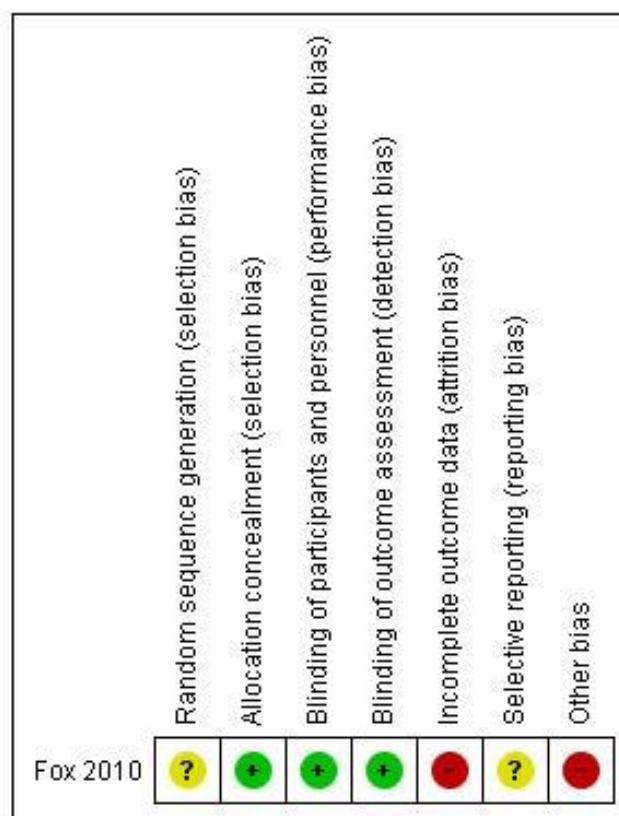


Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.



#### Potential biases in the review process

Despite our efforts to locate relevant studies, it is possible that not all completed studies have been included in this review and that some unpublished trials were not found. In some instances, authors failed to respond to additional requests for information. Our prespecified criterion of excluding open-label studies where placebo was used possibly meant that some studies were excluded.

#### Agreements and disagreements with other studies or reviews

A review of the use of imiquimod for anogenital intraepithelial neoplasia (Mafko 2010) and a review of diagnosis and management of AIN and anal cancer (Simpson 2011) are available. Mafko

2010 collected results from some of the studies we have excluded and added three case reports, but none of these studied AIN. Simpson 2011 did not collect any case reports or series on the treatment of AIN.

## AUTHORS' CONCLUSIONS

#### Implications for practice

There is a lack of evidence about the efficacy of available interventions for AIN. Efficacy, safety, optimal dosage and duration of treatment of imiquimod for the treatment of AIN are yet to be

fully established. From the single trial analysis, imiquimod has not been proven to be superior to placebo in terms of AIN eradication. However, the available data seem to indicate that larger studies could find a statistically significant benefit.

The lack of prospective follow-up studies assessing the spontaneous evolution of the distinct stages of HPV infection (from simple presence of the virus to anal cancer) makes it even more difficult to evaluate the sparse data that are available.

### Implications for research

When possible, well designed controlled, double-blind randomised trials of sufficient power and duration are required to determine the efficacy of interventions in patients with AIN. Obviously some of the interventions may not be suitable for studies that are completely blinded (for example surgical interventions).

Research should also focus on different subgroups of patients since the prognosis and response to treatment is very different between HIV-positive and HIV-negative people.

The main outcome of future trials should be AIN resolution, defined by biopsy made after the intervention. As AIN is a histologic entity, it seems reasonable to determine its cure by biopsy and not by indirect data such as macroscopic or cytologic findings, which have lower sensitivity and specificity.

Other outcome measures should include improvement or downgrading of high-risk to low-risk stages, recurrence rates and disease-free intervals, progression to high-grade or invasive disease, HPV persistence, adverse events and effects on QoL. Sample size should be large enough to permit statistical analysis without a combination of different outcomes. Future trials should assess HPV types and the load before and after treatment. In terms of imiquimod trials, optimal dosage should be evaluated with dose ranging trials to assess its efficacy and safety. Multicentric trials comparing surgical management to medical interventions, therapeutic HPV vaccination or combinations of these treatments should be undertaken. It is very important to compare the cost of these interventions to the cost of general vaccination of males with HPV vaccines.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to acknowledge: Marta Roqué from the Iberoamerican Cochrane Center (Barcelona) and Urbà González for their help in writing the protocol and the review; María Angeles Mora and Rosa Amill for the bibliographical support.

Furthermore, Janet Wale from the Cochrane Consumer Network, for a thorough language revision and copy editing.

### REFERENCES

#### References to studies included in this review

##### Fox 2010 *{published data only}*

Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS* 2010;24:2331–5.

#### References to studies excluded from this review

##### Anderson 2009 *{published data only (unpublished sought but not used)}*

Anderson JS, Hoy J, Hillman R, Barnden M, Eu B, McKenzie A, Gittleson C. A randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to determine the safety, tolerability, and immunogenicity of an HPV-16 therapeutic vaccine in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009;52(3):371–81.

##### Chang 2002 *{published data only}*

Chang GJ, Berry MJ, Jay N, Palefsky J, Welton ML. Surgical Treatment of High-Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions: A Prospective Study. *Diseases of the Colon and Rectum* 2002;45(4):453–8.

##### Cranston 2008 *{published data only}*

Cranston RD, Hirschowitz SL, Cortina G, Moc AA. A retrospective clinical study of the treatment of high-grade anal dysplasia by infrared coagulation in a population of HIV-positive men who have sex with men. *International Journal of STD & AIDS* 2008;19(2):118–20.

##### de Pokomandy 2011 *{published data only}*

de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trotter H, Vezina S, Cote P, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(9):1174–81.

##### Fiander 2006 *{published data only (unpublished sought but not used)}*

Fiander AN, Tristram AJ, Davidson EJ, Tomlinson AE, Man S, Baldwin PJ, et al. Prime-boost vaccination strategy in women with high-grade, noncervical anogenital intraepithelial neoplasia: clinical results from a multicenter phase II trial. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006;16(3):1075–81.

##### Goldstone 2005 *{published data only}*

Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Diseases of the Colon and Rectum* 2005;48:1042–54.

- Goldstone 2011** *{published data only}*  
Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, Goldstone SE. Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men. *Diseases of the Colon and Rectum* 2011;54(2):1284–92.
- Jay 2009** *{published data only}*  
Jay N, Berry JM, Darragh T, Palefsky J. Treatment of diffuse high grade anal intraepithelial neoplasia with 5%-fluorouracil cream. 25th International Papillomavirus Conference Malmo Sweden 2009; Vol. Poster 19.16.
- Klencke 2002** *{published data only (unpublished sought but not used)}*  
Klencke B, Matijevic M, Urban RG, Lathey JL, Hedley ML, Berry M, et al. Encapsulated plasmid DNA treatment for human papillomavirus 16-associated anal dysplasia: A phase I study of ZYC101. *Clinical Cancer Research* 2002;8:1028–37.
- Kreuter 2008a** *{published data only}*  
Kreuter A, Pothoff A, Brockmeyer NH, Gambichler R, Stückler M, Altmeyer P, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *Journal of Investigative Dermatology* 2008;128:2078–83.
- Marks 2011** *{published data only}*  
Marks DS, Goldstone SE. Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2011;59(3):259–65.
- Palefsky 2006** *{published data only}*  
Palefsky JM, Berry JM, Jay N, Krogstad M, Da Costa M, Darragh TM, Lee JY. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS* 2006;20:1151–5.
- Palefsky 2011** *{published data only}*  
Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *The New England Journal of Medicine* 2011;365(17):1576–85.
- Pelletier 2004** *{published data only}*  
Pelletier F, Drobacheff-Thiebaut C, Aubin F, Venier AG, Mouglin C, Laurent R. Effects of imiquimod on latent human papillomavirus anal infection in HIV-infected patients [Effets de l'imiquimod sur l'infection périanale latente à papillomavirus humain chez des malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine]. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2004;131:947–51.
- Richel 2010** *{published data only}*  
Richel O, Wieland U. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *British Journal of Dermatology* 2010;163:1301–7.
- Sanclemente 2007** *{published data only}*  
Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, Rady PL, Zuleta J-J, Correa L-A, et al. Human papillomavirus viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2007;21:1054–60.
- Singh 2009** *{published data only}*  
Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009;52(4):474–9.
- Smyth 2004** *{published data only}*  
Smyth LJ, Van Poelgeest MI, Davidson EJ, Kwappenberg KM, Burt D, Sehr P, et al. Immunological responses in women with human papillomavirus type 16 (HPV-16)-associated anogenital intraepithelial neoplasia induced by heterologous prime-boost HPV-16 oncogene vaccination. *Clinical Cancer Research* 2004;10:2954–61.
- Snyder 2011** *{published data only}*  
Snyder SM, Siekas L, Aboulafla DM. Initial experience with topical fluorouracil for treatment of HIV-associated anal intraepithelial neoplasia. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care* 2011;10(2):83–8.
- Stier 2008** *{published data only}*  
Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, Krown SE, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2008;47(1):56–61.
- Van der Snoek 2009** *{published data only}*  
Van der Snoek EM, Amlink A, van der Ende ME, den Hollander JC, den Hollander JG, Kroon FB, et al. Photodynamic therapy with topical metatetrahydroxychlorin (Fosgel) is ineffective for the treatment of anal intraepithelial neoplasia, grade III. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009;52(1):141–3.
- Webber 2004** *{published data only}*  
Webber J, Fromm D. Photodynamic therapy for carcinoma in situ of the anus. *Archives of Surgery* 2004;139:259–61.
- Wieland 2006** *{published data only}*  
Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn S, Hochdorfer B, Stucker M, Swoboda J, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Archives of Dermatology* 2006;142:1438–44.

## References to ongoing studies

- NCT00622440** *{unpublished data only}*  
Phase II Study for Treatment of Anal HSIL Through Use of a Chinese Herbal Topical Cream. Ongoing study March 2008.
- NTRI236** *{unpublished data only}*  
Treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive patients, a triple-arm randomized clinical trial. Ongoing study 1–mrt–2008.

## Additional references

- Crum 2010**  
Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS* 2010;24:535–43.
- CTCAE 2009**  
National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). <http://ctep.cancer.gov> 2009.
- Fox 2005**  
Fox PA, Sest JE, Stebbing J, Francis N, Barton SE, Strauss S, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *Sexually Transmitted Infections* 2005;81:142–6.
- Hanley 1983**  
Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing is wrong, is everything alright?. *JAMA* 1983;259:1743–5.
- Higgins 2008**  
Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0.0. The Cochrane Collaboration February 2008.
- Katz 2006**  
Katz KA. The (relative) risks of using odds ratios. *Archives of Dermatology* 2006;142(6):761–4.
- Kreuter 2008b**  
Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. Penile intraepithelial neoplasia is frequent in HIV-positive men with anal dysplasia. *The Journal of Investigative Dermatology* 2008;128:2316–24.
- Kreuter 2010**  
Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stückler M, et al. German Competence Network HIV/AIDS. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *British Journal of Dermatology* 2010;162:1269–77.
- Mahto 2010**  
Mahto M, Nathan M, O'Mahony C. More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *International Journal of STD & AIDS* 2010;21:8–16.
- Meys 2010**  
Meys R, Gotch FM, Bunker CB. Human papillomavirus in the era of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune-reconstitution-associated disease?. *British Journal of Dermatology* 2010;162:6–11.
- Scholefield 2005**  
Scholefield JH, Castle MT, Watson NE. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *The British Journal of Surgery* 2005;92:1133–6.
- Simpson 2011**  
Simpson JAD, Scholefield JH. Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *BMJ* 2011;343:d6818.
- Veldhuijzen 2010**  
Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, Meijer CJ, van de Wijert JH. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infectious Diseases* 2010;10(12):862–74.
- \* Indicates the major publication for the study

## CHARACTERISTICS OF STUDIES

### Characteristics of included studies [ordered by study ID]

Fox 2010

Methods	RCT with 64 HIV-positive patients (53 completed the study: 28 imiquimod arm and 25 patients in placebo arm) recruited in two anoscopy clinics. Initially planned recruitment of 120 patients, but after 64 patients had consented the manufacturer of imiquimod didn't supply more randomised study drug
Participants	Age: intervention group median 41.8, range 35.2-48.4); placebo group 42.3 years, range 34.9-49.7). Smoker: intervention group smokers n=13 and non-smokers n=15. HAART for a minimum of 3 months prior to recruitment, >100 CD4 cells/ml or higher. No history of previous imiquimod use. Median CD4 cells count at enrolment (cells/µl): intervention group: 329 (258-514); placebo group: 389 (262-441). Median nadir CD4 cells counts (cells/µl): intervention group: 88 (60-182); placebo group: 98 (44-169). Median duration of HSIL (months): intervention group: 2.5 (2.0- 7.5); placebo group: 3 (2-14)
Interventions	- imiquimod versus placebo. Self-application three times a week by inserting a finger no further than 2 cm into the canal anal and not using more than half a sachet. - treatment three times a week for 4 months.
Outcomes	- Response to treatment at 8 weeks after the end of treatment (HRA and cytology) and 12 months of follow-up. - Compliance to treatment. - Local side effects. - Recurrences at one year of follow-up.
Notes	Partial and non-responders were all offered 4 months of open-label treatment with imiquimod and ongoing 6-monthly surveillance. All participants were offered ongoing 6-monthly HRA and cytology

#### *Risk of bias*

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not reported. "The randomization sequence was only known to 3M Health Care"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	"Matching packs of imiquimod and placebo were supplied by 3M Health Care Ltd, Loughborough, UK. On recruitment, patients were allocated the next randomization number in the study"

Fox 2010 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	“The study was not unblinded until all patients had completed the randomized stage”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Outcomes were assessed by people who were not aware of the patient’s treatment allocation
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	11/64 of participants is a 17.18%, a significant drop out rate. Description of reason for withdrawal of the patients who did not complete the study was partial (allocation of all drop outs is not reported)
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Insufficient information to permit judgement.
Other bias	High risk	Study terminated earlier than previously designed due to “inability to obtain further supplies of randomized study drug after 64 patients had consented”. Knowledge of a second phase with use of open-label imiquimod may have influenced participants to withdrawal

**Characteristics of excluded studies [ordered by study ID]**

Study	Reason for exclusion
Anderson 2009	Randomized, blinded, controlled trial investigating the safety and immunogenicity of a HPV15 E6/E7 protein in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. AIN was not an outcome of the study, but histologic data about AIN diagnosis and response to treatment were available in 6 patients in the full paper version. However, this information was not in the placebo cohort, so only comparisons between 6 patients in 4 active-treatment groups could have been made. Anderson et al explicitly state that “therefore, the study could not assess the effect on disease”. Repeated requests for more information from the study authors’ was not obtained. For instance, authors mention that “only 2 participants with HPV-16 at baseline cleared the virus”. It would have been interesting to know their histologic data
Chang 2002	Prospective, uncontrolled, unblinded study of surgical treatment of AIN
Cranston 2008	Uncontrolled, unblinded retrospective clinical study.
de Pokomandy 2011	Prospective, follow-up study which goal was to identify risk factors for high-grade AIN. Effects of HAART on AIN are assessed, but without control or randomization



(Continued)

Fiander 2006	Non-randomized, uncontrolled trial. A report of the clinical findings from a previous open-label study of the immunogenicity of an heterologous prime-boost papillomavirus oncogene vaccination (three dose of HPV-16 L2E6E7 fusion protein followed by a single dose of live recombinant vaccinia HPV-16/18 E6/E7) in 29 women with high-grade "anogenital intraepithelial neoplasia". 27 of them had vulval intraepithelial neoplasia and 2 of them vaginal intraepithelial neoplasia
Goldstone 2005	Uncontrolled, unblinded retrospective clinical study.
Goldstone 2011	Uncontrolled, unblinded retrospective clinical study.
Jay 2009	Open-label, non-randomized, prospective study with 5-fluorouracil
Klencke 2002	Open-label, not randomised, unblinded study of the efficacy of encapsulated plasmid DNA in AIN
Kreuter 2008a	Prospective, uncontrolled, follow-up study with imiquimod in 19 patients. Only three of them had anal canal AIN
Marks 2011	Uncontrolled, unblinded retrospective clinical study.
Palefsky 2006	Unblinded, open-label phase I/II study with an HspE7.
Palefsky 2011	RCT studying prevention of AIN, and patients affected by AIN were excluded
Pelletier 2004	Prospective, randomized, double-blind and vehicle controlled study assessing the capacity of imiquimod to eradicate latent HPV infection in HIV-infected patients. Patients with condyloma or AIN were excluded
Richel 2010	Open-label, non-randomized, prospective study with 5-fluorouracil
Sanclemente 2007	Open-label study on HPV viral load in HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts or anal intraepithelial neoplasia, but patients with AIN were excluded
Singh 2009	Retrospective study of trichloroacetic acid on AIN.
Smyth 2004	Uncontrolled, non-randomized study.
Snyder 2011	Retrospective study of 11 patients treated with 5-fluorouracil
Stier 2008	Prospective, multicentric, open-label study.
Van der Snoek 2009	Before-after, uncontrolled, non-randomized trial assessing the effects of photodynamic therapy in AIN
Webber 2004	Before-after, uncontrolled, non-randomized trial assessing the effects of photodynamic therapy in AIN
Wieland 2006	Prospective, non-randomized, open-label pilot study of 28 HIV-positive MSM. Only 5 of them had anal canal AIN

**Characteristics of ongoing studies** [ordered by study ID]

NCT00622440

Trial name or title	Phase II Study for Treatment of Anal HSIL Through Use of a Chinese Herbal Topical Cream
Methods	Double-blinded, randomized, controlled trial.
Participants	<p>70 patients.</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anal HSIL confirmed by biopsy no more than 30 days prior to entry</li> <li>• Anal HSIL deemed not amenable to therapy or participant declines routine ablative therapy</li> <li>• HIV positive</li> <li>• Stable HIV treatment regimen for at least 8 weeks prior to entry</li> <li>• At least 18 years of age</li> <li>• Women of childbearing potential must use contraception</li> <li>• Platelet count above 70,000/mm<sup>3</sup> within 30 days prior to entry</li> <li>• ANC greater or equal to 1000/mm<sup>3</sup> within 30 days prior to entry</li> <li>• Creatinine less than or equal to 1.5 times ULN within 30 days prior to entry</li> <li>• AST and ALT less than or equal to 3 times ULN within 30 days prior to entry</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior history of invasive anal, cervical, vaginal, or vulvar cancer</li> <li>• Pregnancy or lactation and breast-feeding</li> <li>• Must not participate in a conception process including sperm donation</li> <li>• Medical or psychiatric illness that precludes ability to give informed consent or is likely to interfere with ability to comply with protocol</li> <li>• Known allergy to any topical cream components</li> <li>• Patients with lesions clinically suspicious per HRA examiner for early progression (less than one year) to anal cancer</li> </ul>
Interventions	<p>Drug: AIJP (Arnebia Indigo Jade Pearl). Participants will administer their own treatment using 1/4 teaspoon of the cream twice daily for 48 weeks</p> <p>Placebo: twice daily for 48 weeks.</p>
Outcomes	<p>Primary outcome measures: Pathologic response (progression, no change, or regression) of anal HSIL to treatment with the topical cream versus treatment with placebo. Clinical assessment at screen, week 24, week 48, and follow up at week 60.</p> <p>Secondary outcome measures: To evaluate treatment adherence and drop-out rates, and obtain effect size for Phase 3 trial. Time frame: week 24, week 48, and week 60.</p>
Starting date	March 2008
Contact information	Fred Fishman, BS (415) 353-7443; <a href="mailto:Fred.Fishman@ucsf.edu">Fred.Fishman@ucsf.edu</a>
Notes	

## NTRI236

Trial name or title	Treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive patients, a triple-arm randomized clinical trial
Methods	Randomized, not-blinded.
Participants	150 patients >18 years of age, HIV-positive, MSM or woman. Exclusion criteria: history of anal carcinoma, chronic bowel disease, life expectancy <12 months, pregnancy or lactation, active i.v. drug user
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cauterisation, maximum 5 times in 16 weeks</li> <li>- Imiquimod cream, 1 sachet 3 times a week</li> <li>- 5-Fluorouracil cream, 1 g, twice a week</li> </ul>
Outcomes	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histological resolution of AIN</li> <li>- Relapse rate of AIN 24, 48 and 72 weeks after treatment</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Side effects of treatment</li> <li>- Qaly's, derived from the EQ-5D questionnaire, questionnaire sexual functioning: FSFI and IIEF</li> <li>- Costs of local treatment of precancerous lesions to prevent severe anal neoplasia</li> <li>- HPV types and HPV load before and after treatment</li> <li>- Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes involved in the recognition of pathogens and the inflammatory response</li> <li>- Presence of sexual transmitted co-infections</li> </ul>
Starting date	1-mrt-2008
Contact information	Prof Dr JM Prins. j.m.prins@amc.uva.nl. +31 (0)20 5664380
Notes	

## DATA AND ANALYSES

### Comparison 1. Topical imiquimod versus placebo

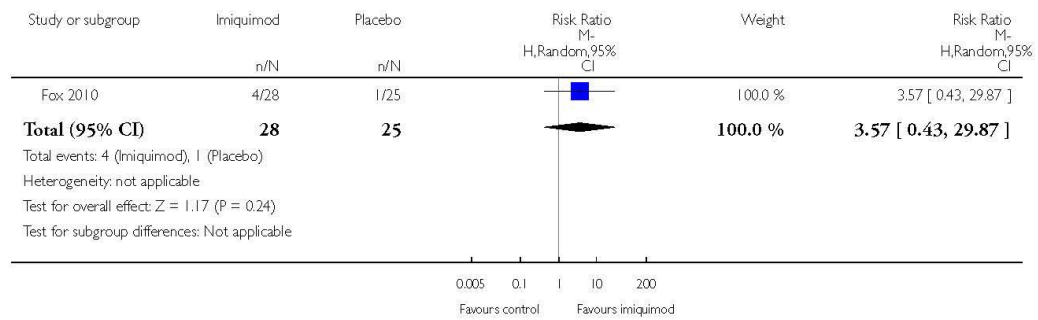
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 AIN eradication	1	53	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.57 [0.43, 29.87]
2 Development of invasive anal cancer	1	53	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.30 [0.01, 7.02]
3 Downgrading from AIN-III or II to two AIN-I	1	53	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	15.24 [0.92, 251.29]
4 Recurrence	1	5	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]

#### Analysis 1.1. Comparison 1 Topical imiquimod versus placebo, Outcome 1 AIN eradication.

Review: Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia

Comparison: 1 Topical imiquimod versus placebo

Outcome: 1 AIN eradication

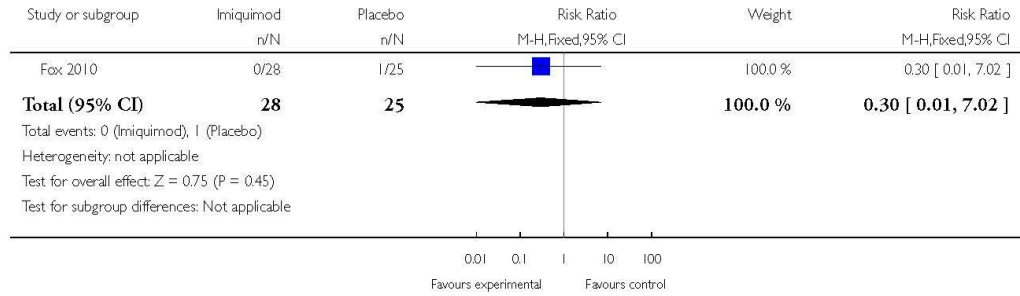


**Analysis 1.2. Comparison 1 Topical imiquimod versus placebo, Outcome 2 Development of invasive anal cancer.**

Review: Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia

Comparison: 1 Topical imiquimod versus placebo

Outcome: 2 Development of invasive anal cancer

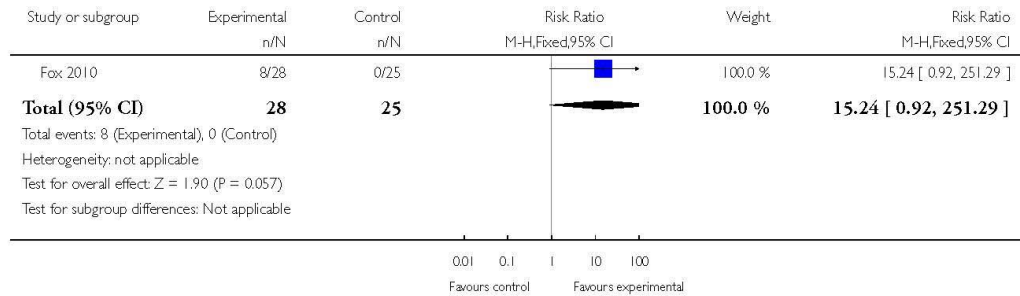


**Analysis 1.3. Comparison 1 Topical imiquimod versus placebo, Outcome 3 Dowgrading from AIN-III or II two AIN-I.**

Review: Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia

Comparison: 1 Topical imiquimod versus placebo

Outcome: 3 Dowgrading from AIN-III or II two AIN-I



### Analysis 1.4. Comparison 1 Topical imiquimod versus placebo, Outcome 4 Recurrence.

Review: Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia

Comparison: 1 Topical imiquimod versus placebo

Outcome: 4 Recurrence

Study or subgroup	Experimental n/N	Control n/N	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI
Fox 2010	0/4	0/1		0.0 [ 0.0, 0.0 ]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>4</b>	<b>1</b>		<b>0.0 [ 0.0, 0.0 ]</b>
Total events: 0 (Experimental), 0 (Control)				
Heterogeneity: not applicable				
Test for overall effect: $Z = 0.0$ ( $P < 0.00001$ )				
Test for subgroup differences: Not applicable				

## APPENDICES

### Appendix I. MEDLINE search strategy

Search strategy for MEDLINE (PubMed):

a) Search strategy to locate RCTs search terms 1-36, as given in the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions 5.0.2 (September 2009), appendix 5b.2 and 5c.2.

