



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

**HOSPITAL GENERAL DE ZONA
NO. 48 "SAN PEDRO XALPA"**

**MODIFICACIONES EN EL PESO Y PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES
CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA DESPUÉS DE CAMBIAR A
BICTEGRAVIR/TENOFOVIR ALAFENAMIDA/EMTRICITABINA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
MÓNICA FERNANDA GUEVARA MALDONADO

TUTOR DE TESIS Y
ASESOR PRINCIPAL:

DR. EDGAR PÉREZ BARRAGÁN

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION REGIONAL CIUDAD DE MÉXICO NORTE

HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 48 SAN PEDRO XALPA

TESIS: MODIFICACIONES EN EL PESO Y PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA DESPUÉS DE CAMBIAR A BICTEGRAVIR/TENOFOVIR ALAFENAMIDA/EMTRICITABINA

Dr. Eduardo Espino López
Director del Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa

Dra. Sandra Hernández Cid de León
Coordinador Delegacional de Educación en Salud

Dra. Wendolyn Sánchez Cruz
Coordinadora de Educación e Investigación en Salud del Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa
Asesor Metodológico

Dr. Edgar Pérez Barragán
Asesor de Tesis e Investigador Principal

Dr. José Nazario López Taboada
Profesor Titular de Residentes Medicina Interna del Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa

Dra. Mónica Fernanda Guevara Maldonado
Médico Residente Cuarto Año Medicina Interna

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	MARCO TEÓRICO	5
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
5.	JUSTIFICACIÓN	13
6.	OBJETIVOS	13
	a. OBJETIVO GENERAL	13
	b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
7.	HIPÓTESIS	13
8.	MATERIAL Y MÉTODOS	14
	a. DISEÑO DEL ESTUDIO	14
	b. UNIVERSO DEL ESTUDIO	14
	c. DESCRIPCIÓN DEL UNIVERSO	14
	d. CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
	e. TAMAÑO DE LA MUESTRA	15
	f. TIPO DE MUESTREO	15
	g. VARIABLES	15
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
10.	ASPECTOS ÉTICOS	19
11.	RECURSOS	20
12.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	21
13.	RESULTADOS	21
14.	DISCUSIÓN	28
15.	CONCLUSIONES	30
16.	REFERENCIAS	31
17.	ANEXOS	35

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un reto de tratamiento dentro de la Investigación Médica, así como un amplio campo de estudio para el desarrollo de nuevas terapéuticas. Los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) pertenecen a una nueva clase de agentes antirretrovirales que han surgido en la última década como los nuevos tratamientos de primera línea. Actualmente se encuentran disponibles de estos compuestos: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y Bictegravir, siendo este último el fármaco a ser referente para dicho estudio. El inicio de la terapia antirretroviral (ART) a menudo conduce a un aumento de peso. Si bien parte de este aumento de peso puede ser un efecto esperado e incluso apropiado de recuperación de la salud, los aumentos excesivos de peso pueden conducir a la obesidad y asociarse a otras complicaciones a largo plazo con implicaciones en el riesgo cardiovascular por lo cual se buscará explorar las modificaciones en el peso y en el perfil de lípidos de dichos pacientes tras el cambio a esta terapia.

OBJETIVO: Determinar si existe correlación entre el uso de Terapia Antirretroviral con Bictegravir y modificación en el peso y el perfil lipídico de los pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana en pacientes del Hospital General de Zona Número 48.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizará un estudio epidemiológico transversal a partir de la base de datos obtenida de la Consulta de VIH del Servicio de Infectología del Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa, se revisará y tomará una muestra de pacientes a quien se les realizó cambio de terapia antirretroviral con Emtricitabina/ Tenofovir Alafenamida y Bictegravir. Se realizarán descripciones respecto al peso, IMC y niveles de Colesterol total, LDL y triglicéridos al inicio de tratamiento y a 1 año después.

Recursos e Infraestructura: Los recursos humanos serán costeados por los investigadores asociados al Instituto Mexicano del Seguro Social. El Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa cuenta con los expedientes y exámenes de laboratorio necesarios.

Tiempo a Desarrollarse: Enero de 2020 a Febrero 2021.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se utilizó la prueba t pareada para comparar los cambios de peso y parámetros metabólicos a los 12 meses del cambio de esquema de tratamiento antirretroviral. Se construyó un modelo ANOVA de medidas repetidas para determinar el efecto potencial de cambiar el esquema antirretroviral en las variables de seguimiento después de 12 meses. Se construyó un modelo ANCOVA de efectos aleatorios considerando como covariable el peso basal en kg, para determinar las diferencias en los cambios de estas variables según el esquema de tratamiento antirretroviral previo al ingreso. Para evaluar el efecto potencial de los esquemas de tratamiento previos sobre el aumento de peso y un aumento de peso $\geq 5\%$, se creó un modelo de regresión log-binomial, ajustando por las variables sexo, edad, meses de duración del esquema de tratamiento previo y años desde el diagnóstico de VIH hasta cambiar el esquema de tratamiento. Estos resultados se presentan como razones de riesgo (RR) e IC del 95%

RESULTADOS: Se incluyeron en este estudio a un total de 407 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión, y fueron eliminados a 8 sujetos por no tener un esquema de tratamiento basado en los fármacos de estudio. 399 sujetos se incluyeron en el análisis, se observó un incremento significativo en el peso, BMI, colesterol total, LDL-c, glucosa, creatinina y células CD4 después de 12 meses desde el cambio de esquema de tratamiento (todos $p \leq 0.001$). La media de ganancia de peso en Kg fue de 1.63 Kg (95%CI: 1.14-2.11), mientras que el promedio del porcentaje de peso ganado fue de 2.51% (95%CI: 1.83-3.17). Las categorías de IMC cambiaron en los 12 meses de seguimiento, observándose que los sujetos con peso bajo o normal tendieron a aumentar de categoría, pero aquellos con sobrepeso u obesidad disminuyeron su IMC ($p < 0.0001$).

Se observó que el peso e IMC se incrementa de manera similar en los 3 grupos de esquemas previos de tratamiento después de 12 meses de seguimiento. Únicamente el peso del grupo INNTI (77.2 ± 0.88) es mayor al grupo INSTI (72.5 ± 1.42) a los 12 meses. En ninguno de los grupos de esquemas previos de tratamiento específico, se observó que la combinación de tiempo y tratamiento tuviera un efecto significativo en la ganancia de peso o IMC, de igual manera los cambios en los datos metabólicos son similares entre grupos, únicamente la creatinina muestra un incremento significativamente mayor en el grupo INNTI en comparación con el grupo INSTI.

CONCLUSIONES: En la base de datos presentada para este estudio, tras el cambio de terapia antirretroviral a un esquema basado en INSTI: Bictegravir, los pacientes aumentaron de peso, así como sus niveles de Colesterol total y LDL-c, cumpliendo así la Hipótesis primaria. El aumento de peso en los pacientes portadores de VIH aumentará el riesgo de enfermedades no relacionadas con el SIDA, como las cardiovasculares y cerebrovasculares, sin embargo, el riesgo de estas patologías no se puede predecir solamente por el grado de sobrepeso u obesidad. La utilidad práctica de estos resultados debe centrarse en estos temas no resueltos que ayuden a establecer pautas para prevenir y estratificar riesgos de estas complicaciones de forma efectiva en los pacientes con VIH/SIDA.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

Se estima que, en la actualidad, existen en México más de 315,177 personas de todas las edades que viven con VIH (81.22% hombres y 18.78% mujeres). La prevalencia de VIH en población adulta de 15 a 49 años es de 0.38% y muestra una tendencia estable (1).

México ocupa el segundo lugar en América Latina en cuanto a número de infecciones (después de Brasil); sin embargo, en prevalencia de VIH ocupa el lugar 17 (1).

2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR)

Los primeros casos de SIDA fueron notificados en 1981, siendo el agente etiológico, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) descubierto en 1983-1984 cuando fueron probados ciertos compuestos que interferían con los pasos del ciclo de vida viral. El primer fármaco antirretroviral, AZT (más tarde renombrada zidovudina), un análogo de nucleósidos inhibidor de la transcriptasa inversa fue aprobado en 1987 basándose en un beneficio respecto a la mortalidad a corto plazo (4).

Al inicio se consideraba la Terapia Antirretroviral (TAR) debía iniciarse en pacientes con síntomas o signos relacionados con el VIH, infecciones oportunistas o cánceres. Para pacientes asintomáticos, el inicio de la terapia se basaba tradicionalmente en el conteo de linfocitos CD4 como el marcador pronóstico clave del riesgo de progresión de la enfermedad (2). Los estudios de cohorte iniciales demostraron que un recuento de células CD4 de 200 células / μL representaba un umbral crítico para identificar aquellos con mayor riesgo de enfermedades que definen SIDA. Con inquietudes en la era temprana del TAR con respecto a la toxicidad asociada, surgimiento de resistencia y costo, la terapia a menudo se retrasaba hasta que este umbral era alcanzado con el fin de maximizar el tiempo libre de TAR e intervenir en un umbral de mayor riesgo de enfermedad progresiva. Sin embargo, este criterio dejó de usarse como relevante debido al reconocimiento de que se espera que las personas infectadas por VIH tengan una esperanza de vida casi normal, con un esperado de supervivencia en TAR de varias décadas. Por tanto, retrasar la TAR puede comprometer la respuesta terapéutica, la tolerabilidad y el impacto sobre la prevención de la transmisión del VIH.

Los datos de grandes estudios de cohortes han demostrado ahora que la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SIDA pueden ocurrir con mayor frecuencia a mayores niveles de CD4 que los previamente reconocidos: hasta 350 células / μL (2). Además, existe un creciente reconocimiento de las consecuencias deletéreas de estados inflamatorios crónicos debido a la replicación incontrolada del VIH independientemente del recuento de células CD4. Como tal, las pautas continúan evolucionando con respecto a la consideración del inicio temprano del TARV en estratos de recuento de células CD4 por encima de 500 células / μL .

Los resultados clínicos asociados con el uso inmediato de TAR en el ensayo de la Red de ensayos de prevención del VIH (HPTN) también apoya el uso de TAR temprano. (2) En este estudio, los miembros infectados por el VIH de parejas serodiscordantes fueron asignados aleatoriamente a un TAR inmediato (p. ej. iniciar el TAR con un recuento de CD4 de 350 a 550 células / μL)

o TAR diferido (p. ej. iniciar ART cuando el recuento de CD4 cayó por debajo de 250 células / μ L). Individuos asignados al TAR inmediato tuvieron menos eventos clínicos primarios (HR 0,73; IC del 95%: 0,52-1,03), episodios de sida de nueva aparición (HR 0,64; IC del 95% 0,43 a 0,96) y tuberculosis (HR 0,49; IC del 95%: 0,28 a 0,89) (2). Estos datos muestran un beneficio claro para los pacientes de comenzar el TAR temprano, desde entonces, todas las guías clínicas reconocen que la evidencia de un inicio más temprano del TAR (es decir, por encima de 350-500 células / μ L) es mayor en presencia de condiciones que pueden verse agravadas por estados inflamatorios crónicos relacionados con el VIH o por la replicación viral incontrolada en curso. Estas condiciones incluyen enfermedad cardiovascular subyacente, coinfección por hepatitis B o C y nefropatía asociada al VIH.

La eficacia de la TAR depende fundamentalmente del mantenimiento de niveles casi perfectos de adherencia a la terapia. La adherencia incompleta es un determinante clave de la aparición del VIH resistente a los medicamentos, mayor riesgo de progresión al SIDA y muerte (2). La resistencia a los medicamentos contra el VIH se asocia típicamente con el riesgo de resistencia cruzada a otros miembros de la misma clase de fármaco, lo que limita las opciones de tratamiento en el futuro.

La terapia con dos medicamentos se convirtió en el estándar de atención a principios de la década de 1990, pero también demostró beneficios solo a corto plazo. La triple terapia con 3 fármacos condujo a una potente supresión virológica y esto se tradujo en una reducción drástica de la morbilidad y la mortalidad a fines de la década de 1990. Ya que para el año 2000, la terapia antirretroviral estaba cada vez más disponible en todo el mundo estimándose en la actualidad se tratan más de 15 millones de personas (4). La terapia antirretroviral evolucionó para volverse más potente, menos tóxica y más conveniente, lo que permitió la terapia actual con regímenes de una pastilla una vez al día (2)

Actualmente, hay 29 medicamentos aprobados para el tratamiento de la infección por VIH, las pautas actuales aconsejan que los regímenes constan de una columna vertebral de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) combinados con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI), un inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) o un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir (9). La elección de regímenes y agentes específicos debe individualizarse, teniendo en cuenta los resultados de las pruebas de resistencia primaria, preferencias y estilo de vida del paciente, coinfecciones (p. ej., hepatitis viral), comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular y medicamentos concomitantes.

A continuación, se ahondará en las características principales de los inhibidores de la cadena de integrasa (INSTI) enfatizando en Bictegravir, siendo este el fármaco de dicha familia con mayor disponibilidad y accesibilidad dentro del cuadro básico de medicamentos para la atención a los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, siendo esta nuestra población de estudio.

2.3 INHIBIDORES DE LA CADENA DE INTEGRASA (INSTI)

La aprobación del primer inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) fue en 2007, esta clase de medicamentos ahora se recomienda ampliamente como tratamiento de primera línea para el VIH cuando se coadministra con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI). Este régimen se está convirtiendo cada vez más en el

estándar de cuidado para el tratamiento del VIH y estas combinaciones son ahora recomendadas en todas las principales pautas de tratamiento. En la actualidad los INSTI aprobados incluyen Bictegravir, dolutegravir, elvitegravir y raltegravir. (20) Bictegravir es un INSTI nuevo y potente con un alto nivel in vitro actividad contra la mayoría de los virus resistentes a INSTI y de bajo potencial para perpetrar interacciones farmacológicas, aunque puede ser víctima de potentes inductores de CYP3A4. Bictegravir ha mostrado altas tasas de supresión virológica similar a dolutegravir más emtricitabina y tenofovir alafenamida en un estudio de fase 2 en adultos con infección por VIH. (20)

Se debe recordar que la integrasa del VIH tiene un papel importante en la replicación, catalizando dos reacciones consecutivas, el 3' procesamiento y transferencia de hebras, que facilitan la inserción del genoma viral de transcripción inversa en el genoma de la célula huésped. (12)

El fármaco inhibe la replicación en las líneas celulares Linfoblásticas incluyendo Linfocitos T MT-2 y MT-4 en concentraciones efectivas así como Linfocitos T CD 4 y macrófagos derivados de monocitos obteniendo una concentración efectiva 50 de 0.81 nM contra 14 VIH aislados en sangre periférica (12)

Actualmente a nivel comercial el Bictegravir de 50 mg está configurado de forma compuesta con Emtricitabina 200 mg + Tenofovir Alafenamida 25 mg empleando una sola tableta al día como tratamiento de primera línea o en aquellos pacientes que se encuentran con carga viral suprimida menor a 50 copias/mL por al menos 3 meses sin historial de falla al tratamiento.

2.2 USOS Y LIMITACIONES

Dentro de los efectos adversos comunes se han documentado a nivel gastrointestinal en menos del 6% caracterizados por diarrea y náuseas. Respecto a otras manifestaciones se ha documentado alteraciones del sueño, insomnio y mareo en menor proporción. (11)

2.3 TEORÍAS CON RELACIÓN AL PESO

En la era antigua de la Terapia Antirretroviral, la ganancia de peso en el tratamiento se asociaba a una mejoría en el estado nutricional, así como a una mejoría de la supervivencia y recuperación inmunológica. Sin embargo, llama la atención, en las últimas 2 décadas se ha documentado que aquellos pacientes que han permanecido en un régimen de este tipo de terapia se encuentran con Índices de Masa Corporal que oscilan entre el sobrepeso y la obesidad (14).

La ganancia de peso observada en muchos pacientes a corto plazo observada ante el inicio de la terapia antirretroviral se atribuye en gran parte a una reducción en el metabolismo basal seguida de una supresión de la viremia plasmática mejorando el apetito aunado a disminución de la respuesta inflamatoria por la disminución de la acción de las citocinas en el hipotálamo y reducción en la tasa de recambio proteico (22).

Entre otras teorías se ha sugerido que el tratamiento del VIH también puede acelerar la resolución de infecciones oportunistas y gastrointestinales, disfunción que podría afectar negativamente el apetito y la absorción de nutrientes. Factores adicionales asociados con el aumento de peso entre las personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana incluyen tanto

características demográficas como específicas del VIH, con mayor ganancia de peso observada en personas de raza negra, mujeres y personas con alto nivel de ARN del VIH previo al tratamiento o recuentos bajos de células CD4 (19).

Sin embargo, de forma reciente, se ha descrito evidencia de modificaciones en el peso y el perfil lipídico con el uso de INSTI, se mencionan a continuación algunos de los ensayos clínicos que respaldan dicha información. El GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, son ensayos clínicos, doble ciego, multicéntricos aleatorizados y controlados que fueron realizados en 122 y 126 centros ambulatorios respectivamente de nueve y diez países de Europa, América Latina y América del Norte donde participaron pacientes infectados por VIH-1 mayores de 18 años sin tratamiento previo ni coinfección con virus de Hepatitis B donde los participantes fueron asignados al azar (1: 1), para recibir tratamiento con Bictegravir 50 mg coformulado con emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 25 mg ó dolutegravir 50mg coformulado con abacavir 600 mg y lamivudina 300 mg, con placebo correspondiente, una vez al día durante 144 semanas. Dentro de los hallazgos detectaron que los cambios con respecto al valor inicial en las medidas de lípidos en ayunas fueron generalmente similar entre los grupos en la semana 48, sin embargo, hubo una pequeña pero estadísticamente significativa ($p = 0.0130$) diferencia en la relación de colesterol total a HDL entre grupos. La proporción de pacientes que inicio tratamiento con fármacos modificadores de lípidos durante el estudio no difieren significativamente entre el grupo de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida y el grupo de dolutegravir/abacavir/lamivudina (2.5% [$n = 8$ de 314] frente a 2.9% [$n = 9$ de 315]; $p = 1.00$) (5). (20).

Por otra parte, el estudio ADVANCE comparó la eficacia y seguridad de dos combinaciones de antirretrovirales de primera línea (dolutegravir/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o dolutegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida), con un tercer régimen (efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) en un seguimiento a 96 semanas. Dentro de los resultados descritos, reportaron pequeños cambios en las concentraciones de glucosa y en las fracciones de lípidos. Cuatro (2%) de 351 participantes en el grupo de dolutegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida habían sido diagnosticados con diabetes, dos (1%) de 351 participantes en el grupo de tenofovir dolutegravir/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y uno (<1%) de 351 participantes en el grupo de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (24).

Así mismo, entre las mediciones basales y la semana 96, entre los participantes se detectó aumento de peso medio de 7.1 kg en el grupo de dolutegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, 4.3 kg en el grupo dolutegravir/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y 2.3 kg en el grupo efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. La diferencia en el aumento de peso fue también significativa entre sexos, siendo mayor entre las mujeres (42 [28%] de 151) en el grupo dolutegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida respecto a hombres con solo (cinco [5%] de 108 participantes) en el mismo grupo de tratamiento. Fueron descritos también incrementos en la masa grasa respecto a la ganancia de masa magra con predominio de distribución en tronco y extremidades en todos los grupos y significativamente mayor en mujeres que en hombres ($p < 0.001$) (24).

Un aumento similar en grasa visceral y subcutánea fue observado mayormente en las mujeres respecto a hombres y más aún en el grupo con Dolutegravir ($p < 0,001$ para todas las comparaciones) (24).

La Cohorte OPERA, una colaboración de 79 clínicas ambulatorias de EE. UU, donde participaron 6,919 personas con VIH y carga viral inferior a 200 copias/mL que habían cambiado tratamientos basados en tenofovir disoproxil fumarato por tratamientos basados en tenofovir alafenamida (TAF). El 80% de los participantes eran hombres, el 40% de origen afroamericano y el 25% de origen latinoamericano. (25)

En el análisis, el cambio a TAF se estratificó en tres grupos en función de la familia del antirretroviral a combinar con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIN/ITINT). Un total de 1,454 participantes continuaron tomando un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleótido (ITINN), 747 continuaron tomando un inhibidor de la proteasa (IP), 3,288 continuaron tomando un inhibidor de la integrasa y 1,430 cambiaron de un fármaco de otra familia a un inhibidor de la integrasa (25).

Los investigadores construyeron un modelo de paciente “promedio” de la población analizada, que fue definido como un hombre no afroamericano con un índice de masa corporal (IMC) de 27 Kg/m³, unos niveles de CD4 de 70 células/mm³ y sin problemas metabólicos o tratamientos concomitantes que pudieran condicionar aumentos o pérdidas de peso. (25)

El paciente promedio de la cohorte ganaba 420 g de peso por año (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 260-590) con TDF, mientras que nueve meses después del cambio a TAF su aumento de peso había sido de 2,64 Kg (IC95%: 2,26-3,01), tras los cuales el aumento pasó a ser de 290 g anuales (IC95%: 80-510). (25)

Los investigadores no hallaron diferencias significativas entre los diversos grupos de participantes, por lo que el tratamiento previo y/o el posterior al cambio no condicionaron los aumentos de peso observados tras pasar a TAF. En todos los grupos se observó un aumento de peso notable en los primeros 9 meses y una subsiguiente estabilización. (25)

Finalmente el estudio aleatorizado TANGO, presentó la eficacia y seguridad de cambiar el régimen de terapia antirretroviral a dolutegravir/lamivudina (DTG/3TC) en pacientes con supresión virológica en 741 pacientes a 48 semanas. Dentro de los resultados se encontró en los efectos adversos aumento de peso en 3 (0,8%) participantes en el grupo DTG/3TC y 6 (1,6%) en el grupo de régimen basado en TAF (los regímenes incluían elvitegravir [n = 2], RPV [n = 2], DTG [n = 1] y raltegravir [n = 1]). (23)

El aumento de peso medio ajustado desde el inicio hasta la semana 48 fue de 0,8 kg en ambos grupos ($P = 0,863$), y el aumento medio ajustado en el IMC fue de 0,25 kg / m² en el grupo de DTG / 3TC y de 0,26 kg / m² en el grupo de régimen basado en TAF ($P = 0,932$). Hubo una disminución media del 9,7% en media geométrica ajustada HOMA-IR en aquellos que cambiaron a DTG / 3TC (mediana de la línea de base HOMA-IR, 2,80) y un aumento medio del 4,5% en aquellos que permanecieron en un

régimen basado en TAF (mediana HOMA-IR basal, 2,60), con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos (0,864; P = 0,001). (23)

En la semana 48, el 65% de los participantes en grupo DTG / 3TC y el 74% en el grupo de régimen basado en TAF tenían resistencia a la insulina definida como HOMA-IR ≥ 2 (razón de posibilidades, 0,59; IC del 95%, 0,40-0,87; P = 0,0089). (23)

La explicación clara de los mecanismos por los cuales los diferentes INSTI contribuyen al aumento de peso aún no han sido identificados, ya que la ganancia de peso en sí misma puede estar asociada con múltiples factores. Se ha descrito actividad in vitro de los INSTI, específicamente Dolutegravir en la inhibición del receptor de melanocortina cuatro (RMC4). RMC4 juega un papel en la homeostasis, y su nivel de actividad se correlaciona con cambio de peso. El gen RMC4 se comparte entre humanos y ratones. Cuando los investigadores noquearon al RMC4 gen en ratones, los ratones demostraron obesidad severa (31).

Se ha planteado también, que el aumento de peso está relacionado al efecto y las concentraciones de los INSTI en el tejido adiposo, un estudio in vitro encontró que Elvitegravir perjudica el metabolismo de los adipocitos, pero Raltegravir no parece dañar los adipocitos. Ninguno de los estudios se realizó directamente con Bictegravir. (31)

Otra hipótesis sugiere que los INSTI podrían afectar la microbiota intestinal en pacientes con VIH/SIDA. El Kamari et al. (32) encontró que el nivel de la proteína de unión a ácidos grasos, un marcador de la integridad intestinal, se puede utilizar como predictor independiente del aumento de peso y del aumento de grasa visceral en pacientes con VIH/SIDA.

2.4 IMPACTO EN EL AUMENTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR PARA PACIENTES CON VIH

La mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha incrementado en VIH siendo ahora una de las principales causas de muerte no asociadas a SIDA. En la actualidad, no es infrecuente encontrar pacientes con VIH que tienen un síndrome coronario agudo y, dada la importancia de las interacciones farmacocinéticas de los fármacos antirretrovirales, es importante conocer que tratamientos cardiovasculares son seguros en este grupo de pacientes (28).

Los factores de riesgo cardiovascular ya conocidos como la dislipidemia, tabaquismo, la grasa visceral y la diabetes mellitus explican solo una parte del aumento de riesgo ya que se están presenciando estas complicaciones en pacientes con VIH aún con factores de riesgo cardiovascular bajos o moderados. (7)

Podría considerarse que el VIH mismo resulta en un estado de Inflamación sostenido que promueve la activación inmune, la inflamación arterial y un fenotipo de placas ateroscleróticas no calcificadas. Así mismo, el riesgo de trombosis puede estar incrementado sugerido por el aumento de niveles de Dímero D y de Monocitos expresantes de factor tisular contribuyendo al aumento de eventos cardiovasculares (7) por lo cual resulta complejo la atribución de estos eventos a una sola causa asociada y deberá añadirse el uso de Terapia Antirretroviral a los factores a ser considerados para estos pacientes valorando el riesgo beneficio de su prescripción.

2.5 PERSPECTIVAS A FUTURO EN SU USO EN EL VIH

Se ha determinado entre las razones más comunes para cambiar el régimen de Terapéutica Antirretroviral en pacientes con VIH varios motivos, entre ellos, la simplificación del régimen, comorbilidades recién diagnosticadas (o para prevenir condiciones comórbidas) y manejo de interacciones con medicamentos o suplementos (17).

Además de estas razones, es posible que se requiera un cambio de régimen para minimizar el seguro del paciente, copagos o para satisfacer los requisitos del formulario del pagador.

El cambio de regímenes antirretrovirales más antiguos debe ser considerado cuando hay evidencia o potencial de toxicidad por enfermedad crónica, interacciones farmacológicas o efectos adversos emergentes con los regímenes actuales como lo es el Bictegravir, siendo este el fármaco en análisis dentro de este estudio.(17)

En pacientes sin antecedentes de fracaso del tratamiento, los datos respaldan cambiar de regímenes que contienen TDF a un solo comprimido. El cambio a Tenofovir Alafenamida en sumatoria con Bictegravir contiene los regímenes eficaces para mantener la supresión del VIH y el VHB en la coinfección por VIH / VHB (17).

No obstante, deberá tenerse en cuenta las consideraciones anteriormente descritas respecto a las teorías de peso e impacto en el riesgo cardiovascular para tomar acción en la prevención de estas complicaciones y no perder de vista que se siguen desarrollando nuevos tratamientos y con formulaciones, sobre todo de larga duración por lo cual este campo representa un amplio tema de interés e investigación para la medicina actual.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por VIH se ha convertido en una patología de carácter crónico con el advenimiento de nuevas terapéuticas que permiten a los pacientes desarrollar una mayor esperanza de vida. Aunado a esto, es cada vez más relevante preocuparse por la calidad de vida que tendrán estos pacientes, siendo de las metas de ONUSIDA una adecuada calidad de vida para estos pacientes, y con ello lograr la mayor cantidad de años de vida sin otras comorbilidades agregadas.

Como se describió previamente, la Infección por VIH representa de forma intrínseca un estado proinflamatorio y protrombótico que predispone al aumento de riesgo cardiovascular, esto en combinación con los factores de riesgo cardiovasculares habituales descritos en la población mexicana, estilo de vida e inclusive predisposición genética. Debido a esto es relevante tomar en cuenta enfatizar dicha problemática en los pacientes e identificar todas las variables influyentes.

Dentro de estas variables deberán considerarse también el uso de las nuevas terapias antirretrovirales disponibles, en este caso el uso de inhibidores de Integrasa, específicamente el Bictegravir, el cual forma parte del cuadro básico disponible para la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social con VIH. En este estudio se pretende identificar si el uso de Bictegravir en su coformulación con emtricitabina/Tenofovir Alafenamida tuvo implicaciones en la frecuencia de los pacientes que aumentaron de peso y desarrollaron dislipidemia, así como valorar el riesgo beneficio de su utilización.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la modificación en el peso y perfil de lípidos en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y supresión virológica 1 año después de cambiar a Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/emtricitabina?

5. JUSTIFICACIÓN

Dado al aumento de pacientes con VIH que han presentado efectos adversos que afectan la calidad de vida de los pacientes, se han desarrollado nuevas terapéuticas que logren neutralizar o disminuir la afectación en la calidad de vida de los pacientes. Dentro de las terapéuticas desarrolladas se encuentran los inhibidores de Integrasa los cuales se han presentado como una alternativa para dichos pacientes. No obstante, ha surgido la probabilidad de que dicho grupo de fármacos pueda asociarse con implicaciones a nivel de ganancia ponderal atribuida al fármaco. Es por eso que se pretende identificar si el Bictegravir, uno de los fármacos nuevos propuestos dentro del cuadro de medicamentos disponibles en el Instituto Mexicano del Seguro Social tiene una implicación en la ganancia ponderal y cambios en el perfil lipídico para los pacientes, aumentando así, el riesgo beneficio de su uso.

6. OBJETIVOS

Objetivo General

Describir las modificaciones en el peso y perfil de lípidos en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y supresión virológica 1 año después de cambiar a Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina

Objetivos Específicos:

- Describir las modificaciones del peso e índice de masa corporal (IMC) en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y supresión virológica 1 año después de cambiar a Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina
- Describir las modificaciones en Colesterol Total, Triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y supresión virológica 1 año después de cambiar a Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina
- Describir los valores de linfocitos T CD4+ y carga viral de VIH en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y supresión virológica 1 año después de cambiar a Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina

7. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

Hipótesis Nula: El Uso de Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina se asocia a ganancia de peso y aumento de colesterol total y triglicéridos en los pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana

Hipótesis alterna: El Uso de Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina no se asocia de forma directa a Ganancia de Peso en los pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del estudio por el comité de investigación correspondiente.

Se seleccionarán los casos de los pacientes con diagnóstico VIH a los que se les cambió el tratamiento a Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina a partir del 1 enero de 2020.

Del expediente clínico físico y electrónico se registrarán las siguientes variables: Edad, sexo, peso, talla, enfermedades crónico-degenerativas, fecha de inicio de TAR Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina, esquema de TAR previo, estudios de laboratorio incluyendo linfocitos T CD4, carga viral de VIH, colesterol total, colesterol HDL y LDL basal y al año de modificación del tratamiento.

Se empleará una hoja de recolección de datos para capturar todos los datos recolectados.

a) Diseño del Estudio:

Transversal, descriptivo, retrospectivo.

b) Universo del estudio:

Se identificaron a 612 pacientes con Infección por VIH tratados en la Clínica de VIH del Hospital General de Zona 48, San Pedro Xalpa, con tratamiento a base de Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina. De estos, fueron eliminados 116 pacientes por contar con expediente incompleto en los estudios de laboratorio. Posteriormente, fueron excluidos 14 pacientes que no habían utilizado terapia antirretroviral previa (pacientes NAIVE), 10 pacientes que no se encontraban con supresión virológica (< 50 copias/ml) y 65 pacientes que no habían cumplido al menos 6 meses con la terapia antirretroviral previa, recolectando al final 407 pacientes para este estudio.

c) Descripción del universo:

Lugar de Realización: Hospital General de Zona No. 48 San Pedro Xalpa del IMSS.

Temporalidad: 01 de enero 2020 al 28 de Febrero 2021.

d) Criterios de Selección

Grupo a estudiar:

Todos los pacientes a los a quienes se haya cambiado el tratamiento antirretroviral a Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina y que previamente recibían otro tratamiento antirretroviral y tenían supresión virológica (< 50 copias/ml) por más de 6 meses

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana con carga viral <50 copias/mL
- Uso de Terapia Antirretroviral con Bictegravir/Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina por lo menos durante 1 año
- Sexo Masculino y Femenino
- Mayores de 18 años

Criterios de Exclusión:

- Pacientes embarazadas
- Pacientes sometidos a cirugías bariátricas
- Pacientes con uso de esteroides
- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que con menos de 6 meses en esquema antirretroviral previo
- Pacientes con Obesidad Mórbida (IMC mayor de 40m²/kg)
- Pacientes con Carga Viral VIH >50 copias/mL

Criterios de eliminación.

- Información incompleta en expediente clínico
- Información incompleta en los estudios de laboratorio

e) Tamaño de la muestra.

No amerita cálculo de tamaño de muestra

f) Tipo de muestreo.

Se realizará muestreo no probabilístico por conveniencia.

g) Variables del Estudio

Variable Dependiente: Peso, niveles séricos de Colesterol, Triglicéridos, HDL y LDL.

Variable Independiente: Uso de Terapia Antirretroviral con Bictegravir 50mg/ Emtricitabina 200mg /Tenofovir Alafenamida 25mg

Variables Confusoras: Edad, Género, Talla, Niveles de linfocitos CD4, Carga Viral, ITIN (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleótidos), Tabaquismo, Comorbilidades.

Definición de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo (perdido en años) que ha vivido una persona	Años de vida que tiene un paciente al momento de ingresar a protocolo.	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Condición orgánica que distingue de machos de hembras	Se tomará sexo masculino y femenino	Masculino Femenino	Universal Cualitativa

				Nominal
Infección por VIH	Enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La cual destruye el sistema inmunitario en forma gradual, haciéndolo susceptible a infecciones	Diagnóstico previo o en el momento de diagnóstico de COVID-19	1=Si 2= No	Cualitativa nominal
Comorbilidad	Cualquier condición clínica y crónica , coexistencia de 2 o más comorbilidades	Enfermedades presentes en el paciente	*Hipertensión arterial sistémica *Diabetes Mellitus tipo 2 *Neumopatías *Nefropatías *Neoplasias *Hipotiroidismo *Enfermedad Autoinmune *Obesidad *Cardiopatías	Cualitativa nominal
Tabaquismo	Grado de adicción al consumo de tabaco	Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas, que a su vez involucra dependencia física y psicológica.	1=Si 2= No	Cualitativa nominal
Tratamiento antirretroviral	Es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con fármacos anti-VIH.	Consumo de fármacos anti-VIH al momento del diagnóstico de COVID-19	1=Si 2= No	Cualitativa nominal

Linfocitos CD4+	Subgrupo de linfocitos que tienen un papel muy importante en establecer y maximizar las capacidades de defensa del sistema inmunitario.	valor obtenido mediante laboratorio clínico de linfocitos CD4+ previo al diagnóstico de COVID-19	Expresado en células/uL	Cuantitativa nominal
Peso Corporal	Cuantificación de la fuerza de atracción gravitacional ejercida sobre la masa del cuerpo humano	Es una magnitud vectorial y una unidad de medida (kg)	Kilogramos (Kg)	Cuantitativa Continua
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Medida en centímetros desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza de los individuos.	centímetros (cm)	Cuantitativa Continua
Índice de Masa Corporal (IMC)	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²)	Índice utilizado frecuentemente para clasificar la desnutrición, el sobrepeso y la obesidad en adultos	(kg/m ²)	Cuantitativa continua
Colesterol Total	Cantidad total de colesterol en la sangre.	Cantidad total de colesterol en la sangre.	mg/dl	Cuantitativa continua
Colesterol HDL	Cantidad de lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	Cantidad de lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado medidas en sangre.	mg/dl	Cuantitativa continua
Colesterol LDL	Lipoproteínas de baja densidad que transportan el colesterol en sangre con la capacidad de insertarlo en la membrana	Cantidad de lipoproteínas de baja densidad medidas en sangre.	mg/dl	Cuantitativa continua

	plasmática de los tejidos.			
Triglicéridos	Compuesto químico obtenido al formarse ésteres de los tres grupos alcohol de la glicerina con ácidos, generalmente orgánicos.	Cantidad de triacilgliceroles medidos en sangre.	mg/dl	Cuantitativa continua
Glucosa sérica en ayuno	concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.	concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo posterior a 8 horas de ayuno.	Mg/dl	Cuantitativa continua
Creatinina Sérica	compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina de los músculos medida en sangre.	Cantidad de creatinina medida en sangre.	Mg/dl	Cuantitativa continua
Uso de Estatinas	Ingesta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa para disminución de las lipoproteínas en sangre.	Ingesta de tratamiento con estatinas por prescripción médica.	1=Si 2= No	Cuantitativa continua
Uso de Fibratos	Ingesta de fármacos derivados del ácido fibríco (ácido clorofenoxiisobutírico) estimuladores de los receptores nucleares denominados "receptores activados de proliferación de los peroxisomas" (PPAR para reducción de lipoproteínas en sangre	Ingesta de tratamiento con fibratos por prescripción médica.	1=Si 2= No	Cuantitativa continua

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos se presentan como media con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico para variables cuantitativas. Las variables cualitativas se presentan como frecuencia y porcentaje. Se verificaron los supuestos de normalidad. Se utilizó la prueba t pareada para comparar los cambios de peso y parámetros metabólicos a los 12 meses del cambio de esquema de tratamiento antirretroviral. Estos datos se presentan como diferencias de medias con intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %).

Se construyó un modelo ANOVA de medidas repetidas para determinar el efecto potencial de cambiar el esquema antirretroviral en las variables de seguimiento después de 12 meses. Estos resultados se muestran con el valor p obtenido a través del estadístico λ de Wilks. Las comparaciones pareadas se realizaron con la prueba post hoc de Bonferroni.

Los cambios (Δ) de peso, IMC y variables metabólicas se calcularon como la diferencia entre el mes 12 de seguimiento con respecto al basal. Se construyó un modelo ANCOVA de efectos aleatorios considerando como covariable el peso basal en kg, para determinar las diferencias en los cambios de estas variables según el esquema de tratamiento antirretroviral previo al ingreso.

Para evaluar el efecto potencial de los esquemas de tratamiento previos sobre el aumento de peso y un aumento de peso $\geq 5\%$, se creó un modelo de regresión log-binomial, ajustando por las variables sexo, edad, meses de duración del esquema de tratamiento previo y años desde el diagnóstico de VIH hasta cambiar el esquema de tratamiento. Estos resultados se presentan como razones de riesgo (RR) e IC del 95%.

Los supuestos del modelo se verificaron a través del análisis residual. La significancia estadística se consideró como un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el software estadístico SPSS v.21 para Windows para crear los análisis. Las figuras se crearon con GraphPad Prism v.9.0.1.

10. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ajustará a las pautas éticas Internacionales para la investigación biomédica en seres humanos de la OMS, a la Declaración de Helsinki, a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Salud y por la Institución en materia de investigación clínica.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicada en 1984 y con las actualizaciones hasta 2018 (última reforma publicada por el Diario Oficial de la Federación el 12 de Julio de 2018), Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17; la presente investigación se considera dentro

de la categoría I: *Investigación sin riesgo*, ya que es una investigación documental retrospectiva y no se realiza ninguna intervención directa en los pacientes y solo se consideran revisión de expedientes clínicos.

El presente protocolo de investigación se someterá a evaluación por el comité de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

-Consentimiento informado: Debido a que es un estudio de no intervención y que solo utilizará datos recopilados de forma rutinaria guardando confidencialidad de los pacientes y en ningún momento se mencionan datos personales, consideramos que no amerita consentimiento informado específico.

-Riesgos físicos, sociales o legales a los que pueden verse sometidos los pacientes: Con base en la nula intervención sobre los participantes, el presente estudio no implica riesgo físico, social o legal para el participante.

-Métodos utilizados para minimizar los riesgos: No aplica.

-Beneficios potenciales que obtiene el participante del estudio: Este estudio no tiene beneficio directo al sujeto en estudio; sin embargo, gracias a su participación, la comunidad se puede beneficiar significativamente al analizar los datos que se documenten como resultado de este estudio.

-Confidencialidad y manejo de la información: El nombre de los sujetos del estudio no será usado en ninguno de los reportes públicos del estudio. En cuanto a la información que se maneje, solo los investigadores tendrán acceso a ellos, y los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas, sin embargo, los nombres y la otra información personal serán eliminados antes de usar los datos. La confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre los sujetos del estudio será compartida con otros sin su autorización, excepto: si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o si es solicitado por la ley.

-Conflicto de intereses: No existen conflictos de interés.

11. RECURSOS

Recursos materiales

El Hospital General de Zona No. 48 cuenta con el departamento bioquímico para la determinación de Perfil lipídico, el cual se solicita rutinariamente a los pacientes, así como con la báscula clínica mecánica con estadímetro con capacidad de hasta 160 kg con el que se pesan a los pacientes en cada consulta.

Recursos humanos

Investigador principal y médico adscrito a la consulta externa de Infectología, tutor del protocolo de investigación.

-Dra. Mónica Fernanda Guevara Maldonado, Médico Residente de cuarto año de Medicina Interna

-Dr. Edgar Pérez Barragán Médico Internista e Infectólogo

Recursos financieros

Los estudios paraclínicos solicitados se encuentran dentro del cuadro de atención del IMSS.

Los recursos adicionales suscitados se encontrarán a cargo de los investigadores.

Factibilidad

Se considera un protocolo de estudio factible, ya que el Hospital General de Zona No. 48 cuenta con consulta externa de especialidad en Infectología que atiende a 938 pacientes con VIH, los cuales se encuentran captados en el sistema electrónico institucional.

Por otra parte, los recursos clínicos y paraclínicos necesarios para el estudio se encuentran disponibles en esta unidad hospitalaria.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/FECHA	AGOSTO 2021	SEPTIEMBRE 2021	OCTUBRE 2021	NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2021	ENERO-FEBRERO 2022	MARZO-ABRIL 2022	MAYO-JUNIO 2022
Elaboración y registro del protocolo	x	x	x				
Recolección de datos				X			
Análisis de información					X		
Redacción de Resultados						x	
Redacción de manuscrito para publicación							x

13. RESULTADOS

Se incluyeron en este estudio a un total de 407 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión, y fueron eliminados a 8 sujetos por no tener un esquema de tratamiento basado en los fármacos de estudio (Figura 1). 399 sujetos se incluyeron en el análisis, en la Tabla 1 se observan las características basales de la muestra de acuerdo con los esquemas de tratamiento anteriores. La edad promedio de la muestra fue de 38.4 (DE:105) años, siendo mayor en el grupo tratado previamente con esquema IP, con una edad de 40.3 (DE:11.8) años, el 97.2% (n=388) de la muestra está conformada por hombres. Se observaron disparidades entre la duración del tratamiento previo entre los grupos, siendo mucho menor que el total de la muestra en el grupo de INSTI (6 meses, IQR:5-9), y mayor en el de IP (36 meses, IQR:15-67). Los datos del peso e IMC entre los grupos son similares, de igual forma en los datos metabólicos, únicamente el colesterol total parece ser más elevado en el grupo de INNTI. Los pacientes en el grupo IP tienen el doble de tiempo en años desde el diagnóstico hasta el cambio de tratamiento, comparado con los otros dos grupos. La proporción de comorbilidades es similar entre los grupos de tratamientos previos, únicamente las enfermedades psiquiátricas son casi el doble en el grupo de INSTI (12.9%), al igual que la infección por virus de la hepatitis C (11.8%). En los tres grupos de tratamientos previos se observa una mayor proporción de uso de al menos 2 esquemas previos anteriores. El uso de estatinas y fibratos es similar entre los grupos de tratamientos

previos. Las distribuciones de las clasificaciones de IMC son constantes entre los grupos de tratamientos previos, se observa que la mayoría de la muestra presenta un peso normal (IMC: 18-24.9).

En la Tabla 2 se muestra la evaluación de los cambios de peso, IMC y parámetros de laboratorio, se observó un incremento significativo en el peso, BMI, colesterol total, LDL-c, glucosa, creatinina y células CD4 después de 12 meses desde el cambio de esquema de tratamiento (todos $p \leq 0.001$). La media de ganancia de peso en Kg fue de 1.63 Kg (95%CI: 1.14-2.11), mientras que el promedio del porcentaje de peso ganado fue de 2.51% (95%CI: 1.83-3.17).

Las categorías de IMC cambiaron en los 12 meses de seguimiento, observándose que los sujetos con peso bajo o normal tendieron a aumentar de categoría, pero aquellos con sobrepeso u obesidad disminuyeron su IMC ($p < 0.0001$). De los sujetos con IMC < 18, el 66.7% mantuvo se mantuvo en esa clasificación de IMC y el 33.3% incremento de clasificación, de los sujetos con IMC de 18-24.9 solo el 76.1% mantuvo ese IMC, el 23.5% incremento de categoría, de los sujetos con IMC de 25-29.9, el 80.8% mantuvo su IMC mientras que 10.4% disminuyó de categoría y 8.8% aumento. De los sujetos con IMC de 30-34.9, solo el 8% subió de clasificación, y el 14% disminuyó. De los sujetos con IMC ≥ 35 , el 22.2% disminuyó de categoría.

Sobre el uso de estatinas y fibratos, a 12 meses después del cambio de tratamiento, no se observó un aumento o disminución de su uso, ya que solo un 2.7% ($n=10$) de los que no consumían estatinas comenzaron a hacerlo y 44% ($n=11$) de los que la consumían dejaron de hacerlo ($p=0.9$), similar a lo anterior, de los que no consumían fibratos, solo el 6.3% (22) de los que no los consumían comenzaron a hacerlo mientras que el 47.9% ($n=23$) de los que la consumían dejaron de hacerlo ($p=0.9$).

En la Figura 2 se muestran las comparaciones del peso (Fig. 2a) e IMC (Fig. 2b), se observa que el peso e IMC se incrementa de manera similar en los 3 grupos de esquemas previos de tratamiento después de 12 meses de seguimiento. Únicamente el peso del grupo INNTI (77.2 ± 0.88) es mayor al grupo INSTI (72.5 ± 1.42) a los 12 meses. En ninguna de las variables se observó que la combinación de tiempo y tratamiento tenga un efecto significativo en la ganancia de peso o IMC. De igual manera, en la Tabla 3 se muestran los resultados de las comparaciones los datos metabólicos durante al momento del cambio de tratamiento y a los 12 meses después, entre los distintos esquemas de tratamiento previos. Se observó que la combinación del paso del tiempo y el tratamiento solo afectó a la creatinina, donde observó que la combinación de los factores si muestra un incrementó de la creatinina.

En la Tabla 4 se muestran las comparaciones del porcentaje de ganancia de peso y los cambios del peso, IMC y datos metabólicos a los 12 meses desde el cambio de tratamiento de acuerdo con los esquemas previos, después de la eliminación del efecto confusor del peso basal, se observó que el cambio el peso e IMC no presentan diferencias significativas entre ninguno de los esquemas previos de tratamiento, de igual manera los cambios en los datos metabólicos son similares entre grupos, únicamente la creatinina muestra un incremento significativamente mayor en el grupo INNTI en comparación con el grupo INSTI.

En la Tabla S1 se muestran los datos descriptivos basales de los sujetos que tuvieron esquemas TDF/FTC o ABC/3TC previamente. En la Tabla S2, se muestran las comparaciones de los cambios de peso, IMC y datos metabólicos después de 12 meses desde el cambio de tratamiento, similar a lo observado en la tabla 5, no hay diferencias significativas en el peso, IMC y ningún dato metabólico de acuerdo con los dos esquemas previos. Los resultados del análisis de regresión binomial mostraron que ninguno de los tratamientos se asoció a un mayor riesgo ganancia de peso (INNTI: reference; IP: RR=0.89,

95%CI=0.65-1.22, p=0.48; INSTI: RR=0.94, 95%CI=0.69-1.27, p=0.94), ni de ganancia de más del 5% de peso corporal (INNTI: reference; IP: RR=0.65, 95%CI=0.42-1.00, p=0.05; INSTI: RR=0.95, 95%CI=0.61-1.48, p=0.95), después de los ajustes multivariados.

Tabla 1. Características basales de la muestra de estudio entre los esquemas de tratamiento anteriores

	Muestra total (n=399)	INNTI (n=243)	IP (n=63)	INSTI (n=93)
Edad, años	38.4 (10.5)	38.3 (9.9)	40.3 (11.8)	37.6 (11.1)
Tiempo con tratamiento previo, meses	23 (9-44.3)	27 (17-50)	36 (15-67)	6 (5-9)
Peso, kg	73.9 (13.9)	75.2 (13.8)	71.8 (14.1)	71.5 (13.6)
Talla, m	1.70 (0.07)	1.71 (0.07)	1.69 (0.08)	1.69 (0.06)
IMC	25.4 (4.2)	25.7 (4.1)	24.9 (4.14)	24.9 (4.5)
Colesterol total, mg/dL	168.7 (36.3)	173.2 (34.8)	167.4 (35.1)	157.7 (38.7)
HDL-c, mg/dL	41.5 (11.8)	41.6 (12.5)	42.2 (10.3)	40.8 (11.0)
LDL-c, mg/dL	95.1 (28.5)	97.9 (28.8)	89.8 (25.5)	91.5 (28.9)
Triglicéridos, mg/dL	175.6 (122.9)	176.6 (102.5)	182.4 (123.1)	168 (165.4)
Glucosa, mg/dL	91.2 (15.9)	92.2 (17.7)	87.8 (11.3)	90.9 (12.9)
Creatinina, mg/dL	0.92 (0.26)	0.90 (0.29)	0.91 (0.22)	0.96 (0.17)
CD4, células/mL	676.1 (300.7)	673.7 (305.2)	665.1 (246.8)	689 (323.6)
Tiempo desde el diagnóstico de VIH hasta el cambio de tratamiento, años.	4 (2-8)	3 (2-7)	6 (4-13)	3 (1-7.5)
Sexo, n (%)				
Mujeres	11 (2.8)	6 (2.5)	3 (4.8)	2 (2.2)
Hombres	388 (97.2)	237 (97.5)	60 (95.2)	91 (97.8)
Comorbilidades				
Diabetes Mellitus T2, n (%)	22 (5.5)	15 (6.2)	2 (3.2)	5 (5.4)
Hipertensión Esencial, n (%)	22 (5.5)	12 (4.9)	5 (7.9)	5 (5.4)
Cardiopatías, n (%)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)
Nefropatías, n (%)	7 (1.8)	4 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.1)
Enfermedad Psiquiátrica, n (%)	24 (6.0)	7 (2.9)	5 (7.9)	12 (12.9)
Neumopatías, n (%)	5 (1.3)	2 (0.8)	0 (0)	3 (3.2)
Neoplasias, n (%)	8 (2.0)	6 (2.5)	1 (1.6)	1 (1.1)
Hipotiroidismo, n (%)	5 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.6)	3 (3.2)
Hepatopatía, n (%)	24 (6.0)	17 (7.0)	2 (3.2)	5 (5.4)
Enfermedad Autoinmune, n (%)	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (1.6)	0 (0)
Infección por Virus de Hepatitis C, n (%)	24 (6.0)	12 (4.9)	1 (1.6)	11 (11.8)
Infección por Virus de Hepatitis B, n (%)	17 (4.3)	11 (4.5)	1 (1.6)	5 (5.4)
Número de Esquemas previos de Tratamiento, n (%)				
1	271 (67.9)	207 (85.2)	22 (34.9)	42 (45.2)
2	80 (20.1)	25 (10.3)	24 (38.1)	31 (33.3)
3	30 (7.5)	8 (3.3)	13 (20.6)	9 (9.7)
4	9 (2.3)	0 (0)	2 (3.2)	7 (7.5)
5	4 (1.0)	2 (0.8)	0 (0)	2 (2.2)
6	2 (0.5)	0 (0)	2 (3.2)	0 (0)
7	3 (0.8)	1 (0.4)	0 (0)	2 (2.2)
Uso de Estatinas, n (%)	25 (6.3)	15 (6.2)	6 (9.5)	4 (4.3)
Uso de Fibratos, n (%)	48 (12.0)	33 (13.6)	7 (11.1)	8 (8.6)
Clasificación de IMC, n (%)				
<18	6 (1.5)	1 (0.4)	1 (1.6)	4 (4.3)
18-24.9	209 (52.4)	123 (50.6)	34 (54.0)	52 (55.9)

25-29.9	125 (31.3)	81 (33.3)	21 (33.3)	23 (24.7)
30-34.9	50 (12.5)	33 (13.6)	6 (9.5)	11 (11.8)
≥35	9 (2.3)	5 (2.1)	1 (1.6)	3 (3.2)

Tabla 2. Cambios de las variables después de 12 meses de tratamiento

	Basal	Doce meses	Diferencias Significativas (95%CI)	Valor p
Peso, kg	73.9 (13.9)	75.5 (13.8)	1.63 (1.14 to 2.11)	<0.0001
IMC	25.4 (4.2)	26.0 (4.2)	0.57 (0.40 to 0.74)	<0.0001
Colesterol total, mg/dL	168.7 (36.3)	175.4 (36.6)	6.70 (3.33 to 10.07)	<0.0001
HDL-c, mg/dL	41.6 (11.8)	41.4 (11.5)	-0.17 (-1.21 to 0.88)	0.76
LDL-c, mg/dL	95.3 (28.4)	100.0 (31.1)	4.74 (1.93 to 7.54)	0.001
Triglicéridos, mg/dL	175.6 (122.9)	185.3 (160.8)	9.73 (-1.95 to 21.42)	0.10
Glucosa, mg/dL	91.2 (15.9)	97.6 (36.9)	6.42 (3.14 to 9.71)	<0.0001
Creatinina, mg/dL	0.9 (0.3)	1.1 (0.2)	0.13 (0.11 to 0.15)	<0.0001
CD4, células/mL	676.3 (301.0)	772.5 (338.1)	96.21 (74.41 to 118.03)	<0.0001

Los datos son presentados como Desviación Estandar y Significativa (DS)
Comparación hecha con prueba T-pareada.

Tabla 3. Comparación de los datos metabólicos entre los esquemas de tratamientos previos al inicio y a los 12 meses del cambio de tratamiento.

	Basal			12 meses			Valor p
	INNTI (n=243)	IP (n=63)	INSTI (n=93)	INNTI (n=243)	IP (n=63)	INSTI (n=93)	
Colesterol Total, mg/dL	173.2 ± 2.30	167.4 ± 4.51	157.7 ± 3.71 ^a	177.0 ± 2.34	178.3 ± 4.60	169.3 ± 3.78	0.09
HDL-c, mg/dL	41.7 ± 0.77	42.3 ± 1.50	40.7 ± 1.23	40.8 ± 0.75	43.4 ± 1.46	41.6 ± 1.20	0.21
LDL-c, mg/dL	98.2 ± 1.84	89.8 ± 3.59	91.5 ± 2.95	100.7 ± 2.03	102.6 ± 3.96	96.5 ± 3.25	0.04
Triglicéridos, mg/dL	176.6 ± 7.90	182.4 ± 15.51	168.3 ± 12.77	181.9 ± 10.34	182.2 ± 20.30	196.4 ± 16.71	0.22
Glucosa, mg/dL	92.2 ± 1.02	87.8 ± 1.99	90.9 ± 1.64	95.7 ± 2.36	97.7 ± 4.64	102.5 ± 3.82	0.09
Creatinina, mg/dL	0.9 ± 0.02	0.9 ± 0.03	1.0 ± 0.03	1.1 ± 0.02	1.0 ± 0.03	1.0 ± 0.03	0.001
CD4, células/mL	673.7 ± 19.32	665.2 ± 38.00	690.9 ± 31.45	771.9 ± 21.74	784.1 ± 42.7	766.1 ± 35.33	0.47

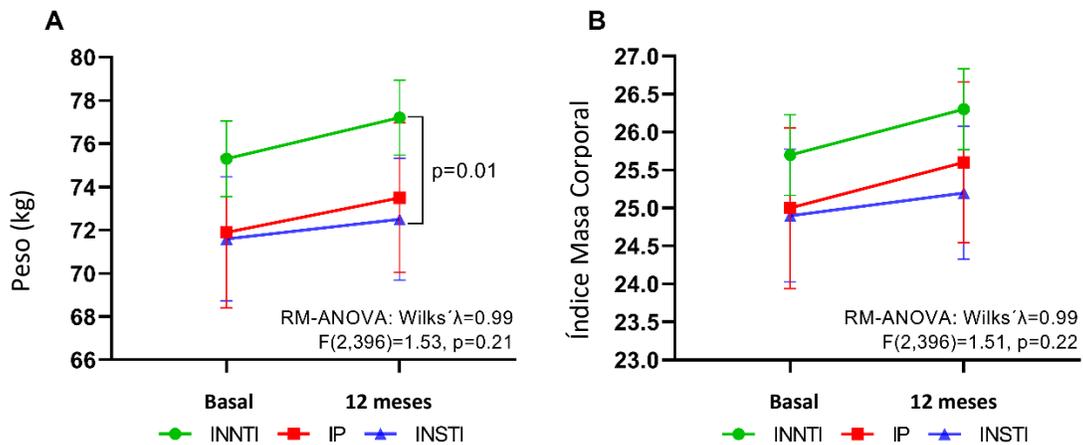
Los datos se presentan como media ± error estándar
Comparación realizada mediante ANOVA de Medidas Repetidas con una comparación por pares mediante la prueba poshoc de Bonferroni. a: p<0,05 en comparación con el tratamiento INNTI.

Tabla 4. Comparación de los cambios de peso, IMC y datos metabólicos a los 12 meses de acuerdo con el esquema de tratamiento previo.

	INNTI (n=243)	IP (n=63)	INSTI (n=93)	Valor p
Ganancia de Peso, %	2.76 ± 0.39	2.70 ± 1.10	1.73 ± 0.75	0.19
Δ Peso, kg	1.91 ± 0.29	1.65 ± 0.69	0.87 ± 0.57	0.08
ΔIMC	0.66 ± 0.10	0.62 ± 0.25	0.30 ± 0.20	0.08
Δ Colesterol Total, mg/dL	3.75 ± 2.28	10.89 ± 3.90	11.58 ± 3.36	0.09
ΔHDL-c, mg/dL	-0.91 ± 0.70	1.14 ± 0.67	0.89 ± 1.26	0.23
ΔLDL-c, mg/dL	2.56 ± 1.70	12.77 ± 4.39	4.92 ± 2.92	0.05
Δ Triglicéridos, mg/dL	5.27 ± 7.06	-0.24 ± 14.21	28.15 ± 14.70	0.18
Δ Glucosa, mg/dL	3.54 ± 1.57	9.90 ± 5.57	11.61 ± 4.49	0.05
Δ Creatinina, mg/dL	0.16 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.08 ± 0.01 ^a	<0.0001
ΔCD4, cells/mL	94.49 ± 14.26	118.59 ± 27.98	74.89 ± 23.18	0.47

Los datos se presentan como media ± error estándar
 Comparación realizada por modelo ANCOVA de efectos aleatorios considerando el peso basal como covariable; con una comparación por pares mediante la prueba poshoc de Tukey. a: p<0,05 en comparación con el tratamiento INNTI.

Figura 2. Comparación del peso e IMC Basal y a los 12 meses de acuerdo con el esquema de tratamiento previo.



Los datos se presentan como media e IC del 95 %
 La comparación se realizó mediante ANOVA de medidas repetidas con una comparación por pares mediante la prueba poshoc de Bonferroni.

Tablas Suplementarias

Tabla S1. Características basales de la muestra de estudio entre los esquemas de tratamiento anteriores

	TDF/FTC (n=360)	ABC/3TC (n=39)
Edad, años	38.1 (10.4)	41.5 (11.4)
Tiempo con tratamiento previo, meses	21 (9-44.8)	30 (16-45)
Peso, kg	73.7 (14.0)	75.2 (13.1)
Talla, m	1.70 (0.08)	1.70 (0.05)
IMC	25.3 (4.2)	25.8 (4.2)
Colesterol total, mg/dL	167.0 (35.1)	184.5 (43.6)
HDL-c, mg/dL	41.2 (11.8)	44.6 (11.8)
LDL-c, mg/dL	94.5 (27.1)	101.0 (38.8)
Triglicéridos, mg/dL	174.1 (120.4)	189.0 (145.0)
Glucosa, mg/dL	91.0 (14.9)	93.3 (23.1)
Creatinina, mg/dL	0.92 (0.26)	0.91 (0.26)
CD4, células/mL	669.7 (306.9)	735.2 (230.8)
Tiempo desde el diagnóstico de VIH hasta el cambio de tratamiento, años.	4 (2-7)	4 (3-12)
Sexo, n (%)		
Mujeres	11 (3.1)	0 (0.0)
Hombres	349 (96.9)	0 (0.0)
Comorbilidades		
Diabetes Mellitus T2, n (%)	19 (5.3)	3 (7.7)
Hipertensión Esencial, n (%)	18 (5.0)	4 (10.3)
Cardiopatías, n (%)	1 (0.3)	0 (0.0)
Nefropatías, n (%)	4 (1.1)	3 (7.7)
Enfermedad Psiquiátrica, n (%)	23 (6.4)	1 (2.6)
Neumopatías, n (%)	4 (1.1)	1 (2.6)
Neoplasias, n (%)	8 (2.2)	0 (0.0)
Hipotiroidismo, n (%)	4 (1.1)	1 (2.6)
Hepatopatía, n (%)	21 (5.8)	3 (7.7)
Enfermedad Autoinmune, n (%)	2 (0.6)	1 (2.6)
Infección por Virus de Hepatitis C, n (%)	22 (6.1)	2 (5.1)
Infección por Virus de Hepatitis, n (%)	17 (4.7)	0 (0.0)
Número de Esquemas previos de Tratamiento, n (%)		
1	247 (68.6)	24 (61.5)
2	74 (20.6)	6 (15.4)
3	26 (7.2)	4 (10.3)
4	7 (1.9)	2 (5.1)
5	3 (0.8)	1 (2.6)
6	1 (0.3)	1 (2.6)
7	2 (0.6)	1 (2.6)
Uso de Estatinas, n (%)	18 (5.0)	7 (17.9)
Uso de Fibratos, n (%)	43 (11.9)	5 (12.8)
Clasificación de IMC, n (%)		
<18	6 (1.7)	0 (0.0)
18-24.9	190 (52.8)	19 (48.7)
25-29.9	111 (30.8)	14 (35.9)
30-34.9	45 (12.5)	5 (12.8)
≥35	8 (2.2)	1 (2.6)

Tabla S2. Comparación del cambio de peso y datos metabólicos a los 12 meses de acuerdo con el esquema TDFFTC o ABC3TC de tratamiento previo.

	TDFFTC (n=360)	ABC3TC (n=39)	Valor p
Ganancia de Peso, %	2.68 ± 0.36	0.96 ± 1.00	0.17
Δ Peso, kg	1.75 ± 0.25	0.49 ± 0.88	0.15
ΔIMC	0.61 ± 0.09	0.17 ± 0.31	0.15
Δ Colesterol Total, mg/dL	7.21 ± 1.76	2.00 ± 6.65	0.37
ΔHDL-c, mg/dL	-0.07 ± 0.57	-1.00 ± 1.43	0.61
ΔLDL-c, mg/dL	4.37 ± 1.39	8.05 ± 6.93	0.42
Δ Triglicéridos, mg/dL	7.94 ± 6.15	26.28 ± 21.92	0.38
Δ Glucosa, mg/dL	5.85 ± 1.69	11.74 ± 6.96	0.33
Δ Creatinina, mg/dL	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.77
ΔCD4, células/mL	98.07 ± 11.67	79.15 ± 36.13	0.62
Los datos se presentan como media ± error estándar Comparación realizada mediante modelo ANCOVA de efectos aleatorios considerando el peso basal como covariable.			

14. DISCUSIÓN

Los resultados en nuestra cohorte retrospectiva muestran que el cambio a un régimen basado en bicitgravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida se correlaciona con una ganancia de peso después de 12 meses de tratamiento en pacientes con infección por VIH y virológicamente suprimidos. Encontramos una media de ganancia de peso en kg de 1.63 kg, mientras que el promedio del porcentaje de peso ganado fue de 2.51%.

El cambio de peso observado en nuestra población fue menor al de los estudios principales de BIC/F/TAF en PVVIH sin tratamiento previo, el 1489 y 1490. El estudio 1489 comparó BIC/F/TAF con DTG/ABC/3TC/ y el segundo BIC/F/TAF con DTG/F/TAF, el mayor cambio de peso tuvo lugar en el primer año con un peso medio ajustado de 3 kg en para la combinación de ambos estudios, seguido de cambios anuales de +0.5 a +0.7 kg/año hasta la semana 192.

En el estudio ADVANCE, un estudio fase III, aleatorizado de pacientes con VIH naive a tratamiento antirretroviral, se evidenció un aumento de peso medio de 7.1 kg en el grupo de DTG/F/TAF, 4.3 kg en el grupo de DTG/F/TDF y 2.3 kg en el grupo de EFV/F/TDF a las 96 semanas de tratamiento. El aumento de peso se presentó de manera más evidente en en las primeras 48 semanas de tratamiento, en el grupo de DTG/F/TAF esta ganancia de peso mayor a 5 kg y más evidente en mujeres (24). Estas cifras son mayores a las observadas en nuestro estudio, recalando que los estudios 1489, 1490 y ADVANCE se realizaron en pacientes naive a tratamiento antirretroviral, y en los cuales se espera una ganancia de peso como retorno a la salud; nuestro estudio fue un estudio de switch realizado en pacientes con infección por VIH virológicamente suprimidos.

Nuestros resultados son similares al estudio TANGO, un estudio de switch, