



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**INCIDENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD ENTRE PACIENTES QUE HAN RECIBIDO
ESTRATEGIA DE SIMPLIFICACIÓN TERAPÉUTICA CON BICTEGRAVIR/TENOFOVIR
ALAFENAMIDA/EMTRICITABINA EN COMPARACIÓN CON LOS TRATAMIENTOS
HABITUALES, EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN CONTROL VIROLÓGICO,
EN LA POBLACIÓN DE LA CLISIDA DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

HUGO QUETZALCÓATL MONTOYA PÉREZ

ASESORES:

M EN C. EVANGELINA GONZÁLEZ FIGUEROA
DR. JORGE MONDACA FIGUEROA

Ciudad de México, Febrero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚM. 1 "DR. CARLOS MACGREGOR
SÁNCHEZ NAVARRO".
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA



Incidencia de sobrepeso y obesidad entre pacientes que han recibido estrategia de simplificación terapéutica con Bictegravir/Tenofovir alafenamida/emtricitabina en comparación con los tratamientos habituales, en pacientes con infección por VIH en control virológico, en la población de la CLISIDA del Hospital General Regional 1.

PRESENTA:

Hugo Quetzalcóatl Montoya Pérez

Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna

Adscripción: HGR No 1

Servicio: Medicina Interna

Matrícula: 97371452

Teléfono: 773125098 No hay fax

Correo electrónico: ketz_a_31@hotmail.com

ASESORES DE TESIS:

M en C. Evangelina González Figueroa

Investigador Asociado-B

Adscripción: HGR No 1

Servicio: Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Matrícula: 7607636

Teléfono: 5550875871 No hay fax

Correo electrónico: evangelisgf@hotmail.com

Dr. Jorge Mondaca Figueroa

Médico Especialista en Medicina Interna

Adscripción: HGR No 1

Servicio: Medicina Interna

Matrícula: 99376428

Teléfono: 5519488596 No hay fax

Correo electrónico: dr_mondaca@hotmail.com

Número de Registro Institucional: R-2021-3609-004

Ciudad de México, 2021

HOJA DE FIRMAS

Incidencia de sobrepeso y obesidad entre pacientes que han recibido estrategia de simplificación terapéutica con Bictegravir/Tenofovir alafenamida/emtricitabina en comparación con los tratamientos habituales, en pacientes con infección por VIH en control virológico, en la población de la CLISIDA del Hospital General Regional 1.

Dr. Arturo Hernández Paniagua
Director Médico Hospital General Regional Número 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Dra. Tzeithel Athenea Castillo Altamirano
Coordinación de Educación e Investigación en Salud Hospital General Regional Número 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Dra. Evangelina González Figueroa
Asesor de Tesis Hospital General Regional Número 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Dr. Jorge Mondaca Figueroa
Asesor de Tesis Hospital General Regional Número 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	7
Antecedentes	8
Planteamiento del problema	11
Pregunta de investigación	12
Justificación	13
Objetivos	14
Hipótesis	15
Material y métodos	16
Organización general	19
Aspectos éticos	19
Resultados	20
Discusión	22
Conclusiones	24
Bibliografía	25
Anexos	28

Resumen

Incidencia de sobrepeso y obesidad entre pacientes que han recibido estrategia de simplificación terapéutica con Bictegravir/Tenofovir alafenamida/emtricitabina en comparación con los tratamientos habituales, en pacientes con infección por VIH en control virológico, en la población de la CLISIDA del Hospital General Regional 1.

Montoya Pérez Hugo Quetzalcoatl¹, González Figueroa Evangelina², Mondaca Figueroa Jorge³. ¹ Médico Residente de medicina Interna-HGR 1, ²Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica-HGR 1, ³Servicio de Medicina Interna-HGR 1

Antecedentes: El descubrimiento de que el inicio temprano de terapia antirretroviral disminuye la muerte y complicaciones independientemente del conteo de CD4 en pacientes con VIH, cambio las indicaciones de inicio de tratamiento, siendo ahora usado de manera universal. A pesar de los beneficios mostrados aún existe poca adherencia, por lo que han surgido diversas alternativas terapéuticas, para mejorar la cobertura y apego, que consisten en disminuir los efectos adversos y menor número de tabletas. Los inhibidores de integrasa, han demostrado en estudios adecuada supresión viral y alta tolerabilidad. Sin embargo, se ha visto como efecto el aumento de peso y la aparición de obesidad, que pueden disminuir el apego en pacientes y son factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Objetivo: Determinar la incidencia a 24 semanas de seguimiento, en el incremento de peso, cambio porcentual del índice de masa corporal en paciente con simplificación a terapia ARV a base BIC/TAF/FTC, comparado con los pacientes que reciben tratamiento habitual, en pacientes con infección por VIH en control virológico.

Material y método: Estudio de cohorte retrospectivo, se incluyeron a pacientes derechohabientes que se encontraban en el área de CLISIDA, de ambos sexos, mayores de 18 años, con seguimiento a partir de 2015, con carga viral indetectable al menos 6 meses, se excluyeron a pacientes que iniciaron tratamiento para DM T2, cirugía previa a los 6 meses desde el cambio de medicamento, embarazo durante el seguimiento. El periodo de estudio fue del 1º de marzo al 30 de agosto del 2020. Se trata de una investigación sin riesgo, sólo se reconstruyó la cohorte de pacientes a través de la revisión de expediente clínico. Se hizo un análisis exploratorio de datos, diferencia de promedios ("t" student) o medianas (U Mann y Whitney) en variables continuas. Se calculó incidencia acumulada, intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}), la razón de riesgos (RR).

Resultados: La población de estudio de esta cohorte fue un total de 1850 pacientes. El periodo de fue del inicio de tratamiento de simplificación (BIC/TAF/TDF) hasta al menos 24 semanas de seguimiento. La muestra fue de 914 pacientes, 565 (61.8%) fueron sometidos a cambio de ARV y 349 (38.1%) permanecieron con el mismo tratamiento. La mayoría fueron hombres (94.9%). El peso promedio fue de 74.4 kg (DE=9.53) para simplificación, contra 73.93 (DE=9.23) para esquema habitual. Los pacientes que presentaron incremento de peso fueron 332 pacientes en el grupo de simplificación y 182 pacientes en el grupo habitual. La tasa de incidencia a 24 semanas de cambio de tratamiento fue de 0.0032 días persona en el tratamiento simplificado, en comparación con el tratamiento habitual que fue de 0.0028 días persona. Al estimar la incidencia acumulada, se muestra una mayor incidencia y el riesgo relativo para el incremento de peso fue igual a la estimación de la razón de tasas (RR=1.13 IC_{95%}=1-1.27), con una asociación estadísticamente significativa.

Conclusiones: El uso del tratamiento simplificado con Bictegravir/Tenofovir alafenamida/Emtricitabina en comparación a los a tratamientos habituales instaurados en los pacientes con VIH, mostro un incremento de peso y de índice de masa corporal, aunque este incremento fue discreto. Siendo el peso un parámetro más temprano que el índice de masa corporal para detectar este efecto adverso en estos pacientes.

Palabras clave: Incidencia acumulada, Terapia simplificada bicitegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina, VIH

Introducción

La infección por Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH) es una pandemia desde las últimas décadas del siglo pasado, se estima que se han infectado más de 75 millones de personas, de las cuales al menos 37 millones viven actualmente con la infección ⁽¹⁾.

En México se han notificado un total de 210,931 casos desde 1983 hasta noviembre 2019 ⁽²⁾. Estas cifras hacen énfasis en la necesidad de ampliar el conocimiento en esta infección, debido a que la comprensión en la estructura, replicación e historia natural, con el consecuente desarrollo de medidas de prevención y tratamiento oportuno, contribuyen al control de esta enfermedad.

En cuanto al desarrollo de los esquemas de tratamiento para la infección crónica por VIH, existen múltiples momentos cruciales. El primero en 1996 con el uso de inhibidores de proteasa junto a 2 análogos de los nucleótidos la terapia antirretroviral de gran actividad (TAR) que demostraron claro beneficio en mortalidad y aparición de oportunistas ⁽³⁾. Posteriormente el uso de tratamiento preventivo en parejas serodiscordantes, demostró disminuir la transmisión de esta infección hasta en un 96% ⁽⁴⁾. Por último, el descubrimiento de que el inicio temprano de terapia antirretroviral disminuye la muerte y complicaciones independientemente del conteo de CD4 ⁽⁵⁾.

La evidencia descrita previamente sobre el uso de terapia antirretroviral de manera temprana, disminución en complicaciones, mortalidad y transmisión impulsaron la recomendación de usar TAR en todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH independiente de la cuenta de CD4. La Organización de Naciones Unidas mediante su división encargada del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (UNAIDS) crea como estrategia de control y erradicación, el programa 90-90-90, con lo que espera que al menos 90% de los pacientes infectados conozcan su estado, 90% de los pacientes diagnosticados reciban tratamiento y 90% de los pacientes tratados se encuentren con supresión viral ⁽⁶⁾. Esta estrategia logra disminuir parcialmente esta epidemia; sin embargo, la cobertura de diagnóstico y los tratamientos empleados aún tienen varias barreras para su apego.

Las múltiples barreras para lograr un tratamiento efectivo de la infección por VIH, han evolucionado de manera paralela al tratamiento antirretroviral. La presencia de efectos adversos severos como anemia (Zidovudina), neuropatía (Estavudina), esteatosis hepática, ácidos láctico y lipodistrofia (Zidovudina y Estavudina), además del número de tabletas fueron los obstáculos principales con los primeros ARV ⁽⁷⁾.

Con la creación de nuevas familias de tratamiento se redujo el número de efectos adversos y tabletas, no obstante; estos esquemas estaban implicados con nuevos efectos no deseados, que sin tener la misma gravedad que los previos, resultan incómodos para el paciente, entre los que destacan ictericia, incremento del riesgo cardiovascular y alteraciones de perfil lipídico (inhibidores de proteasa) ⁽⁸⁾.

Estas barreras encaminaron a la aparición de una nueva clase de medicamentos, los inhibidores de integrasa. Este grupo de medicamentos mostró una adecuada supresión viral y alta tolerabilidad, ^(9,10) aunque inicialmente con una barrera genética baja.

La rápida evolución en los esquemas de TAR motivo la síntesis de fármacos de nueva generación con las mismas ventajas, en una monodosis o bidosis y con barrera genética alta

(11,12). La última generación de este grupo mostró menores efectos adversos, la misma actividad en supresión viral, tolerabilidad, interacciones medicamentosas y mayor barrera de resistencia genética, con un apego excelente al ser co-formulado en monodosis (13,14).

Los puntos ya descritos llevan a la comunidad clínica a realizar cambios hacia este esquema de tratamiento, evidenciando que tanto en pacientes vírgenes a tratamiento (13,14), como en pacientes ya tratados (15), estos esquemas mejoran el apego a tratamiento.

Sin embargo, el uso de inhibidores de integrasa de nueva generación ha mostrado incremento de peso e incluso obesidad, sobre todo en mujeres y raza negra. En pacientes vírgenes a tratamiento este incremento de peso podría corresponder al fenómeno de “volver a la salud” (16) sin embargo; este efecto ha sido observado también con el cambio de régimen, en pacientes que ya se encuentran con carga viral indetectable (15). Incluso existe evidencia de ganancia ponderal a lo largo del tiempo con incrementos medios de hasta 5.3 kg a los 18 meses (17), estos estudios, general hipótesis que requieren de estudios más rigurosos, que permitan hacer recomendaciones para los pacientes o enfocar tratamiento enfocados de manera individual de acuerdo a las características de cada paciente.

Antecedentes

Las dos instituciones mundiales líderes en el desarrollo de información y difusión sobre el VIH y su tratamiento, European AIDS Clinical Society (EACS) y Department of Health and Human Services, en sus últimas guías para el inicio de tratamiento de infección por VIH, se inclinan en favor del uso de inhibidores de integrasa de alta barrera genética (Dolutegravir DTG o Bictegravir BIC), como tercer agente preferido en conjunto a dos inhibidores de transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (ITRAN). Incluso la institución norteamericana sugiere iniciar tratamiento con biterapia (DTG/Lamivudina) en ciertos escenarios específicos. Estas recomendaciones se encuentran sustentadas con evidencia IA, por lo que están sustentados en ensayos clínicos aleatorizados que demuestran la no inferioridad de estos nuevos medicamentos (18) (19).

La evidencia sobre la ganancia de peso con el uso de antirretrovirales sin importar la clase, ya ha sido descrita en múltiples estudios. El estudio US NA-ACCORD que incluyó 14,000 individuos describió un incremento de peso posterior a iniciar TAR, en su seguimiento posterior a 3 años 22% de los pacientes que iniciaron con un índice de masa corporal entre 18.5-24.9 kg/m², migraron al sobrepeso (25-29.9 kg/m²) y 18% de los que se encontraban en sobrepeso migraron a obesidad (30 kg/m²) (20). Este incremento de peso puede estar asociado a una vuelta al estado saludable o a la epidemia de obesidad presente en las últimas décadas. (21)

Los hallazgos ya descritos han sido replicados en múltiples ocasiones, por diferentes grupos científicos, en diferentes poblaciones y se mantienen a pesar de diferentes diseños en los estudios.

Un Estudio de cohorte realizado en Francia incluyó a 517 individuos con TAR con control virológico mostro un incremento de 4 kg de peso en mujeres y 2 kg en hombre en tratamiento con Dolutegravir (DTG), siendo aún mayor en pacientes con DTG/Abacavir que con DTG/Tenofovir (22).

En Norte América existen 2 cohortes, la primera realizada con una población de 495 pacientes, comparo el cambio de terapia con TDF/Emtricitabina(FTC)/Efavirenz(EFV) a terapia basada en inhibidor de integrasa o de proteasa. Los pacientes con régimen basado en inhibidor de integrasa mostraron un incremento de 2.9 kg de peso a 18 meses, en comparación con los pacientes con régimen con inhibidor de proteasa con incremento de 0.9 kg a 19 meses ⁽²³⁾. La segunda cohorte esta realizada con 4,048 pacientes de Texas donde destaca el 28% de sus pacientes fueron hispanos, realizo un seguimiento medio de 6.7 años, en grupos con dos ITRAN en conjunto a un inhibidor de proteasa, integrasa o de transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos (ITRNN), dicho estudio corrobora incremento de índice de masa corporal en el 14% de su población a 3 años, además no encuentra relación entre la raza, sexo o índice de masa corporal al inicio del estudio ⁽²⁴⁾.

En población latina se desarrolló un estudio de cohorte en Brasil con 1,794 pacientes, que se analizaron de manera retrospectiva entre el 2000 y 2015. Se calculo el índice de masa corporal al inicio de la exposición de antirretrovirales y se siguieron por una media de 4.1 años. Se evidencio que el 18.3% de los pacientes desarrollaban obesidad, con una incidencia de 37.4 por 1000 personas año. En el análisis multivariado el uso de inhibidor de integrasa tuvo un HR de 7.12, aunque cabe destacar que solamente el 0.9% de su población tuvo tratamiento con inhibidor de integrasa, contra el 32.9% con inhibidor de proteasa y el 66.2% con ITRNN. ⁽²⁵⁾.

Los estudios ya descritos son estudios de cohorte, por tanto, no son experimentales y la calidad de la evidencia para basar conclusiones en ellos no es la deseada. Existen también diversos ensayos clínicos aleatorizados que, sin ser diseñados para este fin, demuestran el incremento de peso en los pacientes con tratamiento con inhibidor de integrasa, principalmente con dos, raltegravir (RTG) y dolutegravir (DTG).

El ACTG A5227 fue un estudio fase III, aleatorizado, abierto, que incluyó a 1,809 pacientes, asignados 1:1:1 para tratamiento de primera línea con atazanavir (ATZ)/ritonavir(r), Darunavir (DRV)/ritonavir (r), raltegravir (RTG), con columna de dos ITRAN (TDF/FTC). Los pacientes eran vírgenes a tratamiento, con ARN de VIH > 1000 copias/ml, con seguimiento a las 96 semanas, teniendo como objetivo la eficacia virológica y tolerabilidad ⁽²⁶⁾. Análisis posteriores al estudio evidencian que los inhibidores de proteasa tienen menos riesgo de incrementar circunferencia abdominal respecto a RTG. Ajustado por sexo, raza, CD4 y carga viral, también se evidencia que el incremento en circunferencia abdominal es mayor en mujeres, individuos de raza negra, menor cuenta de CD4 (100cel/mm³) y ARN VIH (1.83 log₁₀ copias/ml). Destaca que este estudio tuvo una pérdida de 262 participantes, de los cuales 162 suspendieron el tratamiento por falla virológica, además de no ser ciego. ⁽²⁷⁾

El estudio NEAT 001/ANRS 143 fue un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de no inferioridad para pacientes vírgenes a tratamiento, con una población de 805 participantes de 15 países europeos, comparo 1:1 RTG + DRV/r con TDF/FTC + DRV/r. Los pacientes elegidos tenían ARV VIH > 1000 copias/ml y sin mutaciones de resistencia en el genotipo. Evidenció mayor falla virológica en el grupo de RTG/DRV/r⁽²⁸⁾. Un subestudio de esta población que solo incluyo a los pacientes que contaran con estudio de densidad mineral ósea al inicio y seguimiento, indago el cambio en porcentaje de grasa en extremidades, tronco, corporal total y el índice de masa corporal a 96 semanas. Su muestra fue de 146 pacientes, de los cuales únicamente 48 en el grupo de DRV/r + RTG y 56 en el grupo de DRV/r + TDF/FTC contaron con los datos completos al termino del seguimiento. El cambio

de composición corporal, mostro incremento de grasa corporal total en el grupo DRV/r + TDF/FTC 17.1 kg (RIQ 11-19.8) vs el grupo RTG/DRV/r 14.3 (IQR 9.8-22.9) con $p=0.014$. En cuanto al índice de masa corporal el grupo DRV/r + FTC mostro incremento del 1% (95% IC 0.2-0.8, $p=0.023$) vs el grupo RTG/DRV/r que mostro un incremento del 1.5% (95% IC 0.3-2.6, $p=0.015$). Estos resultados no fueron ajustados a otras variables clínicas ⁽²⁹⁾.

El STARTMRK fue un estudio aleatorizado, ciego, fase III en pacientes con infección por VIH con ARN VIH > 5000 copia/ml sin mutaciones de resistencia a EFV. Comparo un total de 559 pacientes a 156 semanas dos grupos distribuidos 1:1 de raltegravir o efavirenz ambos coformulados con FTC/TDF con columna vertebral, el objetivo primario fue la respuesta virológica e inmunológica. Dentro de los secundarios se analizó el índice de masa corporal en ambos grupos con un incremento de 1.5% (95% IC 1.3-1.7) en TDG/FTC/TDF contra 1.2% en el grupo EFV/TDF/FTC (95% IC 1.1-1.3). El número de pacientes que concluyeron el estudio a 156 semanas fueron 223 en grupo RTG y 206 en EFV, en su mayoría los que no concluyeron fue por no desear continuar el seguimiento más allá de 96 semanas ⁽³⁰⁾.

El PROGRESS fue un estudio aleatorizado, con pacientes con infección por VIH con ARV VIH > 1000 copias independiente de CD4, con una población de 209 pacientes distribuidos 1:1 de tratamiento con lopinavir (LPV) / ritonavir + RTG contra LPV/r + TDF/FTC, el objetivo era la eficacia virológica. Se evaluó mediante absorciómetro de rayos X con doble energía (DXA) el porcentaje de grasa corporal de extremidades y tronco, evidenciando incremento en porcentaje en brazos LPV/r+RTG + 21.%, LPV/r+FTC/TDF +7.3%, $p=0.040$, piernas LPV/r/RTG +28.8%, LPV/r/FTC/TDF +15.3%, $p=0.041$ y tronco LPV/R/RTG +27%, LPV/R/FTC/TDF 13.8%, $p=0.12$, llama la atención que la p no es significativa además de que el número de pacientes evaluados solamente fueron 78 en grupo LPV/r/RTG y 82 en LPV/r/TDF/FTC, la exclusión del resto de pacientes fue por no tener DXA para su evaluación⁽³¹⁾.

Respecto al uso de dolutegravir existen múltiples ensayos clínicos que corroboran su no inferioridad respecto a seguridad y eficacia, con el inconveniente de que no se incluyen datos sobre las variables de nuestro interés. Solo localizamos un estudio que indaga en este punto.

El NEAT-022 fue un estudio aleatorizado, de no inferioridad, abierto, para comparar la seguridad y eficacia de régimen basado en DTG, en pacientes con diagnóstico de infección por VIH ya en tratamiento con inhibidor de proteasa, con supresión viral. Se realizó en 405 pacientes divididos en 2 grupos, 1:1, 205 en grupo de dolutegravir por 96 semanas y 210 en grupo con inhibidor de proteasa 48 semanas seguido de dolutegravir en las siguientes 48 semanas. En lo que concierne a este protocolo se midió el índice de masa corporal y el peso a las 48 y 96 semanas. Los datos se ajustaron por edad, riesgo Framingham (<15 vs > 15%), sexo, raza, CD4, ARN VIH, IgG VHC, Tiempo en ARV. El cambio de índice de masa corporal a 48 semanas fue +0.27% en DTG vs 0.06% en control, con una $p=0.008$ entre ambos brazos. Esta diferencia continuó a 96 semanas ya con ambos grupos con DTG, en el inicio temprano 0.002 y en el tardío + 0.33% con $p=0.002$. En el análisis de factores asociados un score Framingham > 15% ($P=0.042$) e hipertensión ($P=0.035$), mostraron correlación con el incremento de peso. Destaca que también hubo factores protectores como el tabaquismo ($P=0.006$) ejercicio diario ($P=0.036$) y colesterol HDL ($P<0.001$) ⁽¹⁵⁾.

Planteamiento del problema

El tratamiento temprano de la infección ha evidenciado disminuir el riesgo cardiovascular, independientemente del esquema utilizado, debido al control de la replicación viral e indetectabilidad sérica. Sin embargo, el uso los nuevos esquemas de tratamiento antirretroviral se asocia a desarrollo de factores de riesgo cardiovascular como sobrepeso, obesidad, incremento del perímetro abdominal, grasa abdominal y dislipidemia.

En México desde agosto 2019 se introdujo en la Secretaría de Salud, el nuevo inhibidor de integrasa llamado Bictegravir y en el Instituto Mexicano del Seguro Social se inició la difusión de este medicamento en diciembre 2019.

El uso de Inhibidores de integrasa se asocia con incremento de grasa corporal e incremento de índice de masa corporal, como ya se mencionó en los párrafos previos. Hasta ahora la evidencia en el uso de Bictegravir es relativamente nueva. Un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de no inferioridad realizado en población europea y norteamericana, con pacientes con diagnóstico de infección por VIH vírgenes a tratamiento, con 657 pacientes en dos brazos, uno con Bictegravir (BIC) y otro con Dolutegravir (DTG) ambos con columna de dos ITRAN (TAF/FTC), evidencio no inferioridad del tratamiento con BIC y destaca un incremento de peso de 3.5 kg (IQR 0.1-8.2) en el brazo de Bictegravir contra 3.9 kg (IQR 0.8-7.4) en el brazo de Dolutegravir ⁽³²⁾. A la luz de este estudio, se puede intuir que Bictegravir, no es la excepción entre el grupo de inhibidores de proteasa y que también condiciona incremento de peso. Este estudio se realizó con población en su mayoría de raza blanca, seguida de negra y posteriormente hispana/latina (26 pacientes B/F/TAF y 25 DTG+F/TAF) además de que tuvo un apego al tratamiento de 83% en grupo B/F/TAF contra 87% en DTG+F/TAF ⁽³²⁾.

El efecto en el incremento ponderal y el consecuente desarrollo de sobrepeso y obesidad, con el uso de Bictegravir, no se ha estudiado en nuestra población. Al ser el medicamento con mayor difusión en los últimos meses en todo el país, es menester realizar un seguimiento de estos pacientes en busca de este efecto adverso.

Ante esta situación, es que cobra la importancia el analizar los efectos de estos nuevos esquemas, sobre todo porque se están utilizando en la mayor parte de los derechohabientes y si se encuentra una relación directa podríamos impactar en la vigilancia de complicaciones como sobrepeso, obesidad, incremento del perímetro abdominal, grasa abdominal y dislipidemia, que conllevan a una prevención, detección y tratamiento oportunos.

Pregunta de investigación

¿La incidencia de obesidad y sobrepeso es mayor en pacientes que utilizan bictegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina como terapia de simplificación en comparación con los tratamientos habituales que reciben los pacientes con VIH en control virológico, en la población de la CLISIDA, del Hospital General Regional No. 1 (HGR 1)?

Justificación

La terapia antirretroviral (TAR) reduce la morbilidad y mortalidad por infección por VIH, en las tres vías de daño del virus: Inmunodeficiencia, daño directo y daño indirecto a órgano blanco.

Actualmente las directrices internacionales y nacionales recomiendan el inicio de TAR a todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH, independientemente de la cuenta de células CD4 y de la presencia de síntomas, con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión del VIH.

En México se han notificado un total de 210,931 casos desde 1983 hasta noviembre 2019. En este último año se reportaron 5,825 casos nuevos de esta infección, de estos casos los estados con mayor incidencia fueron Campeche 18.3/100,000 habitantes, Quintana Roo 17/100,000 habitantes y Yucatán 14.1/100,000. En la Ciudad de México la incidencia en 2019 fue de 4.3/100,000 habitantes, con un número de casos activos de 25,916 ⁽¹⁾.

Le guía CENSIDA 2019 recomienda como esquemas preferentes el uso de BIC/TAF/FTC o DTG/ABC/3TC en una sola tableta o DTG con TAF/FTC o TDF/XTC en no coformulados, esto va acorde a los lineamientos internacionales. La disponibilidad en monoterapia ha mostrado mejora en el apego y en México se cuenta con BIC/TAF/FTC que se introdujo en la Secretaría de Salud en la Ciudad de México el 17-Julio-2019, desde entonces se ha migrado a esta terapia a la gran mayoría de pacientes.

En el IMSS el 24 diciembre 2020, se emitió el comunicado sobre la disponibilidad del mismo, entrando en vigencia esa semana. Desde entonces se ha simplificado el esquema en los derechohabientes candidatos. En el Hospital General Regional 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", el porcentaje de pacientes con este tratamiento ya es más del 50%.

Es por ello que es necesario recalcar la importancia de tener estudios de control en pacientes con infección por VIH, con tratamiento migrado a Bictegravir/Tenofovir alafenamida/Emtricitabina, y con ello establecer la relación e impacto que tiene este esquema ARV con el incremento de peso, alteraciones en perfil de lípidos, alteración de masa corporal e incluso a largo plazo con mortalidad o efectos secundarios, en una población que está actualmente con éste esquema, incluso a largo plazo para evidenciar otros efectos adversos que no se han hecho presentes en los estudios de seguimiento hasta 96 semanas.

Al momento no se cuenta con datos sobre el desarrollo de estas complicaciones, esta información será relevante ya que permitirá incidir de forma oportuna, en realizar intervenciones tempranas, para adecuar o modificar hábitos que se presentan en estos pacientes y con ello contribuir en la disminución de la morbilidad y mortalidad del paciente con infección por VIH y uso de ARV.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la incidencia a 24 semanas de seguimiento, en el incremento de peso, cambio porcentual del índice de masa corporal en paciente con simplificación a terapia ARV a base Bictegravir/Tenofovir/Emtricitabina, comparado con los pacientes que reciben tratamiento habitual, en pacientes con infección por VIH en control virológico, en la población de la CLISIDA en Hospital General Regional 1.

Objetivos específicos

Determinar la incidencia a 24 semanas de seguimiento, de incremento de peso, índice de masa corporal, en paciente con simplificación a terapia ARV a base Bictegravir/Tenofovir/Emtricitabina en comparación con los medicamentos habituales, en pacientes con infección por VIH en control virológico, en la población de la CLISIDA en Hospital General Regional 1, por grupo de edad y sexo.

Hipótesis

La incidencia acumulada a 24 semanas de seguimiento, de sobrepeso, obesidad es mayor en pacientes que reciben Bictegravir/Tenofovir alafenamida/Emtricitabina como terapia de simplificación en comparación con el tratamiento habitual, en pacientes con infección por VIH en control virológico, en la población de la CLSIDA en Hospital General Regional 1.

Material y métodos

Diseño de estudio: No experimental, de cohorte (seguimiento) retrospectivo.

Variable independiente

Uso de BIC/TAF/FTC

No BIC/TAF/FTC

Variable dependiente

Con incremento de peso (sobrepeso obesidad)

Sin incremento de peso (sobrepeso obesidad)

Con incremento de peso (sobrepeso obesidad)

Sin incremento de peso (sobrepeso obesidad)

Población de estudio

Pacientes derechohabientes que se encuentran en el área de CLISIDA del HGR 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Periodo de estudio

Del 1 de marzo al 30 de diciembre 2020

Criterios de inclusión

- Ambos sexos
- Mayores de 18 años
- Pacientes con seguimiento en CLISIDA a partir del año 2015 que, con tratamiento antirretroviral sin inhibidor de integrasa, que se encuentre con carga viral indetectable al menos 6 meses

Criterios de exclusión

- Pacientes en quien se haya iniciado tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia o cualquier cirugía en los 6 meses previos a cambio de ARV
- Embarazo durante el seguimiento

Tamaño mínimo de la muestra

La población que se encuentra cautiva por parte de CLISIDA del Hospital General Regional 1 es de aproximadamente 1,850 en el turno matutino. De los mismos a el viernes 28.02.2020 se encontraban 1,375 en tratamiento con BIC/TAF/FTC, este cambio se instauró en Enero; sin embargo, varios pacientes cuentan con reserva de ARV, de hasta por cuatro meses por tanto no todos los pacientes se encuentran ya con uso del esquema.

Tamaño mínimo de muestra para un estudio de cohorte.

Para la obtención de un Riesgo Relativo de: 1.33

Proporción en expuestos: 30%

Proporción en no expuestos: 15%

Razón expuestos/no expuestos: 2

Nivel de confianza: 95%

Total, de expuestos; 157 Total no expuestos: 428

En total se incluyeron 914 pacientes.

Tipo de muestreo

Mediante una lista de todos los pacientes, se realizó en dos fases la primera es por el estrato de tratamiento, y de éstos se le asignó un número aleatorio y se eligieron los expedientes.

Definición y operacionalización de las variables

Variable dependiente

	Definición conceptual	Indicador	Escala
Índice de masa corporal		Peso corporal (Kg) Talla (m)	Razón por cada indicador y posteriormente ordinal

Otras variables dependientes

	Definición conceptual	Indicador	Escala
Glucosa mg/dL	Niveles detectados de glucosa en sangre con al menos 8 horas de ayuno	mg/dL	Razón y posteriormente nominal
Dislipidemia	La dislipidemia es la elevación anormal de concentración de grasas en la sangre (colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y LDL) que aumentan el riesgo de aterosclerosis cardiopatía.	Colesterol mg/dL Triglicéridos mg/dL HDL mg/dL LDL mg/dL	Razón Posteriormente ordinal
Hemoglobina glicada	La hemoglobina glucosilada es el valor de la fracción de hemoglobina (glóbulos rojos) que tiene glucosa adherida.	En porcentaje	Razón posteriormente nominal
Presión arterial	La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos (arterias) al ser bombeada por el corazón. Cuanto más alta es la tensión, más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear.	Presión sistólica mmHg Presión diastólica mmHg	Razón Posteriormente ordinal

Variable independiente

	Definición conceptual	Indicador	Escala
Tratamiento Simplificación con BIC/TAF/FTC Tratamiento habitual	Pacientes con carga viral indetectable durante 6 meses, candidatos a simplificación Esquema habitual Tratamiento actual para tuberculosis, aceptados por el GERA para tratamientos específicos por efectos secundarios a esquemas previos o por mutaciones de resistencia, decisión del paciente por sentirse cómodo con su esquema actual.	1. Tratamiento simplificado 2. Tratamiento habitual Fecha de inicio tratamiento Fecha de cambio de tratamiento	Nominal Tiempo de tratamiento y cambio

Variables independientes y de control

Sexo	Hacer referencia a diferencias biológicas que distinguen entre hombre y mujer	1 hombre 2 mujer	Nominal
Edad	Es el tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta la fecha evaluada.	Edad en años cumplidos	Razón
Antecedente personal de patologías	Son los antecedentes que tiene el paciente de padecimientos sobre todo no transmisibles. Así como el tiempo de diagnóstico y tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Cardiopatía isquémica • Evento vascular cerebral • Cáncer (tipo) • Obesidad • Dislipidemia (1 Si 0 No) Personal Edad de diagnóstico Tratamiento	Nominal Razón

Operacionalización de las variables

Las variables se obtendrán de la revisión del expediente clínico, así como la revisión de los resultados de laboratorio.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de los datos continuos, se obtuvieron los estadísticos de las variables continuas una vez que se verificada la normalidad de los datos, se calculó las medidas de tendencia centra (Promedio, Desviación estándar) y ante un comportamiento de la distribución de los datos no normal, se obtuvo (Mediana y Rango Intercuartilar). Para analizar la diferencia de promedios se utilizó la “t” de student, y para medianas la U de Mann Y Whitney. Se establecieron los puntos de corte a través de terciles o medianas de las variables continuas o dependiendo del tipo de variable, los ya establecidos. Se calculó la incidencia acumulada de sobrepeso y obesidad, con sus intervalos de confianza al 95% IC_{95%}, y se calculó la razón de riesgos (RR), así como los IC_{95%}.

Organización general

Se pidió la autorización del jefe de servicio para la consulta de los expedientes, los cuales se clasificaron por el tipo de tratamiento y una vez numerados, mediante una tabla de números aleatorios, se eligieron los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Aspectos éticos

Esta investigación está fundamentada con principios éticos y científicos sin presentar alguna invasión o experimentación física al mismo, salvaguardando la dignidad humana del paciente y protegiendo la información con base al artículo 1° de la ley de protección de datos personales para el distrito federal¹⁵.

El presente estudio se considera “sin riesgo”, ya que sólo se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que están en tratamiento en la CLISIDA, en el Hospital General Regional No1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez”. Los datos específicos que se obtendrán del expediente clínico, no cambiarán el tratamiento o alguna situación relacionada con su atención médica. Se resguardarán los datos personales de cada individuo seleccionado, guardando la base de datos que se obtenga, en la que sólo el investigador responsable tendrá acceso. El folio será la forma de resguardar la confidencialidad de los datos.

En artículo 3° de la Ley General de Salud en materia de la investigación, es la que respalda el tipo de investigación, prevalece el respeto, la protección de sus derechos, el bienestar y privacidad del paciente, en los términos del artículo 13 y 16, de la ley antes mencionada⁽³³⁾

Apegada también a la declaración de Helsinki, con base a los principios generales donde señala del deber del médico de promover y velar por la salud de los pacientes y donde menciona que el propósito en la investigación médica debe aportar, entre algunos otros aspectos, la mejora en las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, para que sean seguras, eficaces, y de calidad, lo cual compete al propósito del presente proyecto.⁽³⁴⁾ El autor declara no tener ningún conflicto de intereses, y se respetará sus datos personales, ya que el estudio se realizará el análisis sólo tomando en cuenta su folio, el análisis no es individual sino grupal, y los resultados permitirán identificar el riesgo de presentar sobrepeso u obesidad ante el cambio del esquema de tratamiento simplificado.

Resultados

La población de estudio de esta cohorte comprendió a los pacientes de la CLISIDA del Hospital General Regional No.1 del IMSS, que fueron un total de 1850 pacientes. El periodo de fue del inicio de tratamiento de simplificación (BIC/TAF/TDF) hasta al menos 24 semanas se seguimiento. Un total 914, de éstos 565 (61.8%) pacientes fueron sometidos a cambio de ARV y 349 (38.1) permanecieron con el mismo tratamiento. La mayoría fueron hombres (94.9%) (Tabla 1). La edad mínima fue de 18 a 85 años de edad con una media de edad de 45.1 años (DE=11.9). El promedio de edad de los hombres fue de 44.8 (DE=12) años, mientras que en mujeres fue de 46.3 (DE=11.6).

El número de esquemas previos al tratamiento de simplificación fue entre 1 y 5 esquemas, con predominio de 1 o 2 esquemas. Los grupos de fármacos más frecuentemente empleados son dos inhibidores de transcriptasa reversa análogos de los nucleótidos (ITRAN) con un inhibidor de transcriptasa reserva no análogo de nucleótido (ITRNN) hasta en 50.7% de la población, seguidos de dos ITRAN con inhibidor de la integrasa (II) en 24.8% y dos ITRAN con un inhibidor de proteasa (IP) en 19%. Destaca que los pacientes con biterapia (ITRAN + II) u otros esquemas poco habituales (2 IP, 1 ITRAN+1IP+1II) se mantuvieron en el grupo de control, sin tener pacientes migrados a tratamiento con BIC/TAF/TDF (Tabla 2 y 3).

El tiempo de diagnóstico de infección por VIH fue de 11 años y 1 mes, en el grupo con terapia de simplificación la media de años de diagnóstico fue de 10.4 años (DE 7.7) y en el grupo que mantuvo tratamiento habitual fue de 12.8 años (DE 9.2), con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.001$). El tiempo desde el inicio de tratamiento en años fue de 8.75 (DE=6.5) y 11.06 (DE=7.9), respectivamente (Tabla 5).

En la tabla 6 se describen las principales enfermedades asociadas en los diferentes esquemas de tratamiento en las que destaca las dislipidemias principalmente por hipertrigliceridemia hasta en 14.6% del total de la cohorte, de los cuales 63.9% de los casos con tratamiento simplificado. El hipercolesterolemia es la segunda enfermedad más frecuente con mayor número de casos presentes en simplificación (63 pacientes), pero con mayor frecuencia en la población con esquema habitual (14.3%). Otras enfermedades menos frecuentes pero que también contribuyeron de manera significativa con riesgo cardiovascular fueron: Diabetes mellitus tipo 2 (5.1%) Hipertensión arterial sistémica (5.9%). Dentro de las comorbilidades asociadas a infección por VIH destacan Tuberculosis (0.6%) y Hepatitis C (0.03%), todos los casos se encontraban en el grupo de tratamiento habitual.

Las variables biométricas el peso promedio en ambos grupos fue de 74.4 kg (DE=9.53) para simplificación, contra 73.93 (DE=9.23) para esquema habitual antes del cambio, no siendo significativas. A las 24 semanas de seguimiento, se muestra un ligero aumento en el grupo de esquema simplificado, aunque está diferencia no fue estadísticamente significativa. Respecto al índice de masa corporal la media de la población fue de 25.39 m^2 , con escasa diferencia entre los grupos (Simplificado 25.40 DE= 2 2.59, Habitual 25.36 DE= 2.59). En el seguimiento, el incremento fue igualmente muy pequeño en el grupo de tratamiento simplificado (promedio 25.40 Vs 25.36). Con respecto a la presión arterial sistólica y diastólica iniciales, también no hubo diferencias entre los grupos, ni al inicio ni al final de las 24 semanas. (Tabla 7).

Las variables bioquímicas glucosa, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, colesterol HDL, evaluadas previo al cambio de tratamiento no tuvieron diferencias en sus promedios, ni en su mediana, a excepción del colesterol total que fue más bajo en el grupo de tratamiento simplificado y el LDL, que en el grupo de tratamiento simplificado fue más bajo en comparación con el grupo habitual. Al final de las 24 semanas, en ambos grupos disminuyó el colesterol total, y las LDL bajaron en el grupo habitual, y en el grupo de tratamiento simplificado se mantuvo sin cambios (Tablas 7 y 8).

Los pacientes que presentaron incremento de peso fueron 332 paciente en el grupo de simplificación y 182 pacientes en el grupo habitual. La tasa de incidencia a 24 semanas de cambio de tratamiento fue de 0.0032 días persona en el tratamiento simplificado, en comparación con el tratamiento habitual que fue de 0.0028 días persona. La Razón de tasas, fue de 1.13, es decir un exceso de riesgo del 13% de que aquellos pacientes con el tratamiento simplificado hayan incrementado su peso, (RT=1.13, IC_{95%} 0.94-1.35 días persona).

Al estimar la incidencia acumulada, se muestra una mayor incidencia y la estimación del riesgo relativo para el incremento de peso fue igual a la estimación de la razón de tasas (RR=1.13 IC_{95%}=1-1.27), con una asociación estadísticamente significativa. Al realizar un análisis según el IMC inicial con respecto al IMC a las 24 semanas, se muestra en la tabla 11, un exceso de riesgo del 13%, de tener un cambio en el peso como en el IMC, en aquellos con tratamiento simplificado, y al comparar aquellos con incremento de peso pero sin cambio en la clasificación inicial del IMC, se encontró un exceso de riesgo del 15% (RR=1.15 (IC_{95%}= 0.62-2.12) para aquellos con el tratamiento simplificado en comparación del tratamiento habitual.

Discusión

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el tiempo de seguimiento de los pacientes, al haber iniciado con la difusión de terapia de simplificación y disponibilidad en el IMSS hasta Noviembre 2019, el tiempo de seguimiento no es el óptimo para poder distinguir diferencias entre subgrupos o poder identificar grupos muy específicos de riesgo, como es el caso de pacientes con Tuberculosis que en el presente estudio no se encontró ninguno en el grupo de simplificación contra 6 en el grupo control. Además, el tiempo de diagnóstico promedio fue de 5.7 meses, esto hace que los pacientes tengan un surtido de dosis en su domicilio, haciendo que el cambio de medicamento no coincida con el día en que se indica realizar de acuerdo a la consulta, sino hasta terminar las tabletas del ARV previo al cambio.

Para conocer el tiempo exacto de cambio se debió registrar en la consulta subsecuente el día exacto, pero no fue posible debido a las normas de distanciamiento social dictadas por las autoridades durante la pandemia. Una tercera limitante muy importante fue la ausencia de cuestionario y valoración nutricional al inicio del tratamiento y el seguimiento, debido a que no se conocen ni se plasman los cambios en los hábitos de los pacientes (nutrición y actividad física), mismos que se vieron afectados por la pandemia, el trabajo desde casa, la mayor estancia intradomiciliaria, el cierre de gimnasios y centros de entrenamiento, que forzaron a los pacientes a un mayor sedentarismo y podrían explicar el importante incremento de peso en el grupo control.

A pesar de que se encontró un ligero aumento en el peso, en el grupo de esquema simplificado, estos hallazgos sugieren que el uso de BIC/TAF/TDF se asocia a incremento de peso e índice de masa corporal. Cabe destacar que este incremento de peso no condicionó reclasificar a los pacientes de acuerdo a IMC en 39 casos; esto podría sugerir que el IMC es un marcador más tardío de los efectos de este fármaco sobre la composición corporal que el peso.

La evidencia sobre la ganancia de peso con ARV independientemente de la clase es un hallazgo ya confirmado y se considera se debe al control de la infección. Sin embargo, los inhibidores de integrasa son un grupo que se ha asociado con mayor frecuencia a este efecto adverso. El uso de Bictegravir en la cohorte presentada se relacionó con una media de incremento de peso de 1.36 kg a los 361 días (DE=46.2), menor al encontrado por la cohorte francesa encabezada por Menard A et al, donde el incremento fue de 4 kg en mujeres y 2 kg en hombres a los 276 días (DE=79)⁽²²⁾. Esta diferencia puede explicarse por la selección de pacientes, ya que en el estudio francés 8% eran pacientes vírgenes a tratamiento, por tanto, tenían riesgo de incrementar de peso con cualquier tratamiento ARV⁽²⁰⁾.

La población estudiada tiene una mayor prevalencia de obesidad, por tanto, es difícil ver los incrementos de peso, en pacientes con este problema, así como la asociación que tienen en general los tratamientos ARV con la ocurrencia de síndrome metabólico. En los estudios conducidos en población del continente americano se evidencia un incremento de peso de 2.9 kg a 18 meses⁽²³⁾ con una frecuencia de incremento en 14% de su población a 3 años⁽²⁴⁾.

Con respecto al incremento ponderal es mayor en la cohorte americana, sin embargo, la media de seguimiento fue de 18 meses contra una media de 51 semanas en el presente estudio. En cuanto al porcentaje de pacientes con incremento de peso, fue en el 36%, esto podría estar asociado a la pandemia por COVID-19 u otras variables de confusión como

comorbilidades y apego a tratamiento, debido a que en nuestro grupo control también existió un incremento de peso hasta en 19% de los pacientes. Es necesario controlar otras variables como hábitos alimenticios y horas de ejercicio, que sean medidos durante la intervención a fin de evitar el efecto confusor de estas variables, lo cual fue la limitación ya que sólo se tuvo acceso a los expedientes.

Por otro lado, los estudios previamente mencionados no incluían pacientes con Bictegravir. Son Stellbrink y colaboradores en 2018 quienes evidenciaron un incremento de peso con Bictegravir de 3.5 kg (IQR 0.1-8.2), que fue menor al encontrado para Dolutegravir con 3.9 kg (IQR 0.8-7.4)⁽³²⁾. Una diferencia con respecto al presente estudio, es que lo realizaron en pacientes vírgenes a tratamiento, se dio un seguimiento de 96 semanas y se inició tratamiento en menos de 6 meses de diagnóstico, mientras que la media fue 19.7 meses, debido a la gran cantidad de pacientes captados antes de que se instaurará el inicio oportuno de tratamiento, por lo que es posible que la población estudiada tuviera mayor síndrome de desgaste.

Conclusión

El uso del tratamiento simplificado con Bictegravir/Tenofovir alafenamida/Emtricitabina en comparación a los a tratamientos habituales instaurados en los pacientes con VIH, mostro un incremento de peso y de índice de masa corporal, aunque este incremento fue discreto.

Se hace evidente que el peso podría ser un parámetro mas temprano que el índice de masa corporal para detectar este efecto adverso en estos pacientes. Es importante considerar que el grupo control también tuvo un importante incremento de peso y cambios en índice de masa corporal, importante por todas las modificaciones al estilo de vida de los últimos 11 meses desde inicio de la pandemia por COVID-19.

Será necesario realizar un seguimiento más largo, así como incluir las variables de estilo de vida para poder encontrar los principales factores de riesgo para el incremento ponderal, de forma que se pueda impactar de manera activa para prevenir el incremento ponderal, mejorar el apego al tratamiento ARV y disminuir el potencial incremento de riesgo cardiovascular.

Bibliografía:

- (1) Centro nacional para la Prevención y el control del VIH y el SIDA. CENSIDA [En línea] <http://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida>
- (2) Deeks S, Overbaugh J, Phillips A and Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 35: 1-21.
- (3) Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853–60.
- (4) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493–505.
- (5) Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807
- (6) UNAIDS. UNAIDS data 2017. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
- (7) Lennox, J. L. et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann. Intern. Med.* 161, 461–471 (2014).
- (8) European AIDS Clinical Society. Guía 2019. [En línea]. http://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0.final.pdf
- (9) DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 2429–38.
- (10) Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012; 379: 2439–48.
- (11) Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369: 1807–18.
- (12) Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383: 2222–31.
- (13) Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet HIV* 2017; 4: e154–60.
- (14) Sax PE, Pozniak A, Arribas JR, et al. Phase 3 randomized, controlled clinical trial of bictegravir coformulated with FTC/TAF in a fixed-dose combination (B/F/TAF) vs dolutegravir + F/TAF in treatment-naive HIV-1 positive adults: week 48 results. 9th International AIDS Society Conference on HIV.
- (15) Waters L, Assoumou L, Rusconi S et al. Switch to dolutegravir from a boosted protease inhibitor associated with a significant weight gain over 48 weeks in NEAT-

- 022, a randomised 96-week trial. HIV Glasgow. October 2018. Glasgow, UK. Abstract P102.
- (16) Yuh B, Tate J, Butt AA et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1852–1859
 - (17) Bedimo R, Adams-Huet B, Xilong L et al. Integrase inhibitors-based HAART is associated with greater BMI gains in Blacks and Hispanics. ID Week. November 2018. San Francisco, CA, USA. Abstract 538.
 - (18) US Department of Health and Human Services AIDSinfo. Guidelines for the use of antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV 2019. [En línea]. <http://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 - (19) EACS European AIDS Clinical Society. Guidelines versión 10.0 November 2019. [En línea] http://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf
 - (20) Koethe J, Jenkins C, Lau B et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; 32: 50–58.
 - (21) Yuh B, Tate J, Butt AA et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1852–1859.
 - (22) Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H et al. Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side-effect. *AIDS* 2017; 31: 1499–1500.
 - (23) Norwood J, Turner C, Bofill C et al. Brief report: weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017, 15: 527–531.
 - (24) Bedimo R, Adams-Huet B, Xilong L et al. Integrase inhibitors-based HAART is associated with greater BMI gains in Blacks and Hispanics. ID Week. November 2018. San Francisco, CA, USA. Abstract 538.
 - (25) Bakal D, Coelho L, Luz P et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2177–2185.
 - (26) Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al, for the ACTG A5257 Team. Efficacy and Tolerability of 3 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor–Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naive Volunteers Infected With HIV-1: A Randomized, Controlled Equivalence Trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:461–471.
 - (27) Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey G et al. Raltegravir is associated with greater abdominal fat increases after antiretroviral therapy initiation compared protease inhibitors. 18th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV. September 2016.
 - (28) S. Lambert-Niclot et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 71, Issue 4, April 2016, Pages 1056–1062.
 - (29) Bernadino J, Mocroft A, Wallat C et al. Body composition and adipokines changes after initial treatment with darunavir-ritonavir plus either raltegravir or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine: a sub-study of the NEAT 001/ANRS 143 randomised trial. *PLoS Med* 2019; in press.
 - (30) Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human

- immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. Clin Infect Dis. 2011;53: 807–816.
- (31) Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96- week results of the PROGRESS study. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013;29:256–265.
 - (32) Stellbrink H, Arribas J, Stephens J et al. Phase III randomised, controlled clinical trial of bicitegravir coformulated with FTC/TAF in a fixed dose combination (B/F/TAF) versus dolutegravir (DTG) + FTC/TAF in treatment-naïve HIV-1 positive adults. HIV Glasgow. October 2018. Glasgow, UK. Abstract O211. 16
 - (33) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. [en línea]. México: Secretaría de salud, 2018. [Consultado 10Junio 2019] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
 - (34) Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas. 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 [en línea]. [Consultado: 10 Junio 2019]. Disponible en: http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf

Anexos

Tabla 1. Descripción de la población estudiada Por sexo, y grupo de edad

Variable	Número	%	
Sexo			
Hombres	867	94.9	
Mujeres	47	5.1	
Grupo de edad			
	Total (n=914)	Hombres	Mujeres
		Número	%
18 a 34	228	221	96.9
35 a 42	229	220	96.1
43 a 53	229	210	91.7
54 a 85	228	216	94.7
		Número	%
		7	3.1
		9	3.9
		19	8.3
		12	5.3

Tabla 2. Descripción del número de esquemas de tratamiento, previo al tratamiento de simplificación

Total de población 914

Número de Esquemas	Número	%
Uno	434	47.5%
Dos	284	31.1%
Tres	153	16.0%
Cuatro	26	2.8%
Cinco	17	1.9%

Tabla 3. Descripción por tipo de esquema previos al tratamiento de simplificado, comparando entre los grupos de tratamiento

Tipo de esquema	Número	%	Simplificación		Habitual	
			Número	%	Número	%
2 ITRAN + 1 ITRNN	463	50.7	329	71.1	134	28.9
2 ITRAN + 1 II	227	24.8	126	55.5	101	44.5
2 ITRAN + 1 IP	174	19.0	102	58.6	72	41.4
2 INTRAN	2	0.2	2	100	0	0
2 IP	4	0.4	0	0	4	100
1 ITRAN + 1 II	2	0.2%	0	0	2	100
1 ITRNN + 1 IP + 1 II	20	2.2%	2	10.0	18	90.0
2 ITRAN + 1 IP + 1 II	12	1.3%	2	16.7	10	83.3
1 ITRAN + 1 IP + 1 II	4	0.4%	0	0	4	100
3 ITRAN	1	0.1%	1	100	0	0
ITRNN + 1 IE + 1 IP	5	0.5%	1	20.0	4	80.0

Tabla 4. Distribución por grupo de edad y sexo, según el tipo de tratamiento

Grupo de edad	Simplificado		Hombres (n=537)		Mujeres (n=28)	
	n=565	Número	%	Número	%	
18 a 34	148	143	26.1	5	17.9	
35 a 42	150	145	26.5	5	17.9	
43 a 53	139	129	23.6	10	35.7	
54 a 85	128	120	21.9	8	28.6	
Habitual						
	n=349					
18 a 34	80	78	23.6	2	10.5	
35 a 42	79	75	22.7	4	21.1	
43 a 53	90	81	24.5	9	47.4	
54 a 85	100	96	29.1	4	21.1	

Tabla 5. Descripción de las variables continuas, según tipo de tratamiento

	Media	Mínimo	Máximo	DE	Mediana	RI	"t"	"p"
Tiempo de diagnóstico VIH (años)								
Simplificación	10.4	0.8	35.9	7.7	8.4	11.3	-4.37	0.001
Habitual	12.8	0.33	37.0	9.2	10.5	15.8		
Tiempo inicio tratamiento ARV (años)								
Simplificación	8.75	0.26	29.2	6.5	6.9	9.1	-4.37	0.001
Habitual	11.06	0.27	30.9	7.9	8.7	14.6		
Número de tratamientos previo a simplificación								
Simplificación	1	5	2	1	1	1	**74045.5	0.001
Habitual	1	5	2	1	2	2		

DE= Desviación estándar

Ri= Rango intercuartil

** U de Mann Whitney

Tabla 6. Descripción de comorbilidades

	Total		Simplificación		Habitual	
	N = 914	%	N = 565	%	N = 349	%
Diabetes Mellitus tipo 2	47	5.1	33	5.8	14	4.0
Hipertensión arterial sistémica	54	5.9	39	6.9	15	4.3
Cardiopatía isquémica	2	0.2	1	0.2	1	0.3
Evento vascular cerebral	1	0.1	1	0.2		0.0
Hipercolesterolemia	113	12.4	63	11.2	50	14.3
Hipertrigliceridemia	133	14.6	85	15.0	48	13.8
Otras*	12	1.30%	4	0.7	8	2.3

*Tuberculosis, Hepatitis C, Hipotiroidismo

Tabla 7. Descripción de las variables biométricas, inicial y a las 24 semanas del cambio de tratamiento

	Mínimo	Máximo	Media	DE	Mediana	RI	"t"	"p"
Peso inicial (Kg)								
Simplificación	51.00	130.00	74.44	9.73	74.00	14.00	0.77	0.43
Habitual	49.00	95.00	73.94	9.23	74.00	14.00		
Peso seguimiento a 24 semanas (Kg)								
Simplificación	51.00	145.00	75.80	10.65	75.00	15.00	1.60	0.11
Habitual	51.00	99.00	74.69	9.37	74.00	13.00		
IMC Inicial (kg/talla²)								
Simplificación	16.25	40.12	25.40	2.59	25.21	2.23	0.24	0.81
Habitual	16.76	34.08	25.36	2.59	25.27	2.49		
IMC seguimiento a 24 semanas (kg/talla²)								
Simplificación	17.04	44.75	25.85	2.84	25.47	2.39	1.27	0.20
Habitual	17.04	34.67	25.61	2.58	25.28	2.54		
Previo al cambio de tratamiento								
Presión arterial sistólica (mmHg)								
Simplificación	85	192	111	16.63	110	18	0.66	0.507
Habitual	90	178	110	13.9	110	18		
Presión arterial diastólica (mmHg)								
Simplificación	49	112	69	10.48	70	16	0.64	0.521
Habitual	50	110	69	9.1	70	13		
Posterior a 24 semanas del cambio de tratamiento								
Presión arterial sistólica (mmHg)								
Simplificación	90	192	111	17	109	17	0.703	0.482
Habitual	90	184	110	14	110	17		
Presión arterial diastólica (mmHg)								

Simplificación	50	112	69	11	68	16	1.423	0.155
Habitual	50	100	68	9	67	15		

*IMC= Índice de Masa corporal kg/m²

Tabla 8. Descripción de las variables bioquímicas, inicial y a las 24 semanas del cambio de tratamiento

Variable	Mínimo	Máximo	Media	DE	Mediana	RI	"t"	"p"
Glucosa en ayuno (mg/dl)								
Simplificación	69	362	99	30.31	93	13	0.53	0.593
Habitual	64	488	97.91	33.9	93	13		
Hemoglobina Glucosilada (%)								
Simplificación	4.4	12.3	5.78	0.96	5.7	0.6	0.29	0.769
Habitual	4	14.1	5.76	0.96	5.6	0.6		
Colesterol (mg/dl)								
Simplificación	84	317	165.42	36.33	165	50.5	-2.79	0.005
Habitual	82	405	172.6	39.76	169	46.45		
Triglicéridos (mg/dl)								
Simplificación	37	978	165.25	94	149	70.3	-1.27	0.22
Habitual	47	942	173.32	100.48	155	73		
Colesterol HDL (mg/dl)								
Simplificación	13	167	44.93	12.47	44	16	-0.05	0.954
Habitual	16	87	44.98	11.6	43	17		
Colesterol LDL (mg/dl)								
Simplificación	15	192	86.8	28.55	85	39	-2.04	0.041
Habitual	30	213	90.8	28.9	86	38.15		
POSTERIOR A SIMPLIFICACION								
Glucosa en ayuno (mg/dl)								
Simplificación	69	437	97.32	29.17	92	13	0.11	0.906
Habitual	64	473	97.06	36.02	92	14		
Hemoglobina Glucosilada (%)								
Simplificación	4.2	14.2	5.72	0.98	5.6	0.6	0.07	0.937
Habitual	4.1	13.4	5.72	1.02	5.6	0.6		
Colesterol (mg/dl)								
Simplificación	82	295.3	163.25	33.49	160.9	50.35	-1.63	0.102
Habitual	53.7	342.2	167.07	34.4	163.6	48.4		
Triglicéridos (mg/dl)								
Simplificación	30	836	162.75	100.63	145.3	73.7	-0.85	0.393
Habitual	49.3	870	168.63	101.84	154.3	72.05		
Colesterol HDL (mg/dl)								
Simplificación	19.1	103	44.79	11.72	43.6	16.65	-1.29	0.197
Habitual	24.3	113	45.83	12.07	44.2	16.35		
Colesterol LDL (mg/dl)								
Simplificación	22	219	86.84	29.67	83.9	36.4	-0.56	0.57
Habitual	21.9	211	87.97	28.57	84.9	36.2		

Tabla 9. Tasas de incidencia acumulada para incremento de peso

	Número	TP*	TI**	TI/1000***	RT#	IC 95%	Chi	"p"
Simplificación	332	101906	0.0032	3.26	1.13	0.94-1.35	1.24	0.21
Habitual	182	62908	0.0028	2.89				

* Tiempo persona

** Tasa de incidencia

*** Tasa de incidencia en días por 1000 días.

#Razón de Tasas

Tabla 10. Incidencia acumulada de incremento de peso por grupos

	Número	Pacientes	I*
Simplificación	332	565	0.59
Habitual	182	349	0.52

* Incidencia a 24 semanas

Tabla 11. Riesgo de incremento de peso y cambio en clasificación de acuerdo a IMC

	Incremento de Peso	Sin Incremento de peso	de Riesgo	RR*	IC**	Ji2	"p"
Simplificación	332	209	0.61	1.13	1-1.27	3.75	0.05
Habitual	182	152	0.54				
Riesgo de incremento de peso y sin cambio en clasificación de acuerdo a IMC por grupos.							
Simplificación	24	209	0.10	1.15	0.62-2.12	0.07	0.79
Habitual	15	152	0.09				

*Riesgo Relativo

** Intervalo de Confianza 95%