1. randomised controlled trial.pt.
2. controlled clinical trial.pt.
3. randomized.ab.
4. placebo.ab.
5. clinical trial.sh.
6. randomly.ab.
7. trial.ti.
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9. humans.sh.
10. 8 and 9

b) Search strategy to locate AIN search terms in MeSH.

11. MeSH descriptor Anal Neoplasms explode all trees.
12. (intraepithelial or dysplasia or in situ).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
13. 11 OR 12.
14. 10 AND 13.

c) Search strategy to locate AIN interventions:

15. Cryosurgery

16. Cryotherapy.
17. Curettage.
18. 5-fluorouracil.
19. Aminolevulinic acid.
20. Photodynamic therapy.
21. Interferon.
22. Imiquimod
23. Aldara
24. Trichloroacetic acid
25. Liquid nitrogen
26. Metvix
27. Electrocautery
28. Infrared coagulation
29. Vaccination.
30. Gardasil.
31. Silgard.
32. Cervarix.
33. Laser.
34. OR/ 15-33.
34. 14 AND 34.

## Appendix 2. EMBASE search strategy

Strategy for EMBASE.

1. randomised controlled trial/
2. randomizations/
3. controlled study/
4. multicenter study/
5. phase 3 clinical trial/
6. phase 4 clinical trial/
7. double blind procedure/
8. single blind procedure/
9. ((singl\* or doubl\* or trebl\* or tripl\*) adj (blind\* or mask\*)).ti,ab.
10. (random\* or cross\* over\* or factorial\* or placebo\* or volunteer\*).ti,ab.
11. 6 or 3 or 7 or 9 or 2 or 8 or 4 or 1 or 10 or 5
12. "human\*".ti,ab.
13. (animal\* or nonhuman\*).ti,ab.
14. 13 and 12
15. 13 not 14
16. 11 not 15

## HISTORY

Protocol first published: Issue 7, 2011

Review first published: Issue 12, 2012

## CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

Link with editorial base and co-ordinate contributions from co-authors (AM).

Searching for trials (includes developing a search strategy, obtaining papers, contacting authors, investigators and drug companies) (AM, MB).

Selecting which trials to include and extracting data from trials (AM, MB, AB).

Enter data into RevMan (AM).

Carry out analysis (AM, AB).

Interpret data (AM, AB).

Draft final review (contribution from all).

## DECLARATIONS OF INTEREST

None known

## SOURCES OF SUPPORT

### Internal sources

- Universitat Internacional de Catalunya, Spain.

Technical support

### External sources

- Centro Cochrane Ibero-latinoamericano, Spain.

Technical support

## DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

The most important difference was the addition of a secondary outcome. We considered that it would be very important to assess whether the different interventions achieved not only complete eradication of AIN but amelioration in terms of downgrading from a high-risk AIN stage (III) to a low-risk stage (AIN-I). This outcome gives useful information about efficacy of the interventions. As it is not as useful as eradication of the disease, we considered it should be a secondary outcome.

Some studies use combinations of outcomes to achieve statistical significance of the efficacy of an intervention. This is the case with Fox 2010, which combined cure with downgrading, assessing an outcome named "improvement". We commented on this issue in the discussion section of our review and we decided to not include 'improvement' as a pre-defined outcome since combinations of outcomes may be a source of bias.

We also changed the period of time for evaluating recurrence. We had previously pre-defined a period of 48 weeks, but considerations made by the review authors and some experts on AIN about the high recurrence rate of the disease made us think it would be better to consider recurrence at 12 and 36 months.





## Artículo II

Macaya A, Ferreres JR, Campoy A.

Intervenciones conductuales en prevención de infecciones de transmisión sexual y embarazo no deseado.

Actas Dermosifiliográficas 2015 (aceptado para publicación y en prensa)



**ACTAS**  
Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



**ORIGINAL**

**Intervenciones conductuales para infecciones de transmisión sexual y embarazo no deseado: revisión de revisiones sistemáticas**

**A. Macaya Pascual<sup>a,b,\*</sup>, J.R. Ferreres Riera<sup>b</sup> y A. Campoy Sánchez<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España*  
<sup>b</sup> *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España*

Recibido el 7 de junio de 2015; aceptado el 30 de octubre de 2015

## **Resumen**

**Introducción:** En los últimos decenios se han desarrollado muchos programas de educación sexual en todo el mundo. Los datos epidemiológicos no indican una mejoría en las tasas de infecciones de transmisión sexual y embarazo no deseado.

**Objetivos:** Sintetizar la evidencia de las revisiones sistemáticas de mayor calidad sobre la eficacia de las intervenciones conductuales para la prevención de infecciones de transmisión sexual y embarazo no deseado.

**Métodos:** Se diseñó una "revisión de revisiones" seleccionando revisiones sistemáticas que cumplieren unos criterios de calidad mínimos (en función del diseño de los estudios que incluyen). Se compararon los resultados obtenidos al evaluar los efectos de las intervenciones mediante criterios objetivos (datos biológicos) con los obtenidos al evaluarlos mediante criterios subjetivos (autoinforme), así como en función de si se trataba o no de una revisión Cochrane.

**Resultados:** Se identificaron 55 revisiones sistemáticas. En el 72.5% no se observó efecto global de las intervenciones en la conducta sexual de los participantes, evaluada mediante variables objetivas. Cuando se evaluaban las intervenciones mediante resultados subjetivos, no se detectó efecto global en el 48.1% de las revisiones. El 86.6% de las revisiones Cochrane no observaron efecto al usar variables objetivas, y el 70.5% no lo detectaron mediante variables subjetivas.

Conclusión: No hay evidencia de que las intervenciones conductuales modifiquen las tasas de infección de transmisión sexual (incluyendo VIH) ni de embarazo no deseado, sobre todo cuando se evalúan mediante resultados biológicos objetivos.

Es importante reevaluar las estrategias de prevención primaria en infecciones de transmisión sexual y embarazo no deseado.

**Palabras clave**

Conducta, HIV, embarazo no deseado, infección de transmisión sexual

**Abstract**

**Introduction:** In recent decades, thousands of sex education programs have been developed worldwide. Epidemiological data do not indicate an improvement in rates of unwanted pregnancies and sexually transmitted infections.

**Objectives:** To summarise the evidence from higher quality systematic reviews on the efficacy of interventions in sexual behaviour for the prevention of sexually transmitted infections and unwanted pregnancies.

**Methods:** An overview of reviews was designed by selecting systematic reviews that met minimum quality criteria (depending on the design of the studies included). The outcomes obtained to assess the effects of interventions by objective criteria (biological data) were compared with those obtained when evaluated by subjective criteria (self-report). Furthermore, the results were compared depending on whether they had been obtained or not from a Cochrane review.

**Results:** We identified 55 systematic reviews. In 72.5% of them, no overall effect of interventions was observed in the sexual behavior of participants, assessed by objective outcomes. When interventions were assessed using subjective results, no overall effect was detected in 48.1% of the reviews. In 86.6% of the Cochrane reviews no effect could be found by objective outcomes, and in 70.5% of them using subjective outcomes.

**Conclusion:** There is no evidence that behavioural interventions modify the undesirable rates of sexually transmitted infections (including HIV) and unwanted pregnancies, especially when results are evaluated through biological outcomes.

It is important to re-evaluate primary prevention strategies in unintended pregnancies and sexually transmitted infections.

**Key words**

Behaviour, HIV, pregnancy, unplanned, sexually transmitted infection.

## **Introducción**

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) y el embarazo no deseado (END) son problemas muy importantes directamente relacionados con la conducta sexual.

Según la OMS, el número anual de casos incidentes de ITS se ha incrementado un 40% entre 1995 y 2012.(1)

Los datos epidemiológicos y los estudios observacionales apuntan a que la situación respecto al END tampoco está mejorando. En 2006, en Estados Unidos, se estimó que el 49% de todos los embarazos fueron no deseados, llegando al 80% en el grupo de mujeres de 19 o menos años.(2) (3) En un estudio observacional a lo largo de 20 años en el mismo país, se constató que la proporción global de END no ha disminuido.(4)

Llama la atención que este empeoramiento epidemiológico se acompañe de una implementación cada vez más extendida de medidas de prevención primaria, sobre todo intervenciones conductuales (IC).

Por otro lado, el coste de estos programas, sólo en países de baja-media renta per cápita, y sólo en prevención de HIV, se estima que supondrá un gasto de 23000 millones de dólares durante 2015.(5)

Ante estos hechos, algunas autoridades sanitarias recomiendan métodos anticonceptivos de larga duración como los dispositivos intrauterinos para evitar el END,(6) lo cual sugiere que asumen que la "educación sexual" ni ha tenido ni tendrá los resultados esperados. Lo mismo sucede con las ITS: cada vez más instituciones recomiendan medidas preventivas "biomédicas" (antibióticos y/o antivirales por vía oral pre-exposición), cosa que denota que no creen que las IC sean eficaces por sí solas.(7)

La MBE debe ayudar a evaluar la evidencia disponible acerca de la verdadera eficacia de estas estrategias, facilitando la toma de decisiones,(8) y teniendo en cuenta problemas específicos de los estudios sobre intervenciones conductuales en ITS/END:

- Por su naturaleza, no existe el doble ciego.
- El uso mayoritario de variables subjetivas para evaluar el efecto de una IC es una fuente conocida de sesgos. El 16% de los participantes en un estudio que habían afirmado haber tenido relaciones sexuales, al ser re-interrogados a los 6 meses dijeron que nunca las habían tenido.(9) Por este motivo, se insiste cada vez más en incorporar biomarcadores (test de ITS o embarazo, marcadores de plasma seminal -PSA o marcadores de espermatozoides como el cromosoma Y) para evaluar el efecto de estas IC.(10)
- Algunos estudios muestran contradicciones irracionales: son frecuentes los resultados como los descritos por Lu et al.,(11) en que los grupos que reciben una intervención incrementan significativamente el uso del preservativo, los conocimientos sobre HIV y se reduce el número de parejas, pero sorprendentemente la incidencia y prevalencia de HIV y sífilis no se reduce o incluso aumenta.

Estas dificultades tienen enormes consecuencias sociales y económicas. Una revisión de revisiones (*overview*) proporciona un resumen clínicamente significativo y coherente de la totalidad de la información disponible, y puede ser de gran ayuda a médicos, políticos, educadores y pacientes.

### **Objetivo**

Objetivo primario: realizar una revisión de las RS que estudian el efecto de las IC en la prevención de ITS y de END.

Objetivos secundarios: evaluar las diferencias de eficacia de las IC en función de si utilizan variables objetivas o subjetivas y evaluar las diferencias entre revisiones Cochrane y No Cochrane.

### **Métodos**



Criterios de inclusión. RS y metaanálisis que: 1) evaluaran estudios sobre intervenciones en conducta sexual para la prevención de END y/o ITS; 2) incluyesen más de un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA); 3) más de dos tercios de los estudios incluidos fueran controlados; 4) comunicasen resultados biológicos o/y conductuales; 5) publicados a partir del año 2000 en una revista revisada por expertos; 6) estrategia de búsqueda adecuada (DARE(12)).

Los criterios 1 y 2 introducen un criterio de calidad mínima de las RS incluidas sin excluir un amplio número de revisiones publicadas en los últimos años. De todas formas, secundariamente se analizaron sólo los resultados de algunas RS ya incluidas en un primer momento, que cumplían los criterios de calidad de la Colaboración Cochrane (generalmente sólo incluyen ECA, no admite ensayos no controlados y su desarrollo es monitorizado por la propia organización). En este segundo análisis no se tuvieron en cuenta, pues, las RS que no cumplían los criterios de la Colaboración Cochrane, pues se estima que presentan una probabilidad doble de obtener un resultado favorable a la intervención.(13)

Tipos de intervenciones. Se consideró cualquier IC cuyo objetivo sea modificar una conducta (asesoramiento o *counseling*, programas para mejorar conocimientos sobre embarazo, ITS, promoción del uso del preservativo y/o anticonceptivos, abstinencia, retraso del inicio de relaciones sexuales, reducción del número de parejas...). No se incluyeron estudios que evaluaban conocimientos, actitudes, intenciones, adherencia al tratamiento a VIH o IC sobre conductas de riesgo no relacionadas con la actividad sexual (por ejemplo, consumo de drogas por vía parenteral). Tampoco se incluyeron estudios que implementaban anticonceptivos inyectables, o la circuncisión, por no estar directamente relacionados con la influencia de una intervención en el comportamiento sexual. Tampoco se incluyeron revisiones que evaluaran intervenciones en violencia

doméstica, que estuvieran realizadas exclusivamente a través de ordenador, o que promoviesen el lucro económico de los participantes.

#### Tipos de resultados.

- Resultados objetivos: aquellos basados en datos biológicos, como marcadores de exposición a semen, pruebas complementarias positivas para ITS. Un primer borrador de esta revisión sólo incluía test positivos de embarazo para la determinación de END. Sin embargo, casi todas las RS utilizan tasas de nacimiento, aborto y autoinforme del END, por lo que incluimos aquí estos datos subjetivos.
- Resultados subjetivos: cualquier cambio en el comportamiento sexual comunicado por los participantes y/o el investigador (p.ej. uso del preservativo en distintos intervalos de tiempo, número de parejas o síntomas de ITS), excluyendo aspectos que no sean propiamente un acto o una conducta.

#### Método de búsqueda de revisiones

En abril de 2015 dos autores (AM, AC) llevaron a cabo una búsqueda no limitada por idioma, introduciendo una serie de términos (ver material suplementario) en bases de datos EMBASE, Medline, Cochrane Library, Pubmed, Psycinfo, y Google Scholar. Se hizo una búsqueda de *Grey Literature* (SIGLE) y búsqueda manual de referencias.

#### Recopilación y análisis de datos

Dos autores (AM y AC) buscaron de forma independiente las RS elegibles. Se utilizó una plantilla para extracción de datos: tipo y número de participantes, intervención recibida, AMSTAR, si se trataba de una revisión Cochrane (o usaba su metodología), comparaciones y resultados, análisis por subgrupos. Un autor (AM) introdujo los datos y

un segundo (AC) los verificó. Toda incerteza fue resuelta en equipo con un tercer autor (JF).

#### Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones incluidas

Se utilizó el índice AMSTAR (*assessing the methodological quality of systematic reviews*) para evaluar la calidad de cada RS incluida.

La calidad de la evidencia de los ensayos incluidos se evaluó a través de GRADE.

Se evaluó si las RS examinaban la heterogeneidad entre resultados de distintos estudios ( $\text{Chi}^2 < 0.1$  o  $I^2$  50% heterogeneidad media,  $> 75\%$  alta heterogeneidad). Se examinó si los metaanálisis incluían una evaluación de un posible sesgo de publicación (p.ej. *funnel plot* o gráfico en embudo).

#### Síntesis de los datos

La heterogeneidad de las intervenciones, tipos de participantes, tiempo de seguimiento, la indisponibilidad de algunos datos, el tipo de resultados y el solapamiento de estudios no hacen posible un metaanálisis, por lo que se realizó un análisis descriptivo/narrativo.

Dicho análisis examina los resultados de las RS incluidas buscando una síntesis de máxima claridad y simplicidad en aras de facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica o en política sanitaria. Para ello se clasificaron las RS en función de la calidad de la evidencia de efecto real de una intervención en la reducción de ITS y END.

Se procedió a un análisis cualitativo en función de los siguientes parámetros:

1. Análisis de las revisiones en función de los resultados objetivos o biológicos (preferentemente de cada estudio incluido en la RS).
2. Análisis de las revisiones en función de los resultados subjetivos (*self-report* o autoinforme: uso de preservativo en la última relación sexual, en otros períodos

de tiempo; síntomas de ITS; número de parejas, edad de la relación sexual) de cada estudio incluido.

En cada caso se sustrajeron el número de estudios que apoyaban cada resultado. Si la RS metaanalizaba los datos, se registró la variable estadística resultante (*odds ratio*, riesgo relativo, *d* de Cohen) y, si se daban, las cifras absolutas en que se basaba el cálculo y la medida de heterogeneidad ( $\text{Chi}^2$ ,  $I^2$ ,  $Q$ ).

Junto a los resultados de los parámetros 1 (resultado objetivo) y 2 (resultado subjetivo) se sintetizaba el resultado global de cada RS en las siguientes categorías:

- "Efecto" si el metaanálisis o en su defecto la mayoría de estudios o de resultados incluidos por la RS encontraba efecto estadísticamente significativo de la IC.
- "No efecto" si el metaanálisis o en su defecto la mayoría de estudios o de tipos de resultados incluidos por la RS NO encontraba efecto de la IC.(14)
- "Indeterminado" cuando había resultados positivos y negativos en proporción parecida (incluyendo metaanálisis de sólo algunos resultados).

## **Resultados**

En el material suplementario se muestra el diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica realizada (PRISMA) y los estudios excluidos. De los 9765 títulos identificados inicialmente, el proceso acabó con la inclusión de 55 RS.

### Descripción de las RS incluidas

Se trata de RS que evalúan intervenciones basadas en múltiples estrategias, distintos grupos de edad y ubicación geográfica. Aglutinan población heterogénea (hombres que tienen sexo con hombres u HSH, participantes VIH+, prostitutas, camioneros,

estudiantes, clientes de prostitutas, jóvenes sin techo, jóvenes presidiarios, ancianos en geriátricos, personas de países de alta renta per cápita, de países de baja renta, enfermos psiquiátricos...). Muchos ensayos clínicos han sido incluidos en distintas RS.

#### Calidad de los estudios incluidos

La calidad metodológica global de las RS es alta, pero en cambio la calidad de los estudios que incluían las RS es moderada (material suplementario).

Casi todas las RS estudiadas documentaban la calidad científica de los estudios incluidos, comentan posibles conflictos de interés y el riesgo de sesgo de publicación. El criterio que se refería al tipo de estudio susceptible de inclusión es el más variable: muchas RS aceptan ensayos clínicos no aleatorizados, estudios pre-post intervención, series transversales, ensayos observacionales, o no dejan claro el número de cada uno de ellos, cosa que afecta a los resultados. El número de RS que incluye ensayos no aleatorizados ha aumentado los últimos años. A menudo se presentan tablas con descripciones amplias de los estudios incluidos, pero no de los resultados concretos. Las RS que metaanalizan los datos suelen hallar niveles de heterogeneidad elevados. Ninguna RS utilizó exclusivamente variables objetivas para estudiar cambios en el comportamiento sexual. Todas las revisiones incluidas mencionan el riesgo de sesgo que conlleva el autoinforme sobre el resultado de una intervención conductual.

#### **Efectos de las intervenciones**

No es posible un análisis cuantitativo, pues las intervenciones, los tiempos de medición de los efectos y las poblaciones estudiadas en cada RS no son homogéneas. Muchos estudios han sido incluidos en varias de las RS incluidas. Los resultados concretos de las IC incluidas en cada RS se presentan en la tabla 1 (los resultados estadísticos se hallan en el material suplementario). Como síntesis, podemos decir que el 72.5% (29 de

40) de las revisiones que evaluaban tasas objetivas embarazo o/y de ITS, no observan un efecto global en los grupos que reciben una intervención conductual respecto a los grupos control. En 2 el efecto era indeterminado y en 9 (22.5%) se aprecia algún efecto, generalmente marginal.

En cuanto a los resultados subjetivos (uso de condón, número de parejas, edad de inicio de relaciones sexuales), en 26 de las 54 revisiones (48.1%) no hay evidencia global clara de que las intervenciones conductuales modifiquen la conducta sexual. En 13 (24%) los resultados fueron indeterminados, y en 16 (29.6%) sí se encontró evidencia de que la intervención conductual tenía efecto.

La ausencia de efecto es más acusada entre jóvenes y adolescentes, que es el grupo poblacional que estudian más RS. Sólo una RS que emplea variables objetivas detecta efecto de las IC(15), por 11 RS que no lo detectan.(16) (17) (18) (19) (20) (21) (22), (23) (23) (24), (25) (26). Por lo que respecta a las RS que utilizan resultados subjetivos, 9/14 no hallan efecto de las IC,(16) (17) (20) (27) (28) (23) (29) (24) (26), por 3 que sí (30) (21) (31) y 2 en que el efecto es indeterminado.(22) (25)

La magnitud del efecto producido por la minoría de revisiones que sí detectan cambios conductuales es baja. En 6 de las 9 RS que sí detectan algún efecto en los resultados objetivos, el efecto se halla cercano al límite estadísticamente significativo y/o no se da en todos los resultados.(32) (33) (34) (35) (36) (37)

La magnitud del efecto que se aprecia en una minoría de RS sobre las variables subjetivas también es baja (ver todos los resultados en el material suplementario).

Johnson W(38) comunica un riesgo relativo (RR) de 0.73 (IC95%= 0.63-0.85) en el grupo que recibe la IC, lo que supone una reducción en la media de relaciones anales desprotegidas de 10.1 a 7.4 en un período de 6 meses, y una reducción media del número de parejas de 1.2 a 0.9.

Moreno et al.(39) hallan efecto estadísticamente significativo en sólo uno de los 16 análisis que lleva a cabo: un incremento del uso del condón en la última relación sexual con cualquier tipo de pareja (RR=1.20; IC95%= 1.03-1.40). El resultado estadístico se debe a que tras la IC comunicaron uso de condón 255 de 961 participantes, en comparación con los 207 que comunicaron dicho uso entre los 937 participantes del grupo control.

En la RS de Ward et al,(40) 1163 de 2761 participantes utilizan el condón después de recibir la IC, por 966 de 2700 participantes en el grupo control. Esto supone un RR=1.17 (IC95%= 1.10-1.25), pero las intervenciones no modifican la conducta sexual (además auto-informada) del 57% de participantes.

Oringanje et al.(23) no obtienen evidencia de mejora en END ni ITS tras metaanálisis de 41 ECA que suman 95622 adolescentes participantes. Sí aprecian cierto retraso en el inicio de la actividad sexual (RR= 0.86; IC95%= 0.77-0.96): en el grupo intervención 308 adolescentes de 844 participantes inician la actividad sexual tras la IC, mientras que en el grupo control hay 331 de 702. En dos tercios de los participantes no ha cambiado la conducta sexual (según autoinforme), y por otro lado los embarazos y las infecciones venéreas han sido las mismas.

Hay discordancias llamativas entre resultados objetivos y subjetivos. Hay 16 RS que detectan evidencia de que determinadas IC son eficaces cuando el efecto se evalúa mediante variables subjetivas (ver Tabla 1). Pero en 10 de éstas 16 RS no se logra detectar un efecto de las mismas intervenciones utilizando variables objetivas, cosa que se puede deber al sesgo que conlleva el autoinforme.

La tendencia a la ausencia de evidencia de efecto es más acusada cuanto mayor es la calidad de los estudios incluidos. En 13 de 15 revisiones Cochrane (o que usan su método) no se encuentra evidencia de efecto en variables objetivas (86.6%) y en 12 de

17 en variables subjetivas (70.5%; en el resto 3 muestran resultados inciertos y 2 positivos) (Tabla 2).

La mayor tendencia a encontrar evidencia de efecto en RS de peor calidad se mantiene al evaluar los resultados en función de distintos subgrupos poblacionales que reciben las IC.

- Jóvenes, adolescentes y estudiantes. Ninguna revisión Cochrane o que emplee su metodología detecta evidencia de efecto de las IC en este grupo.(23) (24) (25) (28)
- Afroamericanos. La RS de mayor calidad (metodología Cochrane, sólo incluye ECA con menor heterogeneidad), da resultados claramente negativos.(41) Las otras dos RS, que incluyen estudios no aleatorizados (uno en mujeres y otro en participantes heterosexuales en general), sí encuentran efecto de las IC.(34) (35)
- Pacientes atendidos en unidades de ITS. Una RS que sólo incluye ECA(40) no encuentra efectos estadísticamente significativos de forma global. La publicada por Scott-Sheldon et al.(42) incluye ensayos no controlados y sí encuentra efectos en resultados objetivos y subjetivos.
- Drogadictos. Meader et al. han publicado una RS que utiliza metodología Cochrane(43), cuyos resultados indican ausencia de efecto de las IC en las conductas de riesgo de ITS/HIV. El mismo autor ha publicado otra RS(44) que incluye estudios cuasiexperimentales y sí encuentra cierta evidencia de efecto.

#### Calidad de la evidencia

Nuestros resultados se deben interpretar con cautela. La calidad metodológica de las RS incluidas es alta, pero la de los estudios que éstas incluyen es baja-moderada.



Alguna RS obtiene resultados diferentes sólo después de metaanalizar los resultados de algunos de los estudios incluidos. La agrupación de datos entre distintos estudios es susceptible de excluir estudios con resultados divergentes a los incluidos.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión

La metodología de búsqueda, extracción y síntesis de datos y la evaluación metodológica que hemos empleado debería reducir el riesgo de sesgo de nuestra revisión, pero se puede haber obviado alguna RS.

La forma escogida para presentar los datos de cada RS permite sintetizar los resultados y realizar comparaciones. Se representan casi todos los resultados de cada estudio que incluye cada RS y evita el sesgo que a veces conlleva leer sólo los resultados de un metaanálisis (que generalmente agrupa resultados sólo de algunos de los estudios incluidos en la RS).

El que una IC no muestre un efecto estadísticamente significativo no implica que sea inefectiva (el tamaño de la muestra, por ejemplo, puede ser insuficiente). Sin embargo, nuestro interés es fundamentalmente buscar la utilidad clínica y la facilitación de decisiones. Una corrección metodológica podría hacer alcanzar niveles significativos al efecto de algunas IC.

En algunas RS el grupo control no es la ausencia de intervención, sino un tipo determinado de IC. Si el grupo control hubiera sido la ausencia de cualquier medida conductual, los efectos de la IC podrían haber sido estadísticamente superiores al grupo control.

El método escogido para sintetizar el resultado de cada RS podría haber sido diseñado de otra forma. Pero insistimos que la prioridad de la MBE es la claridad de la evidencia y la utilidad práctica de la información. El objetivo no es la cuantificación exacta de un efecto, sino encontrar "evidencia" en el sentido que indica el lema de la Colaboración

Cochrane: *trusted evidence, informed decisions, better health*. En este sentido, creemos que otros métodos para sintetizar la información de cada RS hubieran llevado a conclusiones parecidas.

#### Concordancias con otros estudios

Higa et al.(45) realizó una revisión para identificar las razones por las que hay tan pocas intervenciones en conducta sexual en homosexuales basadas en la evidencia. Afirman que no hay evidencia de mejoría en resultados biológicos (ITS, HIV), y que estas intervenciones pueden ser insuficientes para lograr una reducción real de las infecciones por HIV.

Las conclusiones de otras metarevisiones son muy parecidas: no hay efectos sustanciales en resultados objetivos. En cuanto a resultados subjetivos, algunos autores afirman que las IC "tienen potencial" para modificar la conducta sexual, pero los resultados son mixtos o marginalmente significativos.(46) (7) (47) (48)

Coincidimos con Johnson B et al.(49) en que la calidad metodológica de las RS publicadas es alta, pero se observa que en los últimos años se incluyen muchos estudios cuasiexperimentales e incluso estudios no controlados. Encuentran que los "consumidores de metaanálisis" no comparan los estudios incluidos y que el impacto real de las revisiones sistemáticas publicadas a partir de 2009 (número de consultas en *Google Scholar*) ha ido disminuyendo drásticamente.

#### **Discusión**

Hemos podido observar que el 72.5% de las RS publicadas desde el año 2000 con un mínimo de calidad no hallan evidencia global de que las intervenciones conductuales modifiquen el comportamiento sexual, cuando emplean indicadores objetivos como

serologías o pruebas de embarazo. Si nos ceñimos a las revisiones Cochrane, el porcentaje asciende al 86.6% de las RS.

Si se estudia el efecto mediante autoinforme, el 48.1% de todas las RS incluidas y el 70.5% de las revisiones Cochrane no encuentran evidencia de superioridad de las intervenciones respecto al grupo control.

Si consideramos sólo las revisiones que sí encuentran evidencia de un efecto estadísticamente significativo, obtenemos unos resultados muy lejanos a una los deseables para obtener una prevención eficaz. La Colaboración Cochrane urge a seleccionar intervenciones "que tengan valor para ayudar a tomar una decisión sobre si usar o no una intervención concreta".(50) Un efecto discretamente superior al del grupo control, que sólo se da en la minoría de estudios, y que en cifras absolutas se aprecia en general en un tercio de los participantes no parece una estrategia óptima para la prevención de ITS/END.

Estos datos son coherentes con las cifras epidemiológicas reales, que en muchos países no muestran avances en la incidencia de ITS y END, a pesar de la alta implementación de distintos métodos de educación sexual en escuelas y otros ámbitos.

Hemos observado grandes discrepancias en función del método con que se mide el efecto de la IC. En 10 de las 16 RS que sí encuentran evidencia de que una intervención afecta a la conducta sexual, se obtienen resultados opuestos al observar los resultados en variables biológicas. Es decir: por un lado, los participantes que reciben esas intervenciones afirman que usan el preservativo o que tienen menos parejas que los participantes del grupo control. Pero, por otro lado, en el grupo intervención la tasa real de ITS y/o embarazo no es más baja, cosa que parece demostrar que la conducta sexual no se ha modificado y que los autoinformes no son fiables.

El autoinforme es una fuente de sesgo, atribuible a muchas causas: agradabilidad social, olvido, influencia del pago a los participantes, de la provisión gratuita de preservativos, del consumo de sustancias psicoactivas,(31) o de la pertenencia a grupos sociales desprotegidos, con motivos para responder positivamente a las preguntas de los investigadores (*homeless*, presidiarios, prostitutas, alumnos).(51) Por estos u otros motivos, los resultados pueden ser muy incongruentes con los que se obtienen con variables biológicas objetivas.

Un ejemplo elocuente de la situación que describimos es la IC de Ross et al.,(52) que tiene mucho peso en varias de las RS que hemos incluido. Por ejemplo, una RS de Fonner et al.(30) incluye 21 ECA que evalúan el uso del condón tras unas IC. De estos 21 ensayos, debido a los criterios que los autores utilizan para poder realizar metaanálisis, sólo se pueden procesar conjuntamente datos de 8 ECA. Sólo 3 ECA encuentran un efecto estadísticamente significativo. El metaanálisis, como afirman los autores, encuentra efecto debido al peso que tiene el citado estudio de Ross. Se trata de un estudio aleatorizado en 9645 jóvenes de 20 comunidades en Kenia entre 1999 y 2002. Encuentra un incremento importante del uso de condón entre los varones que recibieron la intervención (RR 1.47), pero no hay efecto ni en la incidencia de HIV ni en la de otras 5 ITS, ni en la tasa de END. Además, en los años 2005-7 se consigue reevaluar a 7040 participantes, y lo que encuentran es que todo efecto se ha perdido.(53) Por lo tanto, un resultado en una variable subjetiva aislada en un ECA condiciona el resultado de la RS de Fonner,(30) a pesar de que no consigue efectos en variables objetivas, sólo en una subjetiva, y además este efecto desaparece con el tiempo.

Estos hallazgos son coherentes, por ejemplo, con un estudio que encontró que en el 42% de prostitutas que afirmaban no haber tenido relaciones o haber usado condón en

las últimas relaciones sexuales se detectaba PSA de origen seminal en un frotis vaginal.(54)

Llama la atención que las herramientas actuales de control de calidad de los estudios no distinguen entre la evidencia que aportan ensayos clínicos que usan autoinforme y otros que usan variables biológicas.

Como conclusión, nos parece que podría ser útil plantearse algunas posibles acciones, de cara a un avance real que repercutiese en la población:

- 1) Dedicar la investigación científica en IC preferentemente a ECA que utilicen variables objetivas como pruebas de embarazo o evidencia biológica de ITS.
- 2) Valorar la posibilidad de introducir una distinción en las herramientas de control de calidad de los ECA y las RS en función de que se utilicen variables biológicas objetivas o autoinformes.
- 3) Implementar políticas educativas basadas en intervenciones que hayan demostrado evidencia de efecto real y relevante mediante medidas objetivas de conducta sexual y ensayos clínicos aleatorizados de máxima calidad, como sugieren otras *overviews*.(46)  
(55)
- 4) Estudiar las intervenciones y políticas implementadas en otros problemas de salud en que sí se han conseguido resultados reales, así como las estrategias educativas empleadas en de los grupos sociales con menos tasas de ITS/END.

#### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

#### **Agradecimientos**

Albert Balaguer, Ramon Grimalt, María Jesús Barberà, Luis Álvarez.

## Bibliografía

1. ESHRE Capri Workshop Group. Simultaneous prevention of unintended pregnancy and STIs: a challenging compromise. *Hum Reprod Update*. 2014;0:1–12.
2. Holt K, Grindlay K, Taskier M, Grossman D. Unintended pregnancy and contraceptive use among women in the U.S. military: A systematic literature review. *Mil Med*. 2011;176:1056–64.
3. Finer LB ZM, Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: Incidence and disparities, 2006. *Contraception*. 2011;84:478–85.
4. Mosher WD, Jones J, Abma JC. Intended and unintended births in the United States: 1982-2010. *Natl Health Stat Report* 2012;55:1–28.
5. UNAIDS. Global AIDS response progress reporting [Internet]. 2015. (Consultado: 1-4-2015). Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2702\\_GARPR2015guidelines\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf)
6. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1–60.
7. Sullivan PS, Carballo-Diéguez A, Coates T, Goodreau SM, McGowan I, Sanders EJ, et al. Successes and challenges of HIV prevention in men who have sex with men. *Lancet* 2012;380:388–99.
8. Greenhalg T, Howick J MN. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:3725.
9. Palen LA, Smith EA, Caldwell LL F. Inconsistent reports of sexual intercourse among South African high school students. *J Adolesc Heal*. 2008;4:221–7.
10. Zenilman JM, Yuenger J GN. Polymerase chain reaction detection of Y chromosome sequences in vaginal fluid: preliminary studies of a potential biomarker for sexual behavior. *Sex Transm Dis*. 2005;31:90–4.
11. Lu H, Liu Y, Dahiya K, Qian H-Z, Fan W, Zhang L, et al. Effectiveness of HIV risk reduction interventions among men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e72747.
12. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. [Internet]. University of York; 2009. Consultado: 1-4-2015. Disponible en: <http://eprints.whiterose.ac.uk/73634/>

13. Conde-Taboada A, Aranegui B, García-Doval I, Dávila-Seijo P, González-Castro U. The use of systematic reviews in clinical trials and narrative reviews in dermatology: is the best evidence being used? *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105:295–9.
14. Fonner V, Denison J, Ce K, Reilly OK, Sweat M. Voluntary counseling and testing ( VCT ) for changing HIV- related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD001224.
15. Johnson BT, Scott-Sheldon LAJ, Huedo-Medina TB, Carey MP. Interventions to reduce sexual risk for human immunodeficiency virus in adolescents: a meta-analysis of trials, 1985-2008. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:77–84.
16. Bennett SE, Assefi NP. School-based teenage pregnancy prevention programs: a systematic review of randomized controlled trials. *J Adolesc Health* 2005;36:72–81.
17. Blank L, Baxter SK, Payne N, Guillaume LR, Squires H. Systematic review and narrative synthesis of the effectiveness of contraceptive service interventions for young people, delivered in health care settings. *Health Educ Res*. 2012;27:1102–19.
18. Chin HB, Sipe TA, Elder R, Mercer SL, Chattopadhyay SK, Jacob V, et al. The effectiveness of group-based comprehensive risk-reduction and abstinence education interventions to prevent or reduce the risk of adolescent pregnancy, human immunodeficiency virus, and sexually transmitted infections: Two systematic reviews for the g. *Am J Prev Med*. 2012;42:272–94.
19. DiCenso A, Guyatt G, Willan A, Griffith L. Interventions to reduce unintended pregnancies among adolescents: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324:1426.
20. Kirby DB, Laris BA, Rolleri LA. Sex and HIV education programs: their impact on sexual behaviors of young people throughout the world. *J Adolesc Health* 2007;40:206–17.
21. Michielsen K, Chersich MF, Luchters S, De Koker P, Van Rossem R, Temmerman M. Effectiveness of HIV prevention for youth in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *AIDS*. 2010;24:1193–202.
22. Mullen PD, Ramírez G, Strouse D, Hedges LV, Sogolow E. Meta-analysis of the effects of behavioral HIV prevention interventions on the sexual risk behavior of sexually experienced adolescents in controlled studies in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30 Suppl1:94–105.
23. Oringanje C, Meremikwu MM, Eko H, Esu E, Meremikwu A, Ehiri JE. Interventions for preventing unintended pregnancies among adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD005215.



24. Underhill K, Operario D, Montgomery P. Abstinence-only programs for HIV infection prevention in high-income countries. *Cochrane database Syst Rev* 2007;4:CD005421.
25. Underhill K, Montgomery P, Operario D. Abstinence-plus programs for HIV infection prevention in high-income countries. *Cochrane database Syst Rev* 2008;1:CD007006.
26. Tolli MV. Effectiveness of peer education interventions for HIV prevention, adolescent pregnancy prevention and sexual health promotion for young people: a systematic review of European studies. *Health Educ Res* 2012;27:904–13.
27. Lazarus JV, Sihvonen-Riemenschneider H, Laukamm-Josten U, Wong F, Liljestrand J. Systematic review of interventions to prevent the spread of sexually transmitted infections, including HIV, among young people in Europe. *Croat Med J.* 2010;51:74–84.
28. Naranbhai V, Karim Abdool Q, Meyer-Weitz A. Interventions to modify sexual risk behaviours for preventing HIV in homeless youth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD007.
29. Picot J, Shepherd J, Kavanagh J, Cooper K, Harden A, Barnett-Page E, et al. Behavioural interventions for the prevention of sexually transmitted infections in young people aged 13-19 years: A systematic review. *Health Educ Res.* 2012; 27:495–512.
30. Fonner VA, Armstrong KS, Kennedy CE, O'Reilly KR, Sweat MD. School based sex education and HIV prevention in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9,e89692.
31. Tolou-Shams M, Stewart A, Fasciano J, Brown LK. A review of HIV prevention interventions for juvenile offenders. *J Pediatr Psychol.* 2010;35:250–61.
32. Althoff MD, Grayson CT, Witt L, Holden J, Reid D, Kissinger P. A Meta-Analysis of the Efficacy of Behavioral Interventions to Reduce Risky Sexual Behavior and Decrease Sexually Transmitted Infections in Latinas Living in the United States. *Health Educ Behav [Internet]* 2014; 1090198114540461 (consultado: 04-05-2015).
33. Crepaz N, Horn AK, Rama SM, Griffin T, Deluca JB, Mullins MM, et al. The efficacy of behavioral interventions in reducing HIV risk sex behaviors and incident sexually transmitted disease in black and Hispanic sexually transmitted disease clinic patients in the United States: a meta-analytic review. *Sex Transm Dis.* 2007;34:319–32.
34. Crepaz N, Marshall KJ, Aupont LW, Jacobs ED, Mizuno Y, Kay LS, et al. The efficacy of HIV/STI behavioral interventions for African American females in the United States: A meta-analysis. *Am J Public Health.* 2009;99:2069–78.

35. Henny KD, Crepaz N, Lyles CM, Marshall KJ, Aupont LW, Jacobs ED, et al. Efficacy of HIV/STI behavioral interventions for heterosexual african american men in the united states: A meta-analysis. *AIDS Behav.* 2012;16:1092–114.
36. Neumann MS, Johnson WD, Semaan S, Flores SA, Peersman G, Hedges LV, et al. Review and meta-analysis of HIV prevention intervention research for heterosexual adult populations in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:106–17.
37. Crepaz N, Lyles CM, Wolitski RJ, Passin WF, Rama SM, Herbst JH, et al. Do prevention interventions reduce HIV risk behaviours among people living with HIV? A meta-analytic review of controlled trials. *AIDS.* 2006;20:143–57.
38. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, Goodman M, Hill a N, Holtgrave D, et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;3: CD001230.
39. Moreno R, Nababan HY, Ota E, Wariki WM, Ezoe S, Gilmour S, et al. Structural and community-level interventions for increasing condom use to prevent the transmission of HIV and other sexually transmitted infections. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;7:CD003363.
40. Ward DJ, Rowe B, Pattison H, Taylor RS, Radcliffe KW. Reducing the risk of sexually transmitted infections in genitourinary medicine clinic patients: a systematic review and meta-analysis of behavioural interventions. *Sex Transm Infect.* 2005;81:386–93.
41. Darbes L, Crepaz N, Lyles C, Kennedy G, Rutherford G. The efficacy of behavioral interventions in reducing HIV risk behaviors and incident sexually transmitted diseases in heterosexual African Americans. *AIDS.* 2008;22:1177–94.
42. Scott-Sheldon LA, Fielder R, Carey MP. Sexual Risk Reduction Interventions for Patients Attending Sexually Transmitted Disease Clinics in the United States: A Meta-Analytic Review, 1986 to Early 2009. *Ann Behav Med.* 2010;40:191–204.
43. Meader N, Li R, Des Jarlais DC, Pilling S. Psychosocial interventions for reducing injection and sexual risk behaviour for preventing HIV in drug users. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD007192.
44. Meader N, Semaan S, Halton M, Bhatti H, Chan M, Llewellyn A, et al. An international systematic review and meta-analysis of multisession psychosocial interventions compared with educational or minimal interventions on the HIV sex risk behaviors of people who use drugs. *AIDS Behav.* 2013;17:1963–78..
45. Higa DH, Crepaz N, Marshall KJ, Kay L, Vosburgh HW, Spikes P, et al. A systematic review to identify challenges of demonstrating efficacy of HIV behavioral interventions for gay, bisexual, and other men who have sex with men (MSM). *AIDS Behav.* 2013;17:1231–44.

46. Mavedzenge SN, Luecke E , Ross DA. Effective approaches for programming to reduce adolescent vulnerability to HIV infection, HIV risk, and HIV-related morbidity and mortality: a systematic review of systematic reviews. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66 Suppl. 2:154–6.
47. Lorimer K, Kidd L, Lawrence M, McPherson K, Cayless S, Cornish F. Systematic review of reviews of behavioural HIV prevention interventions among men who have sex with men. *AIDS Care* 2013;25:133–50.
48. Noar SM. Behavioral interventions to reduce HIV-related sexual risk behavior: review and synthesis of meta-analytic evidence. *AIDS Behav* 2008;12:335–53.
49. Johnson BT, Michie S, Snyder LB. Effects of behavioral intervention content on HIV prevention outcomes: a meta-review of meta-analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66 Suppl. 2:259–70.
50. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook* [Internet]. 2011 (consultado: 05-04-2015). Disponible en: <http://handbook.cochrane.org>
51. Townsend L, Mathews C, Zembe Y. A Systematic Review of Behavioral Interventions to Prevent HIV Infection and Transmission among Heterosexual, Adult Men in Low-and Middle-Income Countries. *Prev Sci*. 2013;14:88–105.
52. Ross DA, Changalucha J, Obasi AI, Todd J, Plummer ML, Cleophas-Mazige B, et al. Biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: a community-randomized trial. *AIDS*. 2007;21:1943–55.
53. Doyle AM, Ross DA, Maganja K, Baisley K, Masesa C, Andreasen A, et al. Long-term biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: Follow-up survey of the community-based mema kwa vijana trial. *PLoS Med*. 2010;7:e1000287.
54. Evans JL, Couture M-C, Stein ES, Sansothy N, Maher L, Page K. Biomarker validation of recent unprotected sexual intercourse in a prospective study of young women engaged in sex work in Phnom Penh, Cambodia. *Sex Transm Dis* 2013;40:462–8.
55. Walker D, Gutierrez JP, Torres P, Bertozzi SM. HIV prevention in Mexican schools: prospective randomised evaluation of intervention. *BMJ*. 2006;332:1189–94.
56. Berg RC, Ross MW, Tikkanen R. The Effectiveness of Mi4msm: How Useful Is Motivational Interviewing As. *Aids Educ Prev*. 2011;23:533–49.
57. Burton J, Darbes LA, Operario D. Couples-focused behavioral interventions for prevention of HIV: systematic review of the state of evidence. *AIDS Behav* 2010;14:1–10.
58. Ferreira AL, Lemos A, Figueiroa JN, de Souza AI. Effectiveness of contraceptive counselling of women following an abortion: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009;14:1–9..

59. Carvalho FT, Gonçalves TR, Faria ER, Shoveller JA, Piccinini CA, Ramos MC, et al. Behavioral interventions to promote condom use among women living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:CD007844.
60. Chin HB, Sipe TA, Elder R, Mercer SL, Chattopadhyay SK, Jacob V, et al. The effectiveness of group-based comprehensive risk-reduction and abstinence education interventions to prevent or reduce the risk of adolescent pregnancy, human immunodeficiency virus, and sexually transmitted infections: Two systematic reviews for the g. *Am J Prev Med*. 2012;42:272–94.
61. Herbst JH, Sherba RT, Crepaz N, Deluca JB, Zohrabayan L, Stall RD, et al. A meta-analytic review of HIV behavioral interventions for reducing sexual risk behavior of men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:228–41.
62. Herbst JH, Kay LS, Passin WF, Lyles CM, Crepaz N, Marín BV. A systematic review and meta-analysis of behavioral interventions to reduce HIV risk behaviors of hispanics in the United States and Puerto Rico. *AIDS Behav*. 2007;11:25–47.
63. Herbst JH, Beeker C, Mathew A, McNally T, Passin WF, Kay LS, et al. The Effectiveness of Individual-, Group-, and Community-Level HIV Behavioral Risk-Reduction Interventions for Adult Men Who Have Sex with Men. A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2007;32 Suppl. 4:38–67.
64. Johnson BT, Carey MP, Chaudoir SR, Reid AE. Sexual risk reduction for persons living with HIV: research synthesis of randomized controlled trials, 1993 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:642–50.
65. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, Goodman M, Hill AN, Holtgrave D, et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD001230.
66. Johnson BT, Scott-Sheldon LAJ, Smoak ND, Lacroix JM, Anderson JR, Carey MP. Behavioral interventions for African Americans to reduce sexual risk of HIV: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:492–501.
67. Kennedy CE, Fonner VA, O'Reilly KR, Sweat MD. A systematic review of income generation interventions, including microfinance and vocational skills training, for HIV prevention. *AIDS Care* 2014; 26:659-673.
68. Kirby D. The Impact of Programs to Increase Contraceptive Use Among Adult Women: A Review of Experimental and Quasi-Experimental Studies. *Perspect Sex Reprod Health* 2008;40:34–41.
69. Lopez LM, Hiller JE, Grimes DA. Postpartum education for contraception: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:325–31.
70. Lopez LM, Tolley EE, Grimes DA, Chen M, Stockton LL. Theory-based interventions for contraception. *Cochrane database Syst Rev* 2013;8:CD007249.

71. Lopez LM, Otterness C, Chen M, Steiner M, Gallo MF. Behavioral interventions for improving condom use for dual protection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010662.
72. Lopez LM, Chen M, Steiner Markus J, Gallo Maria F. Behavioral interventions for improving dual-method contraceptive use. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD010915.
73. McCoy SI, Kangwende R, Padian NS. Behavior change interventions to prevent HIV infection among women living in low and middle income countries: A systematic review. *AIDS Behav*. 2010;14:469–82.
74. Ojo O, Verbeek JH, Rasanen K, Heikkinen J, Isotalo LK, Mngoma N, et al. Interventions to reduce risky sexual behaviour for preventing HIV infection in workers in occupational settings. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;12:CD005274.
75. Ota E, Wariki WM, Mori R, Hori N, Shibuya K. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among sex workers and their clients in high-income countries. *Cochrane database Syst Rev* 2011;12:CD006045.
76. Pandor A, Kaltenthaler E, Higgins A, Lorimer K, Smith S, Wylie K, et al. Sexual health risk reduction interventions for people with severe mental illness: a systematic review. *BMC Public Health* 2015;15:138-151.
77. Schnall R, Travers J, Rojas M, Carballo-Diéguez A. eHealth interventions for HIV prevention in high-risk men who have sex with men: a systematic review. *J Med Internet Res [Internet]* 2014;16:e134 (consultado: 04-05-2015).
78. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;4:CD001035.
79. Wariki WM, Ota E, Mori R, Koyanagi A, Hori N, Shibuya K. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among sex workers and their clients in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD005272.
80. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. Meta-Analysis Fixed effect vs . random effects. *Test [Internet]*. 2007;162 (Consultado: 1-4-2015). Disponible en: [www.meta-analysis.com](http://www.meta-analysis.com)

**Tabla 1.**

**Revisiones sistemáticas incluidas y sus resultados principales**

Estudio	Resultado objetivo	Efecto	Resultado subjetivo	Efecto
Althoff 2014(32) Latinas EUA	MT y 1/3 ECA IC Sí ↓ incidencia ITS no viral.	SI	MT y 3 ECA IC Sí ↓ conductas de riesgo. 1 ECA IC NO ↓ conductas de riesgo.	SI
Bennet 2005(16) Adolescentes Colegios	2 ECA NO ↓ END	NO	7/11 ECA IC NO retrasa edad inicio R <sub>sex</sub> ; 3 la retrasa y 1 adelanta. 6/11 EC IC NO ↓ n° R <sub>sex</sub> (4 ↓ y 1 ↑). 7/7 ECA IC NO ↓ n° parejas. 4/5 ECA NO ↑ uso de condón. 6/11 EC la IC SI ↑ anticoncepción, 4 NO y 1 ↓.	NO
Berg 2011(56) MSM	1 ECA IC NO ↓ incidencia VIH 1 ECA IC NO ↓ incidencia ITS.	NO	2 ECA y MT IC NO ↑ uso condón (sexo anal con pareja habitual). 2 ECA y MT IC NO ↑ uso condón en sexo anal con otra pareja	NO
Blank 2012(17) <25 años	6/7 estudios NO ↓ tasa END. 1 estudio NO ↓ tasa ITS.	NO	7 estudios NO ↓ conductas sexuales de riesgo y 1 SI.	NO
Burton 2010(57) Parejas	2 estudios IC NO ↓ tasa ITS.	NO	3 estudios las IC SI ↑ uso de condón. 1 estudio la IC NO ↑ uso de condón.	SI
Ferreira 2009(58) ♀ postaborto	NE	-	MT y 2/3 ECA IC NO ↑ uso anticoncepción a 4 meses de aborto.	NO
Carvalho 2012(59) ♀ HIV+	1 EC Sí y 1 NO ↓ tasa de Chlamydia, gonorrea ni trichomonas a 3 meses de la IC.	IND	MT y múltiples EC ↑ NO uso consistente condón a 3, 6 ni a 12 meses.	NO
Chin 2012(60) Adolescentes	MT y las IC NO ↓ END en todos los tipos de IC. MT y las IC SI ↓ ITS en <i>comprehensive risk interventions</i> . MT IC NO ↓ ITS en programas de abstinencia.	NO	El n° de parejas y el uso de preservativo mejoran en <i>comprehensive risk interventions</i> , pero no en programas de abstinencia.	IND
Crepaz 2006(37) PLWH	1 ECA IC NO ↓ Chlamydia y gonorrea en MSM VIH+. 1 ECA IC SI ↓ Chlamydia y gonorrea en ♀ VIH+. MT SI ↓ incidencia Chlamydia y gonorrea.	SI	MT y 5/12 EC IC Sí ↑ uso condón.	SI
Crepaz 2007(33) Negros y latinos clínicas	MT y 4/13 ECA SI ↓ tasa ITS.	SI	MT y 4/12 ECA SI ↑ uso de condón.	SI
Crepaz 2009(34) Afroam. USA	MT y 4/17 EC IC SI ↓ ITS. 13/17 estudios IC NO ↓ tasa de ITS.	SI	MT y 13/33 EC las IC SI ↓ conductas sexuales de riesgo relacionadas con VIH.	SI
Darbes 2008 (41) Afroam. HTX	MT de 10 ECA NO ↓ incidencia ITS.	NO	MT y 10/38 EC SI ↑ uso condón. 28/38 EC NO aumenta.	SI
DiCenso 2002(19) <18 años	MT y 12 EC IC NO ↓ tasa embarazo en ♀. MT y 5 EC IC ↑ embarazos entre parejas de ♂.	NO	MT y múltiples EC NO retrasan el inicio de R <sub>sex</sub> , ni aumentan el uso global de anticonceptivos ni en la última R <sub>sex</sub> , todo ello tanto en ♀ como en ♂.	NO
Fonner 2012[66]	MT y 3/3 EC IC NO ↓ incidencia VIH. 1 EC ↑ incidencia VIH. 2 EC IC NO ↓ tasas ITS y 1 EC SI (pero eran "síntomas autoreferidos"; en otros 2 no se comunica el resultado).	NO	MT y 14 EC IC NO ↑ uso de condón. Por subgrupos, no efecto en ♂ ni ♀, pero sí entre VIH+. MT 5 estudios IC Sí ↓ n° parejas.	NO

Países en desarrollo.			MT de subgrupos y 3/5 EC NO había efecto (♂, ♀, ni en VIH+).	
Fonner 2014 (67) Universidad países renta baja-media	NE	-	MT y 3/10 estudios: IC SI ↑ uso condón. MT y 5/6 EC IC SI retrasan 1ª Rxs. MT y 1/4 EC IC SI ↓ nº parejas. 8 EC IC SI mejoran <i>self-efficacy</i> (uso de condón y negarse a relaciones).	SI
Henny 2012 (35) Afroam. HTX	IC SI ↓ ITS.	SI	MT SI encontró efecto de las IC en uso de condón.	SI
Herbst 2005(61) MSM	NE	-	MT de 29 estudios SI ↓ sexo anal desprotegido. 19/23 EC IC NO ↓ relaciones anales desprotegidas. MT y 10 estudios IC NO ↓ nº de parejas sexuales. MT y 4 estudios IC NO ↓ sexo oral desprotegido.	IND
Herbst 2007a(62) Latinos USA	MT de 3 ECA NO ↓ incidencia ITS (*)	NO	19 EC IC SI ↓ cualquier conducta sexual de riesgo. 11 EC IC SI aumentan uso consistente del condón. 8 EC IC SI ↓ nº de parejas.	SI
Herbst 2007b(63) MSM	1 EC la IC NO ↓ incidencia de HIV a 12 y 18 meses. 1 EC la IC NO ↓ ITS bacterianas a 12 meses. 1 EC efecto en límite estadístico para ↑ nuevas ITS a 12 meses.	NO	IC INDIVIDUALES: MT de 6 IC SI ↓ sexo anal desprotegido IC EN GRUPO: MT de 15 EC IC SI ↓ sexo anal desprotegido IC COMUNITARIAS: MT de 6 EC SI ↓ sexo anal desprotegido En los 3 tipos de IC NO ↓ nº de parejas ni sexo oral desprotegido. IC que no entran en MT: 41/57 no hallan efecto.	SI
Lu 2014 (11) MSM China	MT de 6 EC NO ↓ prevalencia sífilis (en 2 EC la prevalencia de sífilis ↑ en el grupo intervención). MT y 3/10 IC ↑ prevalencia de HIV, 7/10 EC NO ↓ prevalencia.	NO	17/25 EC IC SI ↑ uso consistente del condón 8/10 estudios la IC SI ↑ test de VIH.	SI
Johnson BT 2006(64) PLWH	NE	-	MT y 3/19 IC SI ↑ uso condón. MT y 7/7 IC NO tuvieron efecto sobre el nº de parejas.	IND
Johnson W 2008(65) MSM	NE	-	<b>IC vs no intervención:</b> MT de 40 EC SI encuentra efecto. <i>Pequeños grupos:</i> MT y 1/18 ECA SI ↓ relaciones desprotegidas. <i>IC individualizadas:</i> MT y 11/11 ECA NO ↓ relaciones desprotegidas <i>Intervenciones comunitarias:</i> MT y 1/10 ECA encuentran efecto <b>Comparaciones entre distintas IC:</b> 2/18 EC y MT SI ↓ nº de relaciones desprotegidas	SI
Johnson BT 2009(66) Afroam. USA	MT IC SI ↓ tasa ITS	SI	MT IC SI ↑ uso condón (efecto leve: d o mean effect sizes 0.12). MT IC NO ↓ nº de parejas.	IND
Johnson BT 2011(15) Adolescentes	MT IC SI ↓ incidencia ITS	SI	<b>Weighted mean effect sizes:</b> IC NO ↑ uso global de condón ni en relaciones anales. Las IC SI ↓ nº de parejas y SI retrasan inicio Rxs.  <b>Estimates of sexual frequency effect sizes:</b> IC NO encuentran efecto en personas no institucionalizadas, pero SI en institucionalizadas. Las IC NO hallan efecto si se centra en la abstinencia, SI al eliminarla.	IND



Kennedy 2013(67) ♀ (+ 1 en huérfanos y 1 en jóvenes)	NE	-	<b>MICROCREDITOS:</b> 2 EC IC NO ↑ uso de condón en la última Rxs. <b>MICROCREDITO + EDUCACIÓN:</b> 1 estudio IC NO ↑ uso del condón, y 1 estudio IC NO ↑ el condón en ♀ pero SÍ en ♂. <b>MICROCREDITO + EDUCACION SANITARIA + FORMACION PROFESIONAL:</b> 3 estudios las IC NO ↑ el uso del condón ni ↓ nº de parejas. <b>FORMACION PROFESIONAL + EDUCACION SANITARIA</b> 2 EC IC NO ↑ uso de condón.	NO
Kirby 2007[74] Educación en jóvenes	9/13 EC NO ↓ tasa de embarazo; 3/13 SI ↓ y 1/13 aumenta. 6/10 EC NO ↓ tasa ITS; 2/10 EC SI ↓ y 2/10 ↑ la tasa de ITS.	NO	29 (55%) NO retrasan inicio Rxs; 22 (42%) SI y 1 las adelantan (3%) 19 (61%) NO ↓ frecuencia Rxs; 9 (29%) SI ↓ y 3 (10%) SI ↑. 21 (62%) NO ↓ nº parejas, 12 (35%) SI que ↓, 1 (3%) ↑ el nº. 28 (52%) NO ↑ uso condón, 26 (48%) SI. 8/15 EC NO ↑ anticoncepción, 6 SI, 1 la baja.	NO
Kirby 2008[75] ♀ adultas Contracepción	5/5 EC IC NO ↓ END y en 1 EC NO ↓ abortos. 4/4 EC NO ↓ ITS.	NO	5 EC NO ↑ uso global del condón 3 EC SÍ ↑ uso de anticonceptivos y 2 EC NO.	NO
Lazarus 2010[76] Jóvenes 10-24a europeos	NE	-	5 estudios la IC por profesores NO ↑ el uso de condón ni otras variables. 10/11 las IC por consejeros NO mejoraron comportamiento sexual. 7 estudios la IC por sanitarios NO cambian el comportamiento sexual. OTROS (jóvenes VIH+, en clínica, en la escuela). 16 estudios la IC NO mejora el comportamiento sexual.	NO
Lopez 2010(69) ♀ <1 mes postparto	3 ECA NO ↓ END. 1 ECA SI ↓ embarazos a los 18 meses.	NO	<b>SHORT-TERM COUNSELING</b> 1 ECA NO ↑ anticoncepción a 3 meses, pero SI a 6 meses. 2 ECA NO ↑ anticoncepción a 1 año, 1 ECA SI ↑ a 8-12 semanas. <b>PROGRAMS WITH MULTIPLE CONTACTS</b> 1 ECA SI ↑ anticoncepción a 6 meses y 1 ECA NO a 4 meses.	IND
Lopez 2013(70) ♀ excluyendo "de riesgo"	10/12 ECA IC NO redujeron tasa embarazo. 2/12 ECA IC SI ↓ tasa embarazo (uno autoinforme y otro valoraba segundos embarazos por visita a domicilio).	NO	6/10 las IC NO ↑ uso de cualquier anticonceptivo tras 1-24 meses. 12/20 las IC NO ↑ uso del condón tras 6-36 meses.	NO
Lopez 2013(71) HTX	5/5 EC IC NO ↓ tasa embarazo. 4/4 EC IC NO ↓ incidencia ni prevalencia de VIH. 2 EC IC NO ↓ tasa VHS-2 y en 2 SÍ se redujo. 1 EC IC SÍ y 2 EC IC NO ↓ prevalencia sífilis. 2 EC IC NO ↓ prevalencia gonorrea (o ↑) ni Chlamydia. 1 EC IC NO ↓ prevalencia Trichomonas a 3 años.	NO	NE	-
Lopez 2014(72) HTX	<b>INTERVENCIÓN POR ORDENADOR, TAILORED vs NON-TAILORED</b> 1 ECA IC NO ↓ tasa embarazo ni de ITS en ♀ a 2 años. <b>COUNSELING + PHONE CALLS vs COUNSELING</b> 1 EC IC NO ↓ tasa de embarazos ni de ITS en ♀ a 12 meses. <b>COUNSELING vs STANDARD CARE</b>	NO	<b>COUNSELING + PHONE vs COUNSELING</b> 1 ECA NO ↑ uso anticoncepción doble a 3 ni a 12 meses. <b>COUNSELING vs STANDARD CARE</b> 1 ECA NO ↑ uso anticoncepción doble a 3 ni a 12 meses.	NO

	1 EC IC NO ↓ tasa de END ni de ITS en ♀.			
McCoy 2009(73) ♀ Países renta media-baja.	9 estudios IC NO ↓ incidencia VIH y 2 SI. 3 estudios IC NO ↓ sífilis, Chlamydia, gonorrea. 3 estudios IC NO ↓ HSV-2 y 1 estudio SI. 1 estudio SI encuentra efecto sobre la variable "cualquier ITS".	NO	7/10 estudios IC ↓ conductas de riesgo. 3/10 estudios IC SI tuvieron efecto en algún subgrupo (clientes de prostitutas, pareja no habitual).	NO
Meader 2010(43) Drogadictos	NE	-	EI MT no detecta efecto de las IC al comparar IC psicosociales vs educación estándar, educación normal vs control mínimo. Sí hay efecto al comparar IC psicosociales multisesión vs control mínimo.	NO
Meader 2013(44) Drogaadictos	NE	-	MT y 6/46 IC SI ↑ uso de condón y sexo protegido (vs educación). MT y 3/7 IC SI ↑ uso condón y sexo protegido (vs mínima/no IC).	SI
Michielsen 2010(21) Jóvenes subsaharianos	MT e IC NO ↓ tasa VIH. 1 EC ↑ prevalencia de gonorrea en grupo que recibe la IC. 1 ECA NO ↓ prevalencia Chlamydia, sífilis ni prevalencia de HSV-2. SI ↓ incidencia HSV-2 (NO ↓ en ♂ y ♀ por separado).	NO	MT y 2/9 IC SI ↑ uso condón última relación sólo en ♂. En ♀ NO ↑ (DNR). MT SI ↑ uso condón "en general o alguna vez". En ♀ y población general no ↑ (DNR).	SI
Moreno 2014(39) Todo tipo de grupos.	MT y todos los ECA incluidos NO hallan efecto en la incidencia ni prevalencia de VIH, sífilis, VHS-2, sífilis, gonorrea, Chlamydia, tricomoniasis ni puntuación biológica compuesta (ver material suplementario).	NO	MT y 3 ECA las IC SI ↑ uso de condón en última relación 1 ECA IC NO ↑ uso de condón en última Rxx con pareja no habitual. 1 ECA la IC NO ↑ uso condón pareja habitual últimos 3 años. 1 ECA la IC NO ↑ uso consistente de condón a los 6 meses. (Resultados negativos casi idénticos, a los 12 y 24 meses). MT y 5 ECA IC NO ↓ los que comunicaban 2 o menos parejas último año.	NO
Mullen 2002(22) Adolescentes no vírgenes.	MT e IC NO ↓ tasa ITS.	NO	MT IC SI ↓ nº de relaciones sin preservativo. Las IC NO ↓ nº de parejas.	IND
Naranbhai 2011(28) Jóvenes sin techo.	NE	-	1 ECA IC NO efecto en ♂ (nº de parejas, frecuencia de sexo sin protección a los 3 y 24 meses), pero SI en ♀. 1 ECA la IC NO tuvo efecto en una escala sobre 7 preguntas. 1 ECA IC NO ↓ nº de parejas a 1 día, 3 meses ni ↑ uso de condón.	NO
Neuman2002 (36) Parejas HTX USA	MT y 3/6 IC SI hay efecto de las IC.	SI	MT SI ↑ uso de condón y ↓ sexo desprotegido. MT NO ↓ nº de parejas. 15/17 estudios NO encuentran efecto de la IC. MT y 2/10 estudios SI encuentran efecto de la IC.	SI
Ojo 2011(74) Profesiones de riesgo (transportistas emigrantes, militares, marinos, turismo)	<b>VCT:</b> 1 ECA IC NO ↓ incidencia VIH. <b>EDUCACION-ENTRENAMIENTO vs EDUCAC.ALTERNATIVA</b> 1 ECA IC SI ↓ incidencia de ITS.	IND	<b>VCT vs NO VCT:</b> 1 ECA SI ↓ autoinforme de síntomas de ITS. 1 ECA NO ↓ nº de relaciones sin protección ni sexo con prostitutas 1 ECA SI ↓ sexo sin protección con prostitutas. <b>EDUCACION vs NO INTERVENCIÓN:</b> 1 ECA SI ↓ sexo sin protección. 1 ECA NO ↓ nº de parejas. <b>EDUCACION-ENTRENAMIENTO vs EDUCAC. ALTERNATIVA</b> MT y 1/3 ECA Si ↓ sexo desprotegido. 1 ECA NO ↓ sexo desprotegido con prostituta.	NO

			MT y 2/3 ECA NO ↓ nº de parejas.	
Oringanje 2009(23) Adolescentes 10-19a	<p><b>INTERVENCIONES MULTIPLES</b> MT y 2 ECA individualizado IC NO ↓ riesgo de END. MT y 5 ECA cohortes IC NO ↓ riesgo END. 1 ECA IC NO ↓ nº de nacimientos. 1 ECA IC NO ↓ riesgo de segundo END.</p> <p><b>USO CONTRACEPCION:</b> 1 EC IC NO ↓ ITS.</p> <p><b>PROMOCION CONTRACEPCION:</b> 2 ECA IC NO ↓ riesgo de END. 2 ECA IC NO ↓ riesgo de ITS.</p>	NO	<p><b>INTERVENCIONES MULTIPLES:</b> no hay efecto de las IC en el uso de condón en la última Rxs, en la consistencia del uso, en el uso de anticonceptivos hormonales, en la edad de inicio en las Rxs (ECA por cohortes). Sí hay efecto en la edad de inicio de las Rxs en ECA individuales.</p> <p><b>INTERVENCIONES EDUCACIONALES:</b> no se retrasa inicio Rxs. Sí ↑ uso preservativo última Rxs.</p> <p><b>PROMOCION CONTRACEPCION:</b> no hay efecto en la edad inicio de Rxs, en uso de condón en última Rxs, en consistencia de uso de condón, ni uso de contracepción de emergencia. Sí ↑ el uso de anticonceptivos hormonales.</p>	NO
Ota 2011(75) Prostitutas y clientes países renta alta	2 ECA IC NO ↓ incidencia ITS.	NO	<p>1 ECA + 2 EC IC NO ↑ uso condón. 1 ECA IC NO ↑ uso de condón en 26 clientes de prostitutas. 1 ECA IC SÍ ↓ ITS en clientes prostitutas (autoinforme).</p>	NO
Pandor 2015(76) Psiquiátricos	NR	-	<p>5 EC IC NO ↓ nº de parejas y en 2 ECA la IC SI tuvo efecto. 3 EC IC NO ↓ nº relaciones sin preservativo y 3 EC la IC SI</p>	NO
Picot 2012(29) Adolescentes en colegios	NR	-	<p>MT y 3/5 ECA IC NO retrasaron inicio de las Rxs MT y 13/15 ECA IC NO ↑ uso de condón. 6/6 ECA las IC NO ↓ nº de parejas (en un subgrupo ↓ relaciones anales).</p>	NO
Scott-Sheldon 2010(42) Pacientes Unidades ITS	MT NO ↓ incidencia ITS a corto plazo, pero SI a medio-largo. MT e IC SI ↓ incidencia de VIH a largo plazo.	SI	<p>IC NO ↑ el uso de condón a largo plazo, pero SI a corto plazo. Las IC NO ↓ el nº de parejas, aunque SI a corto plazo.</p>	IND
Schnall 2014 MSM(77)	NR	-	<p>SMS y e-mails: 1 estudio IC NO efecto sobre uso de condón. Videojuego: 1 estudio IC NO tuvo efecto sobre uso de condón <i>Keep It Up!</i> (programa online) IC SÍ efecto a 12 semanas.</p>	NO
Shepherd 2011(78) ♀ Prevención ca. cérvix	<p><b>COMPARACIÓN 1: IC vs intervención básica</b> 3/4 EC IC NO ↓ Chlamydia. En todos los EC NO ↓ Gonorrea, ni Trichomoniasis, ni enf. infl. pélvica.</p> <p><b>COMPARACION 2: IC vs promoción salud general.</b> 1 EC IC ↑ o ↓ Chlamydia según método de análisis (incidencia por 100 personas-año vs modelo regresión) 1 EC IC NO ↓ Trichomonas ni gonorrea.</p> <p><b>COMPARACION 3: IC vs otra IC por otro proveedor o medio.</b> 1 EC IC ↓ Chlamydia autoinformado pero NO cuando era determinado clínicamente. 1 EC una composición de ITS ↓ cuando es auto-reportado.</p> <p><b>COMPARACION 4 IC vs no-intervención:</b> no hay EC.</p>	NO	<p><b>COMPARACION 1:</b> 2/6 EC SI ↑ uso condón (a 6-12 meses); 2/6 NO ↑ (a 2 años); 2/6 DNR. 4/5 EC NO ↑ uso condón en última Rxs. <b>COMPARACION 2:</b> hay 7 comparaciones con nº parecido de EC que encuentran y que no encuentran efecto en uso de condón en última Rxs, a los 6 y 12 meses (ver material suplementario). En todos los EC no hay reducción de nº de parejas ni actividad sexual global. <b>COMPARACION 3:</b> no cambia el uso de condón ni actividad sexual. <b>COMPARACION 4 IC vs no intervención:</b> no ↑ frecuencia uso condón, ni nº de Rxs protegidas, ni nº de mujeres abstinentes. Sí ↓ nº de parejas.</p>	IND

Tolli 2012(26) <25a Europa	1 ECA IC NO ↓ abortos ni nº de nacimientos.	NO	1 ECA NO ↓ ITS (autoinforme). 3 EC IC NO ↑ uso condón. 1 EC IC NO ↓ nº parejas.	NO
Tolou-Shams 2010(31) Adolescentes en prisión.	NE	-	5/8 estudios el efecto fue muy modesto (d de Cohen .18; .09-.28); en 4/8 ECA la IC NO encontró efecto de la IC.	SI
Townsend 2013(51) ♂ HTX países renta baja-media	NE	-	9 estudios SI ↑ uso de condón; 3 resultados mixtos; 6 NO 7 estudios NO ↓ nº de parejas; 4 estudios SI; 2 mixtos.	IND
Underhill 2007(24) Jóvenes USA	8/8 IC NO ↓ embarazos y 9/9 IC NO ↓ ITS.	NO	7/7 ECA IC NO ↓ personas que comunican haber tenido una ITS. 5/5 ECA IC NO ↓ nº Rxs. Otros resultados: no ↓ edad inicio sexual, sexo vaginal, uso de condón (13 comparaciones en total).	NO
Underhill 2008(25) Jóvenes USA	3 ECA NO ↓ tasa de ITS (autoinformado). 7 ECA IC NO ↓ tasa END.	NO	Hay 12 análisis de distintas variables: sexo anal, oral o vaginal no protegido. Hay un nº parecido de ECA que hallan efecto de las IC y de las que no lo hallan (ver material suplementario). 9 ECA NO y 4 SI ↓ nº de parejas sexuales. 15 EC NO efecto en retraso iniciación sexual y 4 EC SI.	IND
Ward 2005(40) Pacientes Unidades ITS	MT y 7/8 ECA IC NO ↓ ITS. MT y 3/3 ECA IC NO ↓ ITS diagnosticadas clínicamente.	NO	1/2 ECA IC NO ↓ ITS y 1 SI. MT y 2/7 ECA IC SI ↑ uso consistente del condón.	IND
Wariki 2012[98] Prostitutas y clientes países renta baja y media	<p><b>SOCIAL COGNITIVE THEORY vs STANDARD CARE</b> 1 EC IC NO ↓ incidencia a 6 meses de VIH, sífilis, gonorrea, Chlamydia o cualquier ITS</p> <p><b>COMMUNITY EMPOWERMENT vs STANDARD CARE</b> 1 EC IC NO ↓ prevalencia sífilis a 6 meses, y en 1 EC IC ↑ la prevalencia HSV-2 a 6 meses.</p> <p><b>PEER EDUCATION PLUS CLINIC-BASED COUNSELLING vs PEER EDUCATION sola:</b> 2 ECA NO ↓ prevalencia de Chlamydia, gonorrea, trichomonas o cualquier ITS a 12 y 18 meses. En 1 ECA ↓ prevalencia Chlamydia a 6 meses</p> <p><b>PROMOTION OF FEMALE AND MALE CONDOM vs PROMOTION OF MALE CONDOM:</b> 1 EC NO ↓ incidencia de VIH, Chlamydia ni gonorrea</p> <p><b>INTENSIVE STI SCREENING vs BASIC STI SCREENING</b> 1 EC NO ↓ incidencia VIH, prevalencia de gonorrea ni tricomoniasis a 6 meses. SI ↓ prevalencia Chlamydia.</p>	NO	<p><b>TEORIA COGNITIVA SOCIAL vs STANDARD COUNSELING</b> No hay efecto en el uso de condón al mes ni a los 6 meses de la IC, en ningún tipo de Rxs, ni con parejas regulares o esporádicas. No ↓ actividad sexual. Sí ↑ la consistencia del uso de condón a 6 meses de la IC.</p> <p><b>TEORIA COGNITIVA SOCIAL vs NO INTERVENCION</b> 1 ECA IC NO ↑ uso consistente de condón a 7 días, ni a 6 meses.</p> <p><b>COMMUNITY EMPOWERMENT vs STANDARD CARE</b> 1 ECA IC SI ↑ uso consistente de condón con clientes regulares. 2 ECA NO ↑ uso condón con clientes. 1 ECA SI ↑ cambio en 100% de uso condón a 6, 11 y 16 meses.</p> <p><b>PEER EDUCATION + MANAGER TRAINING vs STANDARD CARE:</b> 1 ECA media de uso de condón en 6 meses SI ↑.</p> <p><b>PROMOCION USO DE CONDON FEMENINO + MASCULINO vs SOLO MASCULINO:</b> 2 ECA SI ↑ uso combinado.</p> <p><b>VCT vs STANDARD CARE OF STI:</b> 1 ECA SI ↑ uso consistente del condón con clientes.</p>	IND

**Pie de tabla:** (\*) sí hay efecto si se hace *OR fixed effect model* (lo que presupone que hay efecto), pero no sí se calcula mediante *random effect model* [99]; ≠: diferencias; Afroam.: afroamericanos; DNR: datos no reportados; EC: ensayo clínico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HTX: heterosexuales; IC: intervención conductual; IND: indeterminado; MD: mean difference; MSM: *men who have sex with men* (hombres que tienen sexo con hombres); MT: metaanálisis; NA: no aleatorizados; NR: no reportado; NE: no evaluado; PLWH: *people living with HIV*; Rxs: relaciones sexuales; USA: *United States of America*; VCT: *voluntary counseling and testing*. Siempre que se alude a efecto se sobreentiende un resultado estadístico significativo (efecto) o que no lo es (no efecto), y no necesariamente efecto real.

**Tabla 2.**  
**Síntesis de los resultados de las revisiones sistemáticas incluidas**  
**(ver resultados de cada IC en cada RS en Tabla 1).**

<b>Resultados objetivos</b>	<b>Tipo de revisión sistemática</b>	
	<b>Todas las RS</b>	<b>RS Cochrane</b>
Nº RS evidencia de efecto	9 (22.5%)	0 (0%)
Nº RS sin evidencia de efecto	29 (72.5%)	13 (86.6%)
Nº RS efecto		
Indeterminado/mixto	2 (5%)	2 (14.4%)
 <b>Resultados subjetivos</b>		
Nº RS evidencia de efecto	16 (29.6%)	2 (11.7%)
Nº RS sin evidencia de efecto	26 (48.1%)	12 (70.5%)
Nº RS efecto		
Indeterminado/mixto	13 (24%)	3 (17.6%)

## **Material suplementario al artículo II**

Intervenciones conductuales para Infecciones de Transmisión Sexual y embarazo no deseado: revisión de revisiones sistemáticas.

*Behavioral interventions in Sexually Transmitted Infections and Unintended pregnancy: an overview on reviews.*

- **Estrategia de búsqueda: página 1.**
- **Diagrama de flujo (*flow-chart*) en la selección de artículos (PRISMA): página 2.**
- **GRADE y AMSTAR: página 3.**
- **Estudios excluidos: descripción breve y motivo de la exclusión: página 4-6.**
- **Tabla completa con resultados estadísticos, número de participantes, número de estudios incluidos: página 9.**

### **Estrategia de búsqueda en las bases electrónica**

Las estrategias de búsqueda se realizaron con los filtros indicados por el método SIGN ([www.sign.ac.uk/methodology/filters.html](http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html)) para revisiones sistemáticas en MEDLINE y EMBASE, los cuales fueron combinados con los términos de búsqueda.

Estrategia 1:

1. exp Health Promotion/
2. exp Health Education/
3. exp Preventive Health Services/
4. exp Preventive Medicine/
5. exp Primary Prevention/
6. Public Health/
7. exp Social Medicine/
8. exp Behavior Therapy/
9. exp behavior control/
10. attitude to health/or health knowledge, attitudes, practice/
11. exp Health Behavior/

12. exp Sexual Behavior/
13. exp risk reduction behavior/or exp risk-taking/or exp condoms/
14. exp unsafe sex/
15. exp safe sex/
16. exp sexual abstinence/
17. exp Sex Education/or exp sexology/
18. ((prevent\$ or reduc\$ or educat\$ or promot\$ or increas\$ or decreas\$ or facilitat\$ or barrier\$ or encourag\$) adj2 (sex\$ or HIV or STI or STIs or STD\$)).ab,kw,ti.
19. or/1-18
20. exp Sexually Transmitted Diseases/
21. exp Sexually Transmitted Diseases, Bacterial/
22. exp unintended pregnancy
23. exp chancroid/or exp chlamydia infections/or exp lymphogranuloma venereum/or exp gonorrhoea/or exp granuloma inguinale/or exp syphilis/
24. exp HIV Infections/
25. exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/
26. Herpes Genitalis/
27. Condylomata Acuminata/
28. (HPV or human papilloma\$).ab,kw,ti.
29. ((genital or venereal) adj2 wart\$).ab,kw,ti.
30. (STI or STIs or STD or STDs).ab,kw,ti.
31. (Sexual\$ transmit\$ adj3 (infect\$ or disease\$)).ab,kw,ti.
32. 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
33. (young\$ adj2 (men or man or woman or women or female\$ or male\$ or people or person)).ab,kw,ti.
34. (teenage\$ or adolescen\$ or youth or youths).ab,kw,ti.
35. 32 or 33 or 34
36. 19 and 31 and 35
37. randomized controlled trial.pt.
38. controlled clinical trial.pt.
39. clinical trial.pt.
40. random\$.ti,ab.
41. control\$.ti,ab.
42. (effectiveness or trial).ti.
43. placebo.ti,ab.
44. intervention\$.tw.
45. ((control\$ or experimental or compar\$) adj2 (Group\$ or trial\$ or study or studies or evaluat\$ or condition)).ti,ab.
46. 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45
47. 36 and 46
48. limit 47 to yr="1985 - 2008"
49. exp pharmacology, clinical/or exp pharmacology/
50. exp surgical procedures, operative/
51. exp Therapeutics/



- 52. exp HIV infections/dt
- 53. exp Sexually Transmitted Diseases/dt
- 54. 49 or 50 or 51 or 52 or 53.
- 55. 48 not 54.

Estrategia 2 en las mismas bases de datos:

Pregnancy (pregnancy AND unwanted, pregnancy AND unintended), HIV OR AIDS OR (human AND immu\* AND virus) OR (acquired AND immu\* AND deficien\* AND syndrome) OR STD OR STI OR (sexually AND transmitted AND disease\*) OR (sexually AND transmitted AND infection\*) OR chlamydia OR gonorrhoea, etc.), prevention (i.e., prevent\* OR interven\*), sexual behavior (i.e., sex\* OR condom\* OR intercourse), trial, evaluation, intervention studies, randomized controlled trial, evaluation studies, program evaluation, prevention, testing, adherence.

## **GRADE**

Assessing and combining these components determine the initial grade of the evidence as:

- High: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
- Moderate: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- Low: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- Very low: Any estimate of effect is very uncertain.

The initial assessment is determined by the study design:

randomised trial = high

Observational study = low

Any other evidence = very low.

The grade is then decreased if:

- Serious (-1) or very serious (-2) limitation to study quality
- Important inconsistency (-1)
- Some (-1) or major (-2) uncertainty about directness
- Imprecise or sparse data (-1)
- High probability of reporting bias (-1)

The grade is increased if:

- Strong evidence of association - significant risk ratio of  $>2$  ( $<0.5$ ) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1)
- Very strong evidence of association - significant risk ratio of  $>5$  ( $<0.2$ ) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)
- Some (-1) or major (-2) uncertainty about directness
- Evidence of a dose-response gradient (+1)
- All plausible confounders would have reduced the effect (+2)

## **AMSTAR**

This modified instrument comprises the following 11 items:

1. Was an 'a priori' design provided?
2. Was there duplicate study selection and data extraction?
3. Was a comprehensive literature search performed?
4. Were published and unpublished studies eligible, irrespective of language of publication?
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?
6. Were the characteristics of the included studies provided?
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
10. Was the likelihood of publication bias assessed?
11. Was the conflict of interest stated?

Each criterion is rated as 'Yes' (definitely done), 'No' (definitely not done), 'Can't answer' (status unclear) or 'Not applicable'. A 'Yes' rating is taken to indicate adequate quality. Criteria rated as 'Not applicable' (e.g. legitimacy of methods for combining studies where included studies were absent or could not be combined) are not counted against the review, but are removed from the denominator with

appropriate adjustment to the ranking.

### **Estudios excluidos y causa de la exclusión**

Albarracin et al.(1) metaanaliza 354 intervenciones y 99 controles, y su objetivo principal es analizar las asunciones teóricas subyacentes en cada intervención. No hay más descripciones de los tipos de estudio y su calidad, por lo que no pudimos incluirlo.

Bateganya et al.(2) no se incluye porque busca mejorar el diagnóstico de HIV en posibles infectados que desconocen su estado.

Cardoza et al.(3) es una RS de 15 estudios en adolescentes norteamericanos de origen latino. Contiene 5 ECA, 3 emplean un diseño cuasi-experimental (pre-post test) y 7 estudios no son controlados. No hay lista de estudios excluidos. Sólo son comentados algunos resultados de forma narrativa.

Crepaz(4) es una revisión editorial y revisión sistemática de 48 estudios. Sólo incluye estudios que sí han demostrado un efecto estadísticamente significativo de las intervenciones. Su objetivo no es tanto evaluar el efecto encontrado de determinadas intervenciones como identificar cuáles de ellas pueden ser consideradas intervenciones basadas en la evidencia por motivos metodológicos. Del mismo modo, identifica 34 ensayos clínicos que no tienen un mínimo de calidad como para analizar sus datos o aplicar sus estrategias.

Cooper (5) es una RS que incluye 31 estudios. No se puede proceder a MT. Un tercio de los estudios incluidos son observacionales y otros no tienen grupo control. Los resultados de los estudios son descritos narrativamente, pero en la gran mayoría no se dan resultados cuantitativos.

Denison (6) es un meta-análisis de 7 estudios pre-post IC no aleatorizados (4 de los cuales tiene calidad 2/8 y 1 de 1/8), la mayoría de los cuales no encuentra efecto de la IC en el uso auto-reportado de condón (5/7). No se incluyó porque esta RS se actualizó en Fonner.(7)

Durantini(8) es un meta-análisis de 166 intervenciones para la prevención de VIH. En realidad se trata del análisis de un subgrupo de las intervenciones analizadas

por Albarracin.(1) Como aquel, no describe los tipos de estudio y su calidad. El objetivo de este meta-análisis es "conceptualizar" la influencia de distintos agentes que llevan a cabo las intervenciones (expertos vs no-expertos, intervenciones comunitarias vs individualizadas) y hacer asunciones teóricas al respecto.

Earl et al.(9) es otra RS, que no da información sobre la aleatorización y/o control de los estudios incluidos, y tiene un AMSTAR de 3. Estudia 150 "intervenciones" sin describir su diseño, junto a 34 "controles". Eran también un subgrupo de la RS de Albarracin et al.(1) Los autores toman los datos de esa RS para fijarse en un aspecto concreto, que en este caso es el efecto de las intervenciones que intentan crear temor a las ITS.

Goesling(10) es una revisión con fines descriptivos amparada por el Departamento de Salud de Estados Unidos. Incluye 88 estudios, de los cuales 87 son ECA, pero no realiza comparaciones sino que describe el número y calidad de los estudios publicados desde 1980.

Higa(11) es una RS de 13 ECA que estudia las dificultades para encontrar evidencia en las IC dirigidas a la comunidad gay, bisexual y otros hombres que tienen sexo con hombres. Su objetivo no es estudiar el efecto en la conducta sexual, sino identificar los motivos por los que estos estas IC tienen dificultades en encontrar evidencia.

Holt et al.(12) publicaron en 2011 una RS sobre END y contracepción en mujeres militares estadounidenses. Se trata de un estudio descriptivo sobre sus hallazgos en 47 artículos identificados (edad, rango militar, proporción de END sobre todos los embarazos, tipo de anticoncepción usada). No incluye estudio de intervenciones conductuales.

Hong(13) incluye 25 estudios, pero no tiene ni un sólo ECA incluido. La mayoría de estudio son diseños pre-post intervención con cohortes abiertas sin grupo control.

Huedo-Medina et al.(14) es una revisión de 37 intervenciones en 27 publicaciones para prevención del contagio de VIH en países latinoamericanos y del Caribe. En los criterios de inclusión se contemplan tanto ECA como cualquier "estudio que valorase cambios de la situación de base". En la descripción posterior de los estudios incluidos no hemos logrado encontrar si ni siquiera eran controlados. En la

tabla 1 consta que el número de estudios con "control participants" eran 16.

Jiwatram-Negrón(15) incluía intervenciones en parejas con VIH. Junto a algunas intervenciones conductuales, incluía intervenciones en consumo de drogas y el efecto de la medicación antiretroviral y la circuncisión, por ejemplo, en parejas serodiscordantes.

La RS de Johnson del año(16) se actualizó en 2008,(17) por lo que no fue incluida para no duplicar resultados.

Kaufman et al.(18) incluye 21 estudios con intervenciones para prevenir la infección por VIH mediante actividades basadas en el deporte (por ejemplo, difusión de información sobre "salud sexual y reproductiva" en un equipo de fútbol). Sin embargo, no incluía ni un solo ECA.

La RS de Kennedy et al. del año 2009(19) incluye 19 estudios en participantes VIH+ en países en vías de desarrollo. Sólo 8 son controlados y sólo hay 5 ECA. En ninguno de los 19 estudios los participantes habían sido seleccionados tras aleatorización. Por otro lado, sólo encuentra un discreto aumento del uso de condón entre participantes VIH+, pero no hay efecto estadísticamente significativo en participantes VIH- (OR 1.32; 0.77-2.26) ni en el conjunto de los 4322 participantes. La misma autora publica en 2013 dos RS. La primera(20) busca evidencia de eficacia en intervenciones cuyo objetivo es que la población de riesgo en países de renta baja y media se realice más test de VIH. No busca, por lo tanto, efectos en la reducción de tasas o de conductas de riesgo. Entre los 19 estudios incluidos, sólo incluye 2 ECA, siendo la mayoría del resto estudios transversales y sin grupo control. Analiza los resultados en función del lugar donde se implementaron las intervenciones (clínicas de ITS, centros de tuberculosis, clínicas de planificación familiar, proveedores de metadona). Sólo se comunica uso de condón en 2 estudios no controlados.

La segunda RS de Kennedy et al en 2013.(21) es una RS que incluye 12 artículos, de los cuales 4 son ECA, 8 estudios los participantes no fueron seleccionados de forma aleatorizada. Se incluyó una "serie temporal" sin ningún diseño experimental, de 14 mujeres "en situación de riesgo" en Camboya. De todas formas, esta revisión incluía estudios que evalúan el efecto de la generación de ingresos económicos

(préstamos, creación de empresas, entrega de dinero, beneficios económicos de otro tipo) en la prevención de VIH.

LaCroix(22) 2013 es una revisión sistemática en parejas heterosexuales, que incluye 29 intervenciones en 22 artículos, pero sólo 6 son controlados.

La RS de Lin(23) incluye 21 artículos que suponen 15 intervenciones en “counseling” para prevención de ITS, realizado como guía clínica. No hay una descripción cuantitativa de los efectos de ninguna intervención. Simplemente se habla de que, por ejemplo, los resultados “sugieren” un “resultado modesto” en reducción de ITS.

Liu et al.(24) es una RS de 19 intervenciones en 16 publicaciones. Incluye un total de 10864 participantes, que son población migrante china. Sólo incluye un ECA y 3 estudios "pre-post" que tengan grupo control. El resto no están controlados. De todas formas, no encuentra que las intervenciones tengan un efecto positivo en el uso de condón ( $X^2$  4.64;  $P > 0.05$ ).

La RS de Manhart(25) se pregunta “qué ha funcionado en la prevención de ITS”. Para ello incluye 41 estudios, de los cuales 34 son intervenciones biomédicas: efecto de la administración de 200 mg de minociclina tras relaciones con prostitutas, de azitromicina 1 gramo mensual, vacuna de hepatitis B, virus del papiloma, espermicidas, tinidazol, tratamiento de la pareja con azitromicina, valaciclovir, etc. Hay pocas IC conductuales, ya presentes en otras RS, pero es interesante que esta nueva “avalancha” de estrategias biomédicas creemos confirma que las IC no tienen un efecto real poblacional.

Maulsby et al.(26) es una RS de 2013 que incluye 12 estudios e intervenciones en MSM negros. Hay 6 ECA, 4 estudios pre-post intervención sin grupo control y 1 estudio pre-post intervención con grupo control, y una serie de estudios transversales. Por ese motivo no cumplía con nuestros criterios de inclusión (más de dos tercios de estudios controlados).

Medley et al.(27) incluye 30 estudios que engloban 17916 participantes en países en vías de desarrollo. La calidad media es de 2.8/8. Hay 3 ECA, 3 ensayos no aleatorizados, 12 series de estudios transversales, 2 estudios transversales sólo evaluados a posteriori (*post-only cross-sectional studies*), 10 estudios antes-

después y 3 estudios no aleatorizados. En total menos de la mitad de estudios están controlados, y sólo 5 tienen pérdidas de seguimiento inferiores al 80%. El resto no lo comunican o son más. No encuentra además eficacia en la incidencia de ITS (al revés: hay un incremento, aunque no estadísticamente significativo), atribuyendo este resultado al mal diseño de los estudios, cosa que no hace con los resultados que son favorables. En concreto, las IC no redujeron las ITS en 11105 participantes (ES 1.22; 0.88-1.71). En los subgrupos, no se redujeron ITS en mineros, ni presidiarios, ni prostitutas, ni adultos heterosexuales, pero sí en subgrupo transportistas. En cuanto a los resultados subjetivos, las IC Sí aumentaron el uso de condón para todo tipo de parejas en 17916 (ES 1.92; 1.59-2.33). No aumentó uso condón en jóvenes (OR 1.12: 0.85-1.48). Sí detectó cierta superioridad de las IC respecto al grupo control en los subgrupos de adultos con "parejas regulares o casuales", drogadictos, transportistas y mineros. Llama la atención que las prostitutas usaban más el condón con su pareja regular pero no con clientes "ocasionales".

Otra revisión de Medley de 2015(28) no es propiamente una RS: hace un análisis narrativo de las intervenciones en 5 campos del plan de emergencia del Presidente de EEUU (PEPFAR). Incluye evaluaciones de costes, calidad de vida y adherencia al tratamiento de VIH. Muchos estudios incluidos son observacionales.

Mize(29) es una RS y meta-análisis de intervenciones para prevención de VIH en mujeres. Identifica 24 artículos de entre 1989 y 1997. No hay una descripción de los estudios incluidos y su diseño, salvo una frase aislada "sólo 13/24 estudios usaban un grupo como comparación, haciendo difícil de discernir si los cambios en son atribuibles a las intervenciones o hubieran ocurrido naturalmente con el tiempo".

El estudio de Moos et al.(30) revisa 74 artículos sobre *counseling* en ámbitos sanitarios para prevenir END. Se trata de una RS del 2003 en que la gran mayoría de artículos incluidos son longitudinales, sin grupo control. Estudian sobre todo los conocimientos de los participantes acerca de la eficacia de los métodos anticonceptivos. Los mismos autores reconocen en sus conclusiones que "no hay literatura observacional o experimental que responda a las preguntas sobre la eficacia del counseling".

Mullen et al.(31) metaanaliza 16 estudios sobre intervenciones en comportamiento sexual de riesgo para prevención de VIH, en adolescentes de 13-19 años con experiencia sexual. 10 de ellos no están controlados. En el metaanálisis entran 14 estudios, de los que 8 no encuentran efecto de la IC y 6 sí.

Mwuagbah et al.(32) publicaron en 2012 una RS que sólo identificó 2 ECA, sobre los efectos de "la entrevista motivacional en los resultados en jóvenes VIH+". Los resultados primarios eran la adherencia al tratamiento antiretroviral, la mortalidad y la calidad de vida. Los resultados secundarios incluían porcentaje de participantes en que se conseguía una concentración de RNA de VIH indetectable, cambios en el recuento de linfocitos CD4, progresión clínica a SIDA, abuso de sustancias, permanencia bajo cuidados y por último, uso de condón. Este último ítem sólo era descrito en uno de los 2 ECA incluidos.(33) En la RS mencionada no aparece en los análisis ni en las comparaciones, citándose en el texto del artículo que había una reducción del número de relaciones sexuales sin protección. Al estudiar en detalle este estudio, comprobamos que era un estudio piloto, con alto riesgo de atrición (resultados en el grupo control no se comunican). Sólo 14 participantes completan la intervención, tras la cual no hay cambios en el consumo de marihuana ni alcohol. Sí se detecta un cambio el "T test" pero los mismos autores afirman que esto "sugiere que el cambio es significativo". Tras discusión entre los autores y consultas a terceros, se decidió excluir este estudio.

Negin et al.(34) es una RS de 12 estudios en ancianos y adultos de >50 años. Sólo hay 4 ECA, y los resultados estudiados en todos los estudios incluidos excepto en dos son bienestar psicológico, comunicación con sus parejas, interés y conocimientos sobre VIH.

Una RS Cochrane de Ng et al.(35) de 2011 no se incluyó porque no busca modificar las conductas de las personas sino el efecto de tratamiento masivo de ITS en una comunidad, fuese o no voluntario. Incluye 4 ECA. No se confirmó la hipótesis que un control mejor de las ITS sea una estrategia eficaz de prevención de VIH.

Noar et al.(36) es un meta-análisis de 12 ECA de intervenciones entregadas y evaluadas exclusivamente mediante ordenador.

O'Reilly(20) 2013 es un meta-análisis sobre consejos de planificación familiar para



mujeres VIH+, muy dirigido a la toma de anticonceptivos orales. Incluye 9 estudios: sólo 1 ECA, 3 estudios no controlados, 1 estudio retrospectivo.

Robin et al.(37) es una RS de 12 ECA y 8 estudio cuasi-experimentales. Fue publicada en 2004. No hay lista de estudios excluidos, ni otros ítems de calidad de las RS, por lo que la puntuación AMSTAR es de 3. Por otro lado, no se cuantifican los efectos hallados. No hay datos sobre riesgos relativos, odds ratio, intervalos de confianza. Los autores se limitan a poner señales de “>” o “<” entre el grupo que recibe una intervención y el control. Se incluían estudios con hasta un 40% de pérdidas de seguimiento de los participantes. Por todo esto, tras discusión en grupo, esta RS no fue incluida en nuestro trabajo.

Semaan et al.(38) fue publicado en 2002, y posteriormente actualizado por Meader et al.(39) en 2013, que incluye sus datos, por lo que no se incluyó para no duplicar resultados.

Sweat et al.(40) firman una RS que estudia los efectos del “marketing social” (radio, televisión, aunque también había “comunicación interpersonal”) en el uso del condón en países en vía de desarrollo. Incluye un estudio en India en clientes de prostitutas y otros 5 estudios en África sub-sahariana. 4 son series de estudios transversales con aleatorización de participantes. Un estudio era un estudio transversal que comparaba provincias en las que se habían implementado unos programas durante 18 meses comparándolas con otras en que se habían implementado 6 meses. Sólo 4 estudios describen la edad de los participantes. No incluye ningún ECA, y sólo 3 estudios controlados cuyos grupos no son comparables o no se comunica tal dato. No se analizan cualitativamente estudios incluidos que no han entrado en meta-análisis y que contradicen el resultado de éste. Los propios autores dicen que la calidad de los estudios era baja (página 7).

Tan et al.(41) evalúa IC para prevención de VIH y SIDA en Asia entre 1995-2009. Incluye 53 intervenciones en 46 artículos englobando 128224 participantes. Hay 14 ECA. Sin embargo, el 34% de estudios no están controlados. En las tablas no se muestran los resultados parciales de cada IC. Está financiado. Los autores no respondieron a nuestras peticiones de más información.

Wyisonge et al.(42) estudia el efecto de la circuncisión entre MSM, por lo que no

modifica conductas y por lo tanto no fue incluida en nuestra meta-revisión.

Wilkinson et al.(43) y sus posteriores revisiones de Sangani(44) y Ng(35) revisan "intervenciones poblacionales" como por ejemplo tratamiento masivo de ITS en comunidades o tratamiento sindrómico por parte de farmacéuticos posibles ITS, estudiando el efecto en la incidencia de VIH. No se estudia pues el comportamiento sexual de los participantes tras una intervención estrictamente conductual. Tanto esta primera RS como sus posteriores actualizaciones no confirmaron que el tratamiento masivo de ITS modifique la incidencia de VIH.

Zajac et al.(45) publicaron en 2012 una RS que incluyó 30 artículos sobre efectos del "counseling" en las conductas de riesgo de tipo sexual y la prevalencia de VIH e ITS en países de renta baja-media. Sin embargo, 11 estudios no incluían ningún tipo de grupo control, 8 de ellos no pudieron retener el 80% de participantes, 3 no comunicaban tasas de seguimiento en el estudio, y 6 no comunicaban los datos basales pre-IC en los resultados primarios.

## Bibliografía del material suplementario al artículo II.

1. Albarracín D, Gillette JC, Earl AN, Glasman LR, Durantini MR, Ho M-H. A test of major assumptions about behavior change: a comprehensive look at the effects of passive and active HIV-prevention interventions since the beginning of the epidemic. *Psychol Bull.* 2005;131:856–97.
2. Bateganya M, Abdulwadud O, Kiene SM. Home-based HIV voluntary counselling and testing (VCT) for improving uptake of HIV testing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD006493.
3. Cardoza VJ, Documét P, Fryer CS, Gold M, Butler J. Sexual Health Behavior Interventions for U.S. Latino Adolescents: A Systematic Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25:136–49.
4. Crepez N, Tungol-Ashmon MV, Higa DH, Vosburgh W, Mullins MM, Barham T, et al. A systematic review of interventions for reducing HIV risk behaviors among people living with HIV in the United States, 1988-2012. *AIDS.* 2014;28:633–56.
5. Cooper B, Toskin I, Kulier R, Allen T, Hawkes S. Brief sexuality communication-a behavioural intervention to advance sexually transmitted infection/HIV prevention: a systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121:92–103.
6. Denison JA, O'Reilly KR, Schmid GP, Kennedy CE, Sweat MD. HIV voluntary counseling and testing and behavioral risk reduction in developing countries: A meta-analysis, 1990-2005. *AIDS Behav.* 2008;12:363–73.
7. Fonner V, Denison J, Ce K, Reilly OK, Sweat M. Voluntary counseling and testing ( VCT ) for changing HIV- related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD3931252.
8. Durantini MR, Albarracín D, Mitchell AL, Earl AN, Gillette JC. Conceptualizing the Influence of Social Agents of Behavior Change: A Meta-Analysis of the Effectiveness of HIV-Prevention Interventionists for Different Groups. *Psychol Bull.* 2006;132:212–48.
9. Earl A, Albarracín D. Nature, decay, and spiraling of the effects of fear-inducing arguments and HIV counseling and testing: a meta-analysis of the short- and long-term outcomes of HIV-prevention interventions. *Health Psychol.* 2007;26:496–506.
10. Goesling B, Colman S, Trenholm C, Terzian M, Moore K. Programs to Reduce Teen Pregnancy, Sexually Transmitted Infections, and Associated Sexual Risk Behaviors: A Systematic Review. *J Adolesc Health.* 2014;54:499-507.
11. Higa DH, Crepez N, Marshall KJ, Kay L, Vosburgh HW, Spikes P, et al. A systematic review to identify challenges of demonstrating efficacy of HIV behavioral interventions for gay, bisexual, and other men who have sex with men (MSM). *AIDS Behav.* 2013;17:1231–44.
12. Holt K, Grindlay K, Taskier M, Grossman D. Unintended pregnancy and contraceptive use among women in the U.S. military: A systematic literature review. *Mil Med.* 2011;176:1056–64.

13. Hong Y1, Poon AN ZC. HIV/STI prevention interventions targeting FSWs in China: a systematic literature review. *AIDS Care*. 2011;23:54–65.
14. Huedo-Medina TB, Boynton MH, Warren MR, Lacroix JM, Carey MP, Johnson BT. Efficacy of HIV prevention interventions in Latin American and Caribbean nations, 1995-2008: a meta-analysis. *AIDS Behav*. 2010;14:1237–51.
15. Jiwatram-Negrón T, El-Bassel N. Systematic review of couple-based HIV intervention and prevention studies: advantages, gaps, and future directions. *AIDS Behav*. 2014;18:1864–87.
16. Johnson WD, Holtgrave DR, McClellan WM, Flanders WD, Hill AN, Goodman M. HIV intervention research for men who have sex with men: A 7-year update. *AIDS Educ Prev*. 2005;17:568–89.
17. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, Goodman M, Hill a N, Holtgrave D, et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD001230.
18. Kaufman ZA., Spencer TS, Ross DA. Effectiveness of sport-based HIV prevention interventions: A systematic review of the evidence. *AIDS Behav*. 2013;17:987–1001.
19. Kennedy CE, Medley AM, Sweat MD, O'Reilly KR. Behavioural interventions for HIV positive prevention in developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2010;88:615–23.
20. Reilly KR, Kennedy CE, Fonner VA, Sweat MD. Family planning counseling for women living with HIV : a systematic review of the evidence of effectiveness on contraceptive uptake and pregnancy incidence , 1990 to 2011. *BMC Public Health*; 2013;13:935-945.
21. Kennedy CE, Fonner V a, O'Reilly KR, Sweat MD. A systematic review of income generation interventions, including microfinance and vocational skills training, for HIV prevention. *AIDS Care* 2014; 26:659-673.
22. LaCroix JM, Pellowski Ja, Lennon C a, Johnson BT. Behavioural interventions to reduce sexual risk for HIV in heterosexual couples: a meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2013;89:620–7.
23. Lin JS. Behavioral Counseling to Prevent Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians; 2008;149:497.
24. Liu X, Erasmus V, Wu Q, Richardus JH. Behavioral and psychosocial interventions for HIV prevention in floating populations in China over the past decade: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e1011006.
25. Manhart LE, Holmes KK. Randomized controlled trials of individual-level, population-level, and multilevel interventions for preventing sexually transmitted infections: what has worked? *J Infect Dis* 2005;191 Suppl:7–24.
26. Maulsby C, Millett G, Lindsey K, Kelley R, Johnson K, Montoya D, et al. A systematic review of HIV interventions for black men who have sex with

- men (MSM). *BMC Public Health*; 2013;13(1):625.
27. Medley A, Kennedy C, O'Reilly K, Sweat M. Effectiveness of peer education interventions for HIV prevention in developing countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Educ Prev*. 2009;21:181–206.
  28. Medley A, Bachanas P, Grillo M, Hasen N, Amanyeiwe U. Integrating prevention interventions for people living with HIV into care and treatment programs: a systematic review of the evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68 Suppl 3:286–96.
  29. Mize SJ, Robinson BE, Bockting WO, Scheltema KE. Meta-analysis of the effectiveness of HIV prevention interventions for women. *AIDS Care*. 2002;14:163–80.
  30. Moos M-K, Bartholomew NE, Lohr KN. Counseling in the clinical setting to prevent unintended pregnancy: an evidence-based research agenda. *Contraception* 2003;67:115–32.
  31. Mullen PD, Ramírez G, Strouse D, Hedges L V, Sogolow E. Meta-analysis of the effects of behavioral HIV prevention interventions on the sexual risk behavior of sexually experienced adolescents in controlled studies in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30 Suppl. 1:94–105.
  32. Mbuagbaw L, Ye C, Thabane L. Motivational interviewing for improving outcomes in youth living with HIV. *Cochrane database Syst Rev* 2012;9:CD009748.
  33. Naar-King S, Wright K, Parsons JT, Frey M, Templin T, Lam P, et al. Healthy choices: motivational enhancement therapy for health risk behaviors in HIV-positive youth. *AIDS Educ Prev*. 2006;18:1–11.
  34. Negin J, Rozea A, Martiniuk ALC. HIV behavioural interventions targeted towards older adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:507-514.
  35. Ng BE, Butler LM, Horvath T, Rutherford GW. Population-based biomedical sexually transmitted infection control interventions for reducing HIV infection. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;3:CD001220.
  36. Noar SM, Black HG, Pierce LB. Efficacy of computer technology-based HIV prevention interventions: a meta-analysis. *AIDS* 2009; 1:107–15.
  37. Robin L, Dittus P, Whitaker D, Crosby R, Ethier K, Mezoff J, et al. Behavioral interventions to reduce incidence of HIV, STD, and pregnancy among adolescents: a decade in review. *J Adolesc Heal*; 2004;34:3–26.
  38. Semaan S, Des Jarlais DC, Sogolow E, Johnson WD, Hedges L V, Ramirez G, et al. A meta-analysis of the effect of HIV prevention interventions on the sex behaviors of drug users in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*;30 Suppl 1:73–93.
  39. Meader N, Semaan S, Halton M, Bhatti H, Chan M, Llewellyn A, et al. An international systematic review and meta-analysis of multisession psychosocial interventions compared with educational or minimal interventions on the HIV sex risk behaviors of people who use drugs. *AIDS Behav*. 2013;17:1963–78.
  40. Sweat M, Denison J, Kennedy C, Tedrow V, O'Reilly K. Effects of condom social marketing on condom use in developing countries: a

systematic review and meta-analysis, 1990–2010. *Bull World Health Organ.* 2012;90:613–22.

41. Tan JY, Huedo-Medina TB, Warren MR, Carey MP, Johnson BT. A meta-analysis of the efficacy of HIV/AIDS prevention interventions in Asia, 1995-2009. *Soc Sci Med.* 2012;75:676–87.

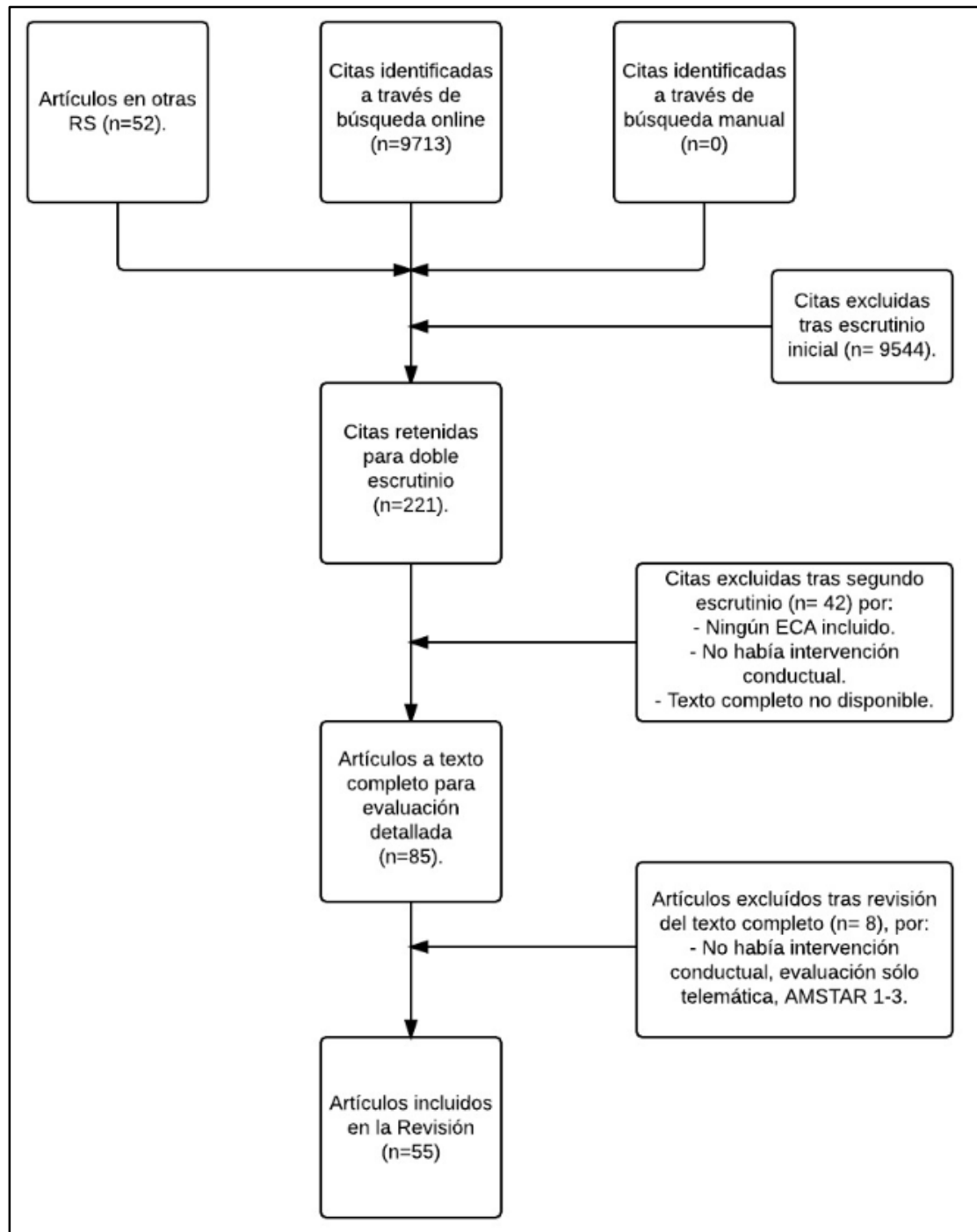
42. Wiysonge CSU, Kongnyuy EJ, Navti OB, Muula AS. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD002354.

43. Wilkinson D, Rutherford G. Intervenciones poblacionales para la reducción de infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por VIH. *Bibl Cochrane Plus,* 2008; 2.

44. Sangani P, Rutherford G, Wilkinson D. Population-based interventions for reducing sexually transmitted infections, including HIV infection. *Cochrane database Syst Rev.* 2004;2:CD001220.

45. Zajac K, Kennedy CE, Fonner VA, Armstrong KS, O'Reilly KR, Sweat MD. A Systematic Review of the Effects of Behavioral Counseling on Sexual Risk Behaviors and HIV/STI Prevalence in Low- and Middle-Income Countries. *AIDS Behav* 2014;19:1178-1202.

## Diagrama de Flujo mostrando la estrategia de búsqueda



**Tabla 1 completa mostrando los resultados en detalle**

<b>Autores/ Grupo</b>	<b>Muestra</b>	<b>Nº EC</b>	<b>Cochr</b>	<b>Resultado objetivo</b>	<b>Sín- tesis</b>	<b>Resultado subjetivo</b>	<b>Sín- tesis</b>
Althoff 2014[48] Latinas en EEUU	2909	6	NO	2 ECA IC NO redujo incidencia de ITS no viral (OR 0.81; 0.56-1.18 y OR 0.37; 0.04-3-26). 1 ECA IC SÍ redujo incidencia de ITS no viral (OR 0.52; 0.34-0.80). MT de los 3 SÍ encontraba efecto (OR 0.65; 0.46-0.93). I2= 23.5% (0-65%) y d Cohen 0.24 (0.02-0.47).	Efecto	MT (OR 0.57; 0.44-0.76) y 3 ECA IC SÍ tiene efecto en las conductas de riesgo. 1 ECA IC NO tiene efecto en las conductas de riesgo (OR 0.32; 0.07-1.39).	Efecto
Berg 2011[36] MSM	6051	10	SI	1 ECA IC NO redujo incidencia de HIV (OR 0.84; 0.66-1.08). 1 ECA IC NO redujo incidencia de ITS (DNR).	No efecto	2 ECA y MT IC NO aumentó uso de condón en sexo anal con pareja habitual (OR 1.34; 0.61-2.95). I2= 57. 2 ECA y MT IC NO aumentó uso condón en sexo anal con otra pareja (OR 1.04; 0.73-1.47). I2= 0.	No efecto
Blank 2012[61] Jóvenes <25 años	NR	23	NO	6/7 estudios NO reducen tasa END. 1 estudio NO reduce tasa ITS.	No efecto	7 estudios no reducen las conductas sexuales de riesgo y 1 sí (análisis narrativo).	No efecto
Burton 2010[62] Parejas	2168	6	NO	2 estudios IC NO reduce tasa de ITS (DNR).	No efecto	3 estudios las IC SI aumentaron el uso de condón. 1 estudio la IC NO aumentó el uso de condón.	Efecto
Ferreira 2009[63] Mujeres que han abortado	694	3	NO	NE	-	MT y 2/3 ECA IC NO aumentó uso anticoncepción a 4 meses de aborto (OR 1.32; 0.9-1.94; 305/367 vs 257/327) I2 63%	No efecto
Carvalho 2012[46] Mujeres HIV+	725	5	SI	1 EC la IC SÍ redujo tasa de Chlamydia a los 3 meses y 1 ECA NO se redujo. 1 EC la IC SÍ redujo tasa de Gonorrhoea a los 3 meses y en 1 EC la IC NO la redujo.	Inde- termi- nado	MT y 3 EC IC NO aumentó uso consistente condón a 3 meses (47/135 vs 59/137 OR 0.72; 0.43-1.2) MT y 4 EC IC NO aumentó uso consistente condón a 6 meses (229/337 vs 202/300 OR 0.96; 0.66-1.4) MT y 2 EC IC NO aumentó uso consistente condón a 12 meses (157/250 vs 162/237 OR 0.75; 0.51-1.11)	No efecto



				1 EC la IC Sí redujo tasa de Trichomonas a los 3 meses y en 1 EC la IC NO la redujo.		5 EC con 725 mujeres IC NO mejoraron uso de condón (242/378 vs 230/347; OR 0.83 0.59-1.17). Suma de eventos a los 3, 6 1 12 meses la IC NO aumentó uso condón (433/722 vs 423/674; OR 0.82 0.65-1.04).	
Chin 2012[64] Adolescentes	NR	89	NO	MT IC NO redujeron END ("comprehensive risk": OR 0.88; 0.60-1.30; abstinencia: OR 1.15; 1-1.32). I2 53 MT IC SI redujeron ITS en "comprehensive risk" (OR 0.65; 0.47-0.90), MT IC NO redujeron ITS en programas de abstinencia (1.08; 0.90-1.29) I2 11.15	No efecto	COMPREHENSIVE RISK-REDUCTION INTERVENTIONS IC SI redujeron nº de parejas (OR 0.83; 0.74-0.93). I2 34.36. IC SI aumentaron el uso de condón (OR 1.45; 1.20-1.74). I2 78.26.  PROGRAMAS DE ABSTINENCIA IC NO redujeron el nº de parejas (OR 0.96; 0.83-1.11) I2 13. IC NO aumentaron el uso de condón (OR 1.04; 0.91-1.19). I2 0%.	Indeterminado
Crepaz 2006[65] PLWH	2719	10 ECA 2 NA	NO	1 ECA IC NO reduce Chlamydia y gonorrea en 811 MSM VIH+ (OR 0.41; 0.04-3.68). 1 ECA IC SI reduce Chlamydia y gonorrea en 366 mujeres VIH+ (OR 0.1; 0.01-0.84). MT SI efecto en incidencia Chlamydia y gonorrea (OR, 0.20, 95% CI, 0.05-0.73; n=1177; DNR).	Efecto	7 ECC la IC NO incrementó el uso de condón 5 ECC la IC Sí incrementó el uso. MT las IC Sí aumentan uso del condón (OR, 0.57; 95% CI, 0.40-0.82; n= 2719).	Efecto
Crepaz 2007[52] Negros e hispanos en clínicas	16172	18	NO	MT y 4 ECA SI redujo la tasa de ITS (OR 0.85; 0.73-0.998). 9 ECA IC NO tuvieron efecto en la tasa de ITS.	Efecto	MT y 4 ECA SI hallaron efecto de las IC (OR 0.77; 0.68-0.87). 8 ECA IC NO incrementó uso de condón.	Efecto

Crepaz 2009[53] Afroamericanas USA	13354	37	NO	MT y 4/17 estudios las IC SI redujeron las ITS (OR 0.81; 0.67-0.98). 13/17 estudios IC NO redujeron tasa de ITS.	Efecto	20/33 estudios las IC NO redujeron "conductas sexuales de riesgo" relacionadas con HIV. MT y 13/33 estudios IC SI redujeron "conductas sexuales de riesgo" relacionadas con HIV (OR: 0.63; 0.54-0.75).	Efecto
Darbes 2008[100] ] Afroamericanos HTX USA	14983	38	SI	MT de 10 ECA NO reduce incidencia ITS (OR 0.88, CI 0.72-1.07, n = 10,944). Q10= 18.61.	No efecto	28/38 estudios NO encuentran aumento de uso del condón. MT SI encuentra aumento uso condón (OR 0.75, 0.67-0.84, k=35, N = 14,682). Qb= 13.02.	Efecto
Di Censo 2002[44] Adolescentes <18 a	9642 M 7418 V	26	NO	MT y 12 EC IC NO reduce tasa de embarazo (n=8019 mujeres; OR 1.04; 0.78-1.40). 1 EC IC SI reduce tasa embarazo (OR 0.41; 0.20-0.83), control había > embarazo adolescente, suspensos, cursos fallidos. MT y 5 EC IC AUMENTA embarazos entre parejas de 3759 varones (OR 1.54; 1.03-2.29). 4 son programas abstinencia.	No efecto	MT y 13 EC las IC NO retrasan inicio de relaciones en mujeres (OR 1.12; 0.96-1.30). X <sup>2</sup> 0.99. MT y 11 EC las IC NO retrasan inicio de RS en varones (OR 0.99; 0.84-1.16). P 0.28. 8 EC y MT la IC NO tuvo efecto sobre el uso de método de control embarazo (OR 0.95; 0.69-1.30) P 0.08. 3 EC y MT la IC NO tuvo efecto sobre el uso de anticoncepción en varones (OR 0.90; 0.7-1.16) P 0.97. 5 EC y MT la IC NO fue mejor que el grupo control en el uso de métodos en última RS en mujeres (OR 1.05; 0.5-2.19) P 0.07. 4 EC y MT la IC NO tuvo efecto sobre el uso de métodos en última RS en varones (OR 1.25; 0.99-1.59) P 0.99.	No efecto
Fonner 2012[66] Cualquier persona países en desarrollo	NR	17 3 ECA 4 QE	SI	MT y 3/3 EC IC NO reduce incidencia HIV (adjusted incidence rate ratio 1.49; 0.79-2.80). 1 EC aumenta (estadísticamente significativo) 2 EC IC NO redujo tasas de ITS (1 EC SI la redujo, pero eran "síntomas autoreferidos"; otros 2 no se comunicaron el resultado).	No efecto	MT y 14 EC IC NO efecto en uso de condón (OR 1.39; 0.97-1.99; N=23923). Por subgrupos, tampoco había efecto en varones ni mujeres, pero sí entre HIV+. Sólo un estudio mostró efecto, no era aleatorizado y los pacientes escogían el brazo. MT 5 estudios IC SÍ efecto en reducción de nº de parejas (OR 0.69; 0.53-0.90). Q=61.84%.	No efecto

						MT de subgrupos y 3/5 EC NO había efecto (varones, mujeres, ni en HIV+).	
Fonner 2014[101] Escuelas Universidad países renta baja-media	NR	64 estudios 25 ECA 14 PP 12 NA 9 otro	NO	NE	-	MT y 3 estudios: IC SI aumentan uso de condón (OR 1.34; 1.18-1.52). 10 estudios NO. MT y 5/6 EC IC SÍ retrasan 1ª relación sexual (OR 0.66; 0.54-0.83). MT y 1/4 EC IC SÍ disminuyen nº de parejas (OR 0.75; 0.67-0.84). 3 IC NO tiene efecto. 8 EC IC SÍ mejoran <i>self-efficacy</i> (=combina uso de condón con negarse a relaciones): Hedge's g 0.25 (0.14-0.36).	Efecto
Henny 2012[102] Afroamericanos HTX	22105	44	NO	IC SI reducen ITS (OR 0.74; 0.63-0.87). I2 20%	Efecto	MT SI encontró efecto de las IC (OR 0.79; 0.69-0.89; n= 20934). I2 42.	Efecto
Herbst 2005[67] MSM	7170	33	NO	NE	-	MT de 29 estudios el efecto SI fue significativo (OR 0.81; 0.67-0.98; n=7170). 19/23 estudios las IC NO demuestran efecto superior al control en relaciones anales desprotegidas. MT y 10 estudios las IC NO efecto en nº de parejas sexuales (OR 0.81; 0.64-1.04; n= 2581). MT y 4 estudios IC NO efecto en sexo oral desprotegido (OR 0.86; 0.55-1.34; n= 615).	Indeterminado
Herbst 2007a[68] Latinos EUA	6173	20 15 ECA	NO	MT de 3 ECA NO reduce incidencia ITS (OR 0.65; .3-1.08) (*)	No efecto	19 EC las IC SÍ reducen cualquier conducta sexual de riesgo (OR .67; .52-.86).. Q 58. 11 EC las IC SI aumentan el uso consistente del condón (.52; .37-.72). Q 33 8 EC las IC SI disminuyen número de parejas (OR .73; .56-.91). Q 15.	Efecto
Herbst 2007b[37]	NR	17	NO	1 EC la IC NO reduce incidencia de HIV (OR 0.62; 0.36-1.06) a 12 y 18	No efecto	IC INDIVIDUALES: MT de 6 IC SI reducen sexo anal desprotegido (OR 0.57; 0.37-0.87). Q 11	Efecto

] MSM				meses. 1 EC la IC NO reduce ITS bacterianas (OR 1.84; 0.85-3.99) a 12 meses. 1 EC la IC efecto en límite estadístico para "nuevas ITSs" (OR 1.66; 1.00-2.74) a 12 meses		IC EN GRUPO: MT de 15 EC las IC sí reducen sexo anal desprotegido (OR 0.73; 0.61-0.88). Q 13 IC COMUNITARIAS: MT de 6 EC las IC SÍ reducen sexo anal desprotegido (OR 0.65; 0.48-0.89). Q 1 En los 3 tipos de IC NO se reduce el número de parejas sexuales, sexo oral desprotegido. Sí se contabilizan resultados de IC que no entran en MT, 41 son "no efecto" y 16 muestran efecto.	
Lu 2014[38] MSM China	NR	2 ECA 6 QE 6 PP 20 T	NO	MT de 6 EC NO reduce prevalencia sífilis (ES -0.01; -0.19-0.17). I2=63.5%. 5 EC la prevalencia no disminuye y en 2 EC la prevalencia de sífilis aumenta en el grupo intervención. MT y 3/10 IC AUMENTA prevalencia de HIV (ES 0.23; 0.02-0.45). I2=76% Los otros 7/10 EC NO se reduce la prevalencia de HIV.	No efecto	17/25 EC IC SÍ aumentó el uso consistente del condón (ES 0.46; 0.35-0.56). I2= 87.2% 8/10 estudios la IC SI aumentó el test de HIV (ES 0.55; 0.38-0.71).	Efecto
Johnson BT 2006[69] PLWH	3324	15	NO	NE	-	MT y 3/19 IC SI aumentaron uso condón (efecto débil d=0.16 /0.08-0.25). Q (18)= 55.15; P<0.001. Los otros 16 estudios la IC NO incrementó el uso de condón. MT y 7/7 IC NO tuvieron efecto sobre el nº de parejas (d -0.01; .0.14). Q (6)= 4.62; p=.593.	Indeterminado
Johnson W 2008[70] MSM	18585	44	SI	NE	-	INTERVENCIÓN vs NO INTERVENCIÓN Todos los estudios: el MT de 40 ECA SI encuentra efecto (RR 0.73; 0.63-0.85). (Q[39 df ]= 28.3, p test= 0.90). Estudios en pequeños grupos MT y 1/18 ECA SI encontraron efecto (RR 0.70; 0.55-0.90). p = 0.74 17/18 ECA NO encontraron efecto en el número de relaciones desprotegidas. Intervenciones individualizadas.	Efecto

						<p>MT y 11/11 ECA NO hay efecto en el número de relaciones desprotegidas (RR 0.8; 0.6-1.06). p= 0.99</p> <p>Intervenciones comunitarias</p> <p>MT y 1 ECA encuentran efecto (RR 0.7; 0.55-0.91) p= 0.29</p> <p>10/11 ECA NO efecto nº de relaciones desprotegidas.</p> <p>INTERVENCIONES vs OTROS TIPOS DE INTERVENCION</p> <p>2/18 ECA y MT SI encuentran en nº de relaciones desprotegidas (RR 0.83; 0.73-0.95).</p> <p>16/18 ECA NO encuentran efecto significativo en nº de relaciones desprotegidas.</p>	
Johnson BT 2009[71] Afroamericanos USA	48585	78	NO	MT IC SI redujeron tasa ITS (d= 0.08; 0.05-0.12). I2 80%.	Efecto	<p>MT IC SI aumentaron el uso del condón (efecto leve: d o mean effect sizes 0.12). I2 73%. No resultados de cada IC.</p> <p>MT IC NO disminuyeron el nº de parejas (0.00-0.07). I2 41%. No resultados de las IC.</p>	Indeterminado
Johnson BT 2011[72] Adolescentes	51240	67	NO	MT IC SI redujeron incidencia ITS (OR 1.72; 1.39-2.17; k=19; d 0.33), 67% pacientes se auto-diagnosticaba e I2 84%	Efecto	<p>Weighted mean effect sizes</p> <p>IC NO mejoraron el uso de condón en relaciones anales (OR 1.02; 0.83-1.24). I2 0%</p> <p>IC SI mejoraron uso global de condón (OR 1.24; 1.13-1.37). I2 81%</p> <p>IC SI redujeron número de parejas (OR 1.20; 1.10-1.32), I2 54%.</p> <p>IC SI retrasaron inicio relaciones (OR 1.20; 1.10-1.32). I2 80%</p> <p>Estimates of sexual frequency effect sizes</p> <p>IC NO encuentran efecto en personas no institucionalizadas (1.09; 0.99-1.20) pero SI en institucionalizadas (1.64; 1.22-2.21).</p>	Indeterminado

						IC NO encuentran efecto si se focaliza en la abstinencia (1.18; 0.94-1.51) pero SI al eliminar abstinencia (1.51; 1.30-1.75).		
Kennedy 2013[73] Mujeres	NR	12 4 ECA	NO		NE	-	<p>MICROCREDITOS (no MT en ningún resultado). 2 EC IC NO aumenta uso de condón en la última relación.</p> <p>MICROCREDITO + EDUCACIÓN 1 estudio la IC NO aumentó el uso del condón. 1 estudio IC NO aumentó el condón en ♀ pero SÍ en ♂. 3 estudios valoran conocimientos, no actitudes.</p> <p>MICROCREDITO + EDUCACION SANITARIA + FORMACION PROFESIONAL 3 estudios las IC NO aumentaron el uso del condón ni disminuyeron nº de parejas.</p> <p>FORMACION PROFESIONAL + EDUCACION SANITARIA 2 EC IC NO aumentan uso de condón.</p>	No efecto
Lazarus 2010[76] Jóvenes 10-24a europeos	NR	19 8 ECA	NO		NE	-	<p>INTERVENCIONES REALIZADA POR UN PROFESOR 5 estudios la IC NO aumentó el uso de condón ni otras variables. 1 estudio IC SÍ aumentó uso en el subgrupo que tuvo el debut sexual después de la IC, pero NO en los que lo tuvieron antes.</p> <p>INTERVENCIÓN POR UN CONSEJERO 3 ECA las IC NO mejoraron ningún comportamiento sexual. 1 ECA IC SÍ redujo relaciones entre chicas de 16 años (40.8% a 34.7%), pero no en chicos. Ese mismo ECA IC NO redujo nº de relaciones sin preservativo.</p>	No efecto

						<p>7 estudios (no-ECA) la IC NO mejora el comportamiento (DNR). 1 ECNA IC Sí mejora (uso de condón con pareja habitual sube del 22 al 45%).</p> <p>INTERVENCION REALIZADA POR PROFESIONAL SANITARIO</p> <p>7 estudios la IC NO cambia el comportamiento sexual.</p> <p>OTROS (jóvenes HIV+, en clínica, en la escuela). 16 estudios la IC no mejora el comortamiento sexual.</p>	
Lopez 2010[77] Mujeres <1 mes post-parto	3017	8	NO	<p>3 ECA NO disminuyen END (1 en grupo "<i>short-term counseling</i>" DNR y 2 en "multiple contacts" OR 0.41; 0.17-1.00 y otro DNR). 1 ECA SI disminuyen embarazos a los 18 meses (OR 0.35; 0.17-0.7).</p>	No efecto	<p>SHORT-TERM COUNSELING</p> <p>1 ECA NO aumenta anticoncepción a 3 meses de una IC (DNR) pero SI a los 6 meses (OR 1.62; 1.0-2.5). 2 ECA NO aumenta anticoncepción a 12 meses. 1 ECA SI aumenta a las 8-12 semanas (OR 19.56; 11.65-32.83).</p> <p>PROGRAMS WITH MULTIPLE CONTACTS</p> <p>1 ECA SI aumenta anticoncepción a los 6 meses (OR 3.24; 1.35-7.79) y 1 ECA NO a los 4 meses (DNR).</p>	Indeterminado
Lopez 2013[78] Mujeres excluyendo "de riesgo"	NR	17 ECA	SI	<p>10/12 ECA IC NO redujeron tasa embarazo (y en 4/4 ECC en que el embarazo se comprobó mediante test). 2/12 ECA IC SI redujo tasa embarazo (uno self-report y otro valoraba 2ºs embarazos por visita a domicilio).</p>	No efecto	<p>6/10 las IC NO incrementaron el uso de cualquier método anticonceptivo tras 1-24 meses. 12/20 las IC NO incrementaron el uso del condón tras 6-36 meses</p>	No efecto
Lopez 2013[79] HTX	44366	7 ECA 8 secundarios	SI	<p>5/5 EC IC NO redujeron tasa embarazo (único mostrado, a 12 meses: 35/365 vs 40/372; OR 0.88; 0.55-1.42). Heterog NA. Resto OR casi idénticos entre 0.83 y 1.09 a 3 años.</p>	No efecto	NR	-

				<p>4/4 EC IC NO redujeron incidencia HIV ni prevalencia.</p> <p>2 EC IC NO redujo tasa VHS-2 y en 2 SÍ se redujo.</p> <p>1 EC IC SÍ (subgrupo Intervention-plus) y 2 EC IC NO redujo prevalencia sífilis.</p> <p>2 EC IC NO redujeron prevalencia gonorrea (o aumentó; Ross 2007; RR 1.93; 1.01-3.71).</p> <p>2 EC IC NO redujeron prevalencia Chlamydia.</p> <p>1 EC IC NO redujo prevalencia Trichomonas a 3 años (1.13: 0.92-1.37).</p>			
Lopez 2014[80] HTX	2078	3 ECA 1 piloto de uno de los 3 ECA	SI	<p>INTERVENCIÓN ENTREGADA POR ORDENADOR, TAILORED vs NON-TAILORED</p> <p>1 ECA IC NO reduce tasa embarazo en 542 mujeres a los 2 años (60/272 vs 62/270; OR 0.95; 0.63, 1.42). Heterog. NA.</p> <p>1 ECA IC NO reduce tasa ITSs en 542 mujeres a los 2 años (43/272 vs 40/270; OR 0.96; 0.61, 1.53). Heterog. NA.</p> <p>COUNSELING + PHONE CALLS vs COUNSELING</p> <p>1 EC IC NO reduce tasa embarazos en 767 mujeres a 12 meses (52/384 vs 63/383; OR 0.80; 0.53-1.18). Heterog. NA.</p>	No efecto	<p>COUNSELING + PHONE vs COUNSELING</p> <p>1 ECA NO mejora uso de anticoncepción doble ni a 3 ni a 12 meses (OR 1.38; 0.87-2.18 y OR 1; 0.51-1.95) respectivamente. Heterog NA</p> <p>COUNSELING vs STANDARD CARE</p> <p>1 ECA NO mejora uso anticoncepción doble ni a 3 ni a 12 meses (OR 0.79; 0.5-1.26 Y 0.75; 0.4-1.4 respectivamente). Heterog NA.</p>	No efecto



				<p>1 EC IC NO reduce tasa ITSs en 767 mujeres a 12 meses (OR 1.08; 0.49-2.41). Heterog. NA.</p> <p>COUNSELING vs STANDARD CARE 1 EC IC NO reduce tasa de END en 771 mujeres (63/383 vs 48/388; OR 1.39; 0.93-2.09). Heterog. NA.</p> <p>1 EC IC NO reduce la tasa de ITS en 771 mujeres a los 12 meses (12/383 vs 18/388; OR 0.66; 0.32-1.40). Heterog. NA.</p>			
McCoy 2009[81] Mujeres Países renta media- baja	42053	11 9 ECA	NO	<p>9 estudios IC NO redujo incidencia HIV y 2 Sí. No MT.</p> <p>3 estudios IC NO redujo sífilis, Chlamydia, gonorrea. No MT.</p> <p>3 estudios IC NO redujo HSV-2 y 1 estudio SI. No MT.</p> <p>1 estudio SI encuentra efecto sobre la variable "cualquier ITS".</p>	No efecto	<p>7/10 estudios IC NO tuvieron efecto sobre conductas de riesgo. No MT.</p> <p>3/10 estudios IC SI tuvieron efecto en algún subgrupo (clientes de prostitutas, pareja no habitual). No MT.</p>	No efecto.
Meader 2010[82] Drogaadi ctos	11687	35	SI	NE	-	<p>INTERVENCIONES PSICOSOCIALES MULTISESIÓN vs EDUCACION ESTANDARD MT NO encuentra diferencias respecto control (RR 1.05; 0.98-1.13). I2 49%.</p> <p>EDUCACION STANDARD vs CONTROL MÍNIMO MT NO encuentra diferencias (RR 1.07; 0.7-1.64). I2 0.05%.</p> <p>INTERVENCIONES PSICOSOCIALES MULTISESIÓN vs CONTROL MÍNIMO MT SI encuentra diferencias (RR 1.34; 1.03-1.73). Heterog NA.</p>	No efecto.

Meader 2013[83] Droga- adictos adultos	19209	51	NO	NE	-	<p>MT y 6/46 IC SI aumentaron uso de condón y sexo protegido comparado con educación (OR 0.86; 0.77, 0.96). I2 53%.</p> <p>39 IC NO aumentaron uso de condón y sexo protegido comparado con educación.</p> <p>MTy 3/7 IC SI aumentaron uso de condón y sexo protegido comparado mínima/no IC (K = 7; OR 0.60; 0.46, 0.78). I2 53%.</p> <p>4/7 IC NO aumentan uso de condón y sexo protegido comparado con no o mínima intervención.</p>	Efecto
Michielsen 2010[84] Jóvenes Subsa- harianos	50990	31 11 ECA 5 PP 15 T	NO	<p>MT e IC NO reducen tasa de HIV (RR 0.91; 0.66-1.26) ni de END (2 ensayos). I2= 0%. 1 ensayo aumenta prevalencia de Gonorrhoea en el grupo que recibe la IC. 1 ECA SI reduce incidencia HSV-2 (RR 0.67; 0.47-0.96). NO la reduce analizando hombres y mujeres por separado. El mismo ECA NO reduce prevalencia Chlamydia, sífilis ni prevalencia de HSV-2 (a 24 meses).</p>	No efecto	<p>MT e IC SÍ aumentaron uso condón última relación sólo en varones (OR 1.46; 1.31-1.64). I2 16.5%.</p> <p>En mujeres las IC NO lo aumentaron, pero no dan datos por la I2= 66%. 7/9 IC NO encuentran efecto.</p> <p>MT SI aumenta uso condón "en general o alguna vez" (RR 1.32; 1.25-1.40). I2 0%.</p> <p>En mujeres y población general no dan datos por la I2= 75% y 57.2% respectivamente.</p>	Efecto
Moreno 2014[43] Pobla- ción general. Pacien- tes con ITS Droga- adictos Prosti- tutas MSM	75891	9 ECA	SI	<p>MT y 4 ECA en 14279 las IC NO mejoraron incidencia HIV tras 2-4 años (RR0.90, 0.69-1.19). I2 0%.</p> <p>MT y 3 ECA en 9042 participantes las IC NO mejoraron prevalencia HIV tras 3-9 años (RR 1.02, 0.79-1.32). I2 0%.</p> <p>MT 2 ECA en 3877 participantes las IC NO mejoraron incidencia VHS-2 (RR 0.76, 0.55-1.04). I2 0%.</p> <p>MT y 2 ECA en 2974 participantes las IC NO mejoraron prevalencia VHS-2 (RR 1.01, 0.85-1.20). I2 15%.</p>	No efecto	<p>MT y 3 ECA en 1898 las IC SI aumentó uso de condón en última relación (255/961 vs 207/937; RR 1.20, 1.03-1.40). I2 14%.</p> <p>1 ECA la IC NO aumenta el uso de condón en la última relación con pareja no habitual (RR 1.16; 0.78-1.72) Heterog NA.</p> <p>1 ECA la IC NO aumenta uso condón pareja habitual últimos 3 años (RR 1.03; 0.91-1.16). Heterog NA.</p> <p>1 ECA la IC NO aumentó el uso consistente de condón a los 6 meses (RR 0.63; 0.38-1.05). Heterog NA. (Resultados negativos, casi idénticos, a los 12 y 24 meses).</p>	No efecto

				<p>1 ECA IC NO modificó incidencia sífilis (RR 0.59; 0.18-1.95).</p> <p>MT y 3 ECA IC NO mejoró prevalencia sífilis (RR 0.91, 0.71- 1.17). I2 0%.</p> <p>MT y 5 ECA IC NO mejoró prevalencia gonorrea (RR 1.16, 0.67-2.02). I2 0%.</p> <p>MT y 5 ECA IC NO mejoró prevalencia Chlamydia (RR 0.94, 0.75-1.18). I2 0%.</p> <p>MT y 2 ECA IC NO mejoró prevalencia Trichomonas (RR 1.00, 0.77-1.30) pero en 1 SÍ (RR 0.07; 0.02-0.18) I2 0%.</p> <p>MT y 3 ECA IC NO mejoraron una puntuación biológica compuesta (RR entre 0.72 y 0.94). Heterog NA.</p> <p>Hay otras comparaciones con resultados parecidos entre promoción de condón vs promoción + distribución masiva de condón.</p>		<p>MT y 5 ECA 4008 participantes IC NO disminuyó los que comunicaban 2 o menos parejas último año (RR 0.90, 0.78-1.04). I2 0%.</p>	
Mullen 2002[85] Adolescentes experimentados	NR	16	NO	<p>MT e IC NO redujeron la tasa de ITS (OR 1.18; 0.48-2.86). Q 0.20</p>	No efecto	<p>MT IC SI redujeron el nº de relaciones sin preservativo (OR 0.66; 0.5-0.88). Q 31.48.</p> <p>Las IC NO redujeron el nº de parejas (OR 0.89; 0.76-1.05). Q 6.92</p>	Indeterminado
Naranbai 2011[86] Jóvenes "sin techo" 12-24 años	615	3	SI	NE	-	<p>1 ECA IC NO efecto en varones (nº de parejas, frecuencia de sexo sin protección a los 3 y 24 meses). En el mismo ECA la IC SI tuvo efecto en mujeres (OR 0.78; 0.29 y 0.45 para cada resultado).</p> <p>1 ECA la IC NO tuvo efecto en una escala sobre 7 preguntas. A los 3, 6 y 12 meses la puntuación era 1.4 en ambos grupos.</p>	No efecto

						1 ECA la IC NO tuvo efecto sobre el número de parejas a las 24 horas y 3 meses ni en el uso de condón (DNR).	
Neuman 2002[87] Parejas HTX EUA	10002	10	NO	MT y 3/6 IC SI encontró efecto de las IC (OR 0.74; 0.62-0.89).	Efecto	MT SI encuentra efecto en uso de condón (OR 0.69; 0.53-0.90) y sexo desprotegido (OR 0.74; 0.54-0.99). Q 20.7; p 0.004. MT NO encuentra efecto en el número de parejas (OR 1.03; 0.83-1.29). 15/17 estudios NO encuentran efecto de la IC. Sólo pueden MT de datos de 10 estudios. De éstos, 8/10 estudios NO encuentran efecto de la IC y 2/10 SI.	Indeterminado
Ojo 2011[45] Profesiones de riesgo (transportistas, emigrantes, militares, marinos, turismo)	11164	9	SI	VOLUNTARY COUNSELING AND TESTING 1 ECA IC NO reduce incidencia HIV (RR 1.4; 0.71-2.7). EDUCACION Y ENTRENAMIENTO vs EDUCACION ALTERNATIVA 1 ECA IC SI reduce incidencia de ITS (RR 0.68; 0.48-0.96).	Indeterminado	VOLUNTARY COUNSELLING AND TESTING vs NO VCT 1 ECA SI reduce auto-reporte de síntomas de ITSs (RR 0.10; 0.71-2.7). 1 ECA NO reduce número de relaciones sin protección (RR 0.71; 0.42-1.22). 1 ECA SI reduce sexo sin protección con prostitutas (RR 0.46; 0.22-0.92). 1 ECA NO reduce sexo con prostitutas (RR 0.99; 0.78-1.25). EDUCACION vs NO INTERVENCION 1 ECA SI se reduce sexo sin protección (RR 0.19; 0.04-0.83). 1 ECA NO reduce número de parejas (RR 0.47; 0.21-1.04). EDUCATION AND TRAINING vs EDUCACION ALTERNATIVA MT y 1/3 ECA Si se reduce sexo desprotegido (SMD -0.17; -0.29- -0.05). 12 0%. Los otros 2 ECAs NO efecto.	No efecto

						<p>Otro ECA que no entra en anterior MT NO lo reduce (RR 0.96; 0.9-1.02; 474/671 vs 495/671).</p> <p>1 ECA NO reduce sexo desprotegido con prostituta (MD -0.16; -0.37-0.05).</p> <p>MT y 2/3 ECAs NO se reducen las parejas sexuales (MD -0.22; -0.52-0.08). I2 80%.</p> <p>Otro ECA que no entra en anterior MT NO reduce parejas (RR 1.04; 0.95-1.15).</p>	
Oringanje 2009[55] Adolescentes 10-19 años	95622	41	SI	<p><b>INTERVENCIONES MULTIPLES</b></p> <p>MT y 2 ECA individualizado IC NO reduce riesgo de END (RR 0.72; 0.51-1.03). I2 45%</p> <p>MT y 5 ECA cohortes IC NO reduce riesgo END (RR 0.5; 0.23-1.09). I2 75%.</p> <p>1 ECA IC NO reduce el número de nacimientos (10/242 vs 15/242; RR 0.67; 0.31-1.45). Heterog NA.</p> <p>1 ECA IC NO reduce riesgo de segundo END (8/70 vs 19/79; RR 0.48 0.22-1.02). Heterog NA.</p> <p><b>USO CONTRACEPCION</b></p> <p>1 ECCI la IC NO reduce ITS (5/30 vs 11/34; RR 0.52 0.20-1.31).</p> <p><b>PROMOCION CONTRACEPCION</b></p> <p>2 ECA IC NO reduce riesgo de END (133/1572 vs 155/1868 RR 1.01 0.81-1.26).</p> <p>2 ECA IC NO reduce riesgo de ITS (142/1572 vs 193/1868; RR 0.92 0.75-1.13).</p>	No efecto	<p><b>INTERVENCIONES MULTIPLES</b></p> <p>MT y 1/3 ECA individualizado SI retrasa inicio RS (308/844 vs 331/702; RR 0.86; 0.77-0.96). I2 0%.</p> <p>MT y 5/6 EC IC NO retrasa inicio relaciones (RR 0.9; 0.77-1.06). I2 64%.</p> <p>MT y 5/5 ECA cohortes IC NO aumenta uso de medidas de control nacimientos (RR 1.01; 0.72-1.43). I2 85%.</p> <p>2 EC IC NO efecto en uso de condón en la última RS (149/182 vs 162/206; 1.03; 0.95-1.13).</p> <p>3 EC IC NO efecto en uso de condón en la última RS (686/1369 vs 304/587; RR 1.01 0.87-1.16).</p> <p>3 EC IC NO aumentó "consistencia" en el uso del condón (203/474 vs 168/471; RR 1.10 0.74-1.64).</p> <p>2 EC IC NO aumentó "consistencia" en uso condón (61/129 vs 22/167; RR 2.78 0.98- 7.84) (peor casi significativo).</p> <p>3 EC IC NO efecto en uso de anticonceptivos hormonales (594/2379 vs 392/1608; RR 1.01 0.71-1.43).</p> <p><b>INTERVENCIONES EDUCACIONALES</b></p> <p>EC IC NO retrasa inicio RS (91/350 vs 45/175; RR 1.02; 0.67-1.54).</p> <p>2 EC IC aumenta uso preservativo en la última RS (258/704 vs 190/727 RR 1.18 1.06-1.32).</p>	No efecto

				Autores: sólo 3 ECA determinan ITS y embarazo mediante pruebas objetivas, y en los 3 la IC NO ve efecto.		<p>PROMOCION CONTRACEPCION</p> <p>1 EC IC NO retrasa inicio RS (RR 1.02 ♂ y 0.89 ♀).</p> <p>2 EC IC NO aumentó el uso del condón última RS (457/1395 vs 622/1696; RR 0.94 0.87-1.04).</p> <p>1 EC IC NO mejoró la "consistencia" del uso del condón (99/826 vs 149/1124; RR 0.9; 0.71-1.15).</p> <p>2 EC IC SI aumentó el uso de anticonceptivos hormonales (366/1395 vs 279/1696; RR 2.22; 1.07-4.62).</p> <p>1 EC IC NO aumentó el uso de contracepción de emergencia (63/195 vs 79/220; RR 0.9; 0.69-1.18).</p>	
Ota 2011[88] Sex workers and clients high-outcome countries	1795	2 ECA 2 PP	SI	2 ECA IC NO redujo incidencia ITSs en 627 prostitutas (67/306 vs 97/321 RR 0.46; 0.11-1.98). I2 82%.	No efecto	<p>1 ECA + 2 EC IC NO aumentó uso condón 1133 prostitutas (481/560 vs 473/573; RR 1.04; 0.99-1.09). I2 63%.</p> <p>1 ECA IC NO aumentó uso de condón en 26 clientes de prostitutas (7/9 vs 12/17 RR 1.1; 0.69-1.75).</p> <p>1 ECA IC SÍ mejoró prevalencia ITS 288 clientes prostitutas (1/141 vs 11/147; RR 0.09; 0.01-0.72) síntomas auto-reportados.</p>	No efecto
Pandor 2015[89] Esquizofrenia, bipolar.	NR	13	NO	NR	-	<p>5 ECA IC NO tuvo efecto sobre el número de parejas y en 2 ECA la IC SI tuvo efecto.</p> <p>3 ECA IC NO tuvo efecto sobre el nº de relaciones sin preservativo y 3 ECR la IC SI tuvo efecto.</p>	No efecto
Picot 2012[90] Adolescentes 13-19 años colegios	NR	15 ECA	NO	NR	-	<p>MT y 3/5 ECA IC NO retrasaron inicio de las RS en 12474 (RR 1.03; 0.74-1.43). I2 0%.</p> <p>MT y 13/15 ECA IC NO aumentaron el uso de condón (OR 1.07; 0.88-1.30). I2 12.9%.</p> <p>6/6 ECA las IC NO reducen nº de parejas (en uno subgrupo reduce relaciones anales).</p>	No efecto

Scott-Sheldon 2010[91] Pacientes Unidades ITS	67538	32	NO	MT NO tiene efecto incidencia ITS a corto plazo (d -0.08) pero SI a medio-largo plazo (d+=0.10). I2 96% y 70% respectivamente. MT e IC SI tuvieron efecto en la incidencia de HIV a largo plazo (d+=0.64). I2 99%.	Efecto	IC NO tuvieron efecto n el uso de condón a largo plazo (d+= 0.04) pero SI a corto plazo (d+=0.05-0.09). Las IC NO tuvieron efecto en el número de parejas (d+=0.05-0.09), aunque SI a corto plazo (d+=0.08).	Indeterminado
Schnall 2014 MSM[92]	NR	13	NO	NR	-	SMS y e-mails: 1 estudio la IC NO tuvo efecto sobre el uso de condón. Videojuego: 1 estudio la IC NO tuvo efecto sobre el uso de condón <i>Keep It Up!</i> (programa interactivo online) la IC SÍ tuvo efecto a las 12 semanas.	No efecto
Shepherd 2011[93] Mujeres Prevención ca. cérvix	NR	23 ECA	SI	COMPARACIÓN 1: IC vs intervención básica ("standard practice"). 3/4 EC IC NO disminuye Chlamydia. 2/2 EC IC NO disminuye Gonorrea. 2/2 EC IC NO disminuye Trichomoniasis. 1/1 EC IC NO disminuye enf. infl. pélvica.  COMPARACION 2: IC vs promoción salud general. 1 EC IC aumenta o disminuye Chlamydia según método de análisis (incidencia por 100 personas-año vs modelo regresión) 1 EC IC AUMENTA Gonorrea (NS). 1 EC IC NO disminuye Trichomonas.  COMPARACION 3: IC vs otra IC por otro proveedor o medio.	No efecto	COMPARACION 1: IC vs intervención básica ("standard practice"). 2/6 EC SI aumenta uso condón (a 6-12 meses); 2/6 NO aumenta (a 24 meses); 2/6 no se reporta diferencia estadística. 4/5 EC NO aumenta uso condón en última RS.  COMPARACION 2: BI vs promoción salud general. 1 EC SI aumenta consistencia y en 1 EC NO. 2 EC aumenta uso condón última RS (sólo son mujeres), y en 1 EC NO (mujeres y hombres). 2 EC aumenta uso condón en RS 6-12 meses y en 2 ECC no mejora. 1 EC IC aumenta el uso de condón femenino, pero no masculino (at least one in 6 months). 2 EC IC aumentan uso condón últimos meses (uno sólo mujeres) y en 1 EC no aumenta. 2 EC IC no disminuyen el número de parejas, y en otras 3 tampoco.	Indeterminado

				<p>1 EC IC disminuyó Chlamydia cuando era diagnóstico autoreportado pero NO cuando era determinado clínicamente (12% power at <math>\alpha= 0.05</math>).</p> <p>1 EC una composición de ITS disminuye cuando es auto-reportado.</p> <p>COMPARACION 4: IC vs no-intervención.</p> <p>No hay EC que evalúen casos de ITS IC vs no intervención.</p>		<p>1 EC disminuyó de forma NS la actividad sexual a los 6 meses de la IC y en otro no se dice si la diferencia fue significativa.</p> <p>COMPARACION 3: IC vs IC por otro proveedor o medio. No hay diferencias significativas en uso puntual o consistente del preservativo; ni en la actividad sexual.</p> <p>COMPARACION 4: IC vs no intervención. 1 EC IC no aumentó frecuencia uso condón. 4 datos no valorables (p30).</p> <p>1 EC IC NO aumenta el nº de RS protegidas. En otro la IC combinada &gt; no intervención &gt; IC informativa.</p> <p>1 EC IC disminuye el número de parejas.</p> <p>1 EC IC no aumentó nº de mujeres abstinentes.</p>	
Tolou-Shams 2010[34] Adolescentes 13-18 Condena judicial	3700	16	NO	NE	-	<p>5/8 estudios el efecto fue muy modesto (d de Cohen .18; .09-.28); en 4/8 ECRs la IC NO encontró efecto de la IC.</p>	Efecto
Townsen 2013[95] Varones HTX países renta baja-media	NR	19	NO	NE	-	<p>9 estudios SI hay efecto en el uso de condón; 3 resultados mixtos; 6 NO hay efecto.</p> <p>7 estudios NO hay efecto sobre el número de parejas; 4 estudios SI; 2 resultados mixtos.</p>	Indeterminado
Underhill 2007[96]	15940	13	SI	Son programas de abstinencia	No efecto	<p>7/7 ECA IC NO redujo personas que comunicó haber tenido una ITS (en 1 incluso aumentó).</p> <p>5/5 ECA IC NO redujo nº RS.</p>	No efecto



Jóvenes USA				8/8 IC NO redujeron embarazos auto-reportados (1 EC aumentó en grupo que recibe IC). No MT. 9/9 IC NO reducción ITS. No MT.		Otros resultados: no retraso edad inicio sexual, sexo vaginal, uso de condón (13 comparaciones en total).	
Underhill 2008[97] Jóvenes USA	37724	39	SI	Programas "abstinencia-plus" 3 ECA NO redujeron tasa de ITS (autoinformado). 7 ECA las IC NO disminuyeron tasa END.	No efecto	2 ECA SI y 1 NO encontró efecto a los 3 y 12 meses en incidencia de sexo vaginal no protegido. 6 ECA SI y 6 ECAs NO encontraron efecto en frecuencia de sexo vaginal no protegido. 1 ECA SI y 1 ECA NO encontró efecto en frecuencia de sexo anal no protegido. 3 ECAs SI y 2 ECAs NO encontraron efecto en frecuencia combinada de sexo vaginal, oral o anal. 5 ECA SI y 8 ECA NO efecto en frecuencia de cualquier sexo vaginal. 1 ECA NO efecto frecuencia sexo oral. 2 ECA SI y 1 ECA NO encontró diferencias en incidencia de cualquier sexo anal. 1 ECA NO efecto en incidencia de "sexo casual" y otro en "frecuencia de sexo casual". 9 ECA NO y 4 SI hallaron diferencias en el nº de parejas sexuales. 14 estudios informaron efecto protector significativo en uso de preservativo y 12 ECA NO. 4 EC SI y 15 EC NO efecto en retraso iniciación sexual.	Indeterminado
Ward 2005[54] Pacientes Unidades ITS	NR	14	NO	MT y 7/8 ECA IC NO redujeron ITS confirmadas por laboratorio (RR 1.00; 0.81-1.23; n=8323). I2 59% MT y 3/3 ECA IC NO redujeron ITS diagnosticadas clínicamente (RR 1.23; 1.01-1.50) (de hecho. aumentan). I2 0%.	No efecto	1/2 ECA IC NO disminuyen ITS self-report (5/60 vs 11/63; RR 0.48; 0.18-1.29) y 1 SI (252/1222 vs 319/1204; RR 0.78; 0.67-0.90, pero es un estudio que no encuentra resultados con ITS diagnosticadas objetivamente). MT y 2/7 ECA IC SI aumentaron el uso "consistente" del condón (1163/2761 vs 966/2700; RR 1.17 1.10-1.25). I2 0%.	Indeterminado

<p>Wariki 2012[98] Sex workers and clients low-outcome countries</p>	<p>8698</p>	<p>13</p>	<p>SI</p>	<p><b>SOCIAL COGNITIVE THEORY vs STANDARD CARE</b>  1 EC IC NO reduce incidencia HIV en 709 prostitutas a 6 meses (0/341 vs 4/368; RR 0.12; 0.01-2.22).  1 EC IC NO reduce incidencia sífilis en 709 prostitutas a 6 meses (6/341 vs 14/368; RR 0.46; 0.18-1.19).  1 EC IC NO reduce incidencia gonorrea en 709 prostitutas a 6 meses (9/341 vs 14/368; RR 0.69; 0.3-1.58).  1 EC IC NO reduce incidencia Chlamydia en 709 prostitutas a 6 meses (13/341 vs 17/368; RR 0.83; 0.41-1.67),  1 EC IC SÍ reduce incidencia cualquier ITS en 709 prostitutas a 6 meses (20/341 vs 38/368; RR 0.57; 0.34-0.96).</p> <p><b>COMMUNITY EMPOWERMENT vs STANDARD CARE</b>  1 EC IC NO mejora prevalencia sífilis a 6 meses en 2147 prostitutas (129/1292 vs 68/855; RR 1.26 0.95-1.66).  1 EC IC NO mejora, empeora prevalencia HSV-2 a 6 meses 2147 prostitutas (375/1292 vs 180/855; RR 1.38; 1.18-1.61).</p> <p><b>PEER EDUCATION PLUS CLINIC-BASED COUNSELLING vs PEER EDUCATION sola.</b></p>	<p>No efecto</p>	<p><b>TEORIA COGNITIVA SOCIAL vs STANDARD COUNSELING</b>  MT y 2 ECA IC SÍ mejora uso consistente condón en 804 prostitutas a 6 meses (335/387 vs 320/417; RR 1.14; 1.07-1.21).  1 ECA IC NO mejora media uso condón 612 prostitutas a 1 mes vaginal anal, oral con esposo, cliente regular o esperádico.  1 ECA IC NO mejora media de RS en que se usa condón entre prostitutas a los 6 meses (51.6 vs 43.9; RR 7.70; 0.11-15.29).  1 ECA NO mejora actividad sexual 869 prostitutas último mes (409 vs 460: sexo vaginal, oral o anal).</p> <p><b>TEORIA COGNITIVA SOCIAL vs NO INTERVENCION</b>  1 ECA IC NO mejora us consistente de condón a los 7 días (29/48 vs 33/50; RR 0.92 0.68-1.24).  1 ECA IC NO mejora uso consistente de condón a los 6 meses (24/48 vs 28/50; RR 0.89; 0.61-1.30).  1 ECA NO mejora uso global consistente de condón por prostitutas (5/48 vs 8/50; RR 0.65; 0.23-1.85).</p> <p><b>COMMUNITY EMPOWERMENT vs STANDARD CARE</b>  1 ECA IC SI mejora uso consistente de condón con clientes regulares prostitutas (180/855 vs 491/1292; RR 0.55 0.48-0.64).  2 ECA NO mejoran uso condón con clientes (1346/1382 vs 896/948; RR 1.08; 0.86-1.36).  1 ECA SI mejora cambio en 100% de uso condón a 6, 11 y 16 meses (35-37/92 vs 16-19/93; RR 1.69 a 2.13).</p> <p><b>PEER EDUCATION PLUS MANAGER TRAINING vs STANDARD CARE</b></p>	<p>Indeterminado</p>
--	-------------	-----------	-----------	---	------------------	--	----------------------

			<p>2 ECA realizan 12 comparaciones no hay mejoría de prevalencia de Chlamydia, gonorrea, trichomonas o cualquier ITS a los 12 y 18 meses. Sólo mejora prevalencia Chlamydia a 6 meses en 1 ECA (RR 0.7; 0.5-0.97).</p> <p>PROMOTION OF FEMALE AND MALE CONDOM vs PROMOTION OF MALE CONDOM</p> <p>1 EC NO reduce incidencia de VIH (RR 0.07%; 0.00-1.38)</p> <p>1 EC reduce incidencia Chlamydia (RR 0.71; 0.52-0.98)</p> <p>1 EC reduce incidencia gonorrea (RR 0.63; 0.45-0.88)</p> <p>INTENSIVE STI SCREENING vs BASIC STI SCREENING</p> <p>1 EC NO reduce incidencia de VIH a 6 meses (6/108 vs 10/117; RR 0.65; 0.24-1.73).</p> <p>1 EC SI reduce prevalencia de Chlamidia a los 6 meses (3/273 vs 13/269; RR 0.23; 0.07-0.79)</p> <p>1 EC NO reduce prevalencia trichomonas a 6 meses (29/273 vs 26/269; RR 1.10; 0.67-1.82)</p> <p>1 EC SI reduce la prevalencia de gonorrea (10/273 vs 26/269; RR 0.38; 0.19-0.77).</p> <p>En el resto de comparaciones no hay resultados objetivos.</p>	<p>1 ECA la media de uso de condón en 6 meses SI mejora (415 vs 141; SMD 1.34; 1.10-1.58)</p> <p>PROMOCION USO DE CONDON FEMENINO + MASCULINO vs SOLO MASCULINO</p> <p>2 ECA SI aumentó uso combinado (33/283 vs 272/281; RR 0.12; 0.09-0.17).</p> <p>VCT vs STANDARD CARE OF STI</p> <p>1 ECA SI aumenta uso consistente con clientes (74/141 vs 35/137; RR 2.05; 1.48-2.85).</p>	
--	--	--	---	--	--

Pie de tabla: (\*) sí hay efecto si se hace OR “fixed effect model” (lo que presupone que hay efecto), pero no si se calcula con “random effect model”[99]; DNR: datos no reportados; EC: ensayo clínico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HTX: heterosexuales; Heterog NA: heterogeneidad no aplicable; IC: intervención conductual; MD: mean difference; MSM: men who have sex with men; MT: meta-análisis; NA: no aleatorizados; NR: no reportado; NE: no evaluado; PLWH: people living with HIV; PP: pre-post intervención; QE: cuasi-experimentales; RS: relaciones sexuales; SMD: standard mean difference; T: transversal (“cross-sectional”); VCT: “voluntary counseling and testing”. Siempre que se alude a “efecto” se sobreentiende un resultado estadístico significativo (“efecto”) o que no lo es (“no efecto”), y no necesariamente efecto.

## Anexo I

### Documento de aprobación del proyecto de tesis doctoral.



Universitat  
Internacional  
de Catalunya

Campus Barcelona  
Immaculada 22, 08017 Barcelona  
Tel. 93 254 18 00 Fax 93 254 18 50

Campus Sant Cugat  
Josep Trueta s/n, 08195 Sant Cugat del Vallès  
Tel. 93 504 20 00 Fax 93 504 20 01

Sr. Antoni Macaya Pascual  
Coroleu 14  
08030 Barcelona

Distinguido Sr.

Por la presente, le informo que el Comité de Admisión el Periodo de Investigación del Doctorado en Investigación en Salud en su sesión del 23 de noviembre de 2010, y una vez estudiada su solicitud, ha acordado:

Admitir al Sr. Antoni Macaya Pascual al Periodo de Investigación del Doctorado en Investigación en Salud.

Aprobar el Proyecto de Tesis titulado "Intervenciones en neoplasia intraepitelial anal (NIA)", y nombrar al Dr. Albert Balaguer Santamaría como Director de Tesis y proponer a la Comisión de Doctorado de la UIC el nombramiento del Dr. Urbà González-Castro como Codirector de la Tesis.

Aprovecho la ocasión para saludarle cordialmente,

  
Universitat Internacional  
de Catalunya

Carlos Velilla Giménez  
Secretario Académico  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Sant Cugat del Vallès, 24 de noviembre de 2010

## Anexo II

### Aceptación del Comité de Ética en Investigación Humana.

#### CARTA APROVACIÓ DIRECTA PROJECTE PEL CER

Codi de l'estudi: MED-2015-07

Versió del protocol: 1.0

Data de la versió: 23/11/2010

Títol: Intervenciones en neoplasia intraepitelial anal

Sant Cugat del Vallès, 10 de novembre de 2015

**Investigador: Antoni Macaya Pascual**

**Títol de l'estudi: Intervenciones en neoplasia intraepitelial anal**

Benvolgut,

Valorat el projecte presentat, el CER de la Universitat Internacional de Catalunya, considera que, el contingut de la investigació, no implica cap inconvenient relacionat amb la dignitat humana, dignitat d'animals, ni atempta contra el medi ambient, ni té implicacions econòmiques ni conflicte d'interessos.

Per aquests motius, el Comitè d'Ètica de Recerca, **RESOLT FAVORABLEMENT**, emetre aquest **CERTIFICAT D'APROVACIÓ**, per que pugui ser presentat a les instàncies que així ho requereixin.

Em permeto recordar-li que si en el procés d'execució es produís algun canvi significatiu en els seus plantejaments, hauria de ser sotmès novament a la revisió i aprovació del CER.

Atentament,



**Dr. Josep Argemí**  
**President CER-UIC**



Raffaello Sanzio. La Stanza della Signatura (Parete Sud, "Virtù e la Legge"). 1511. Roma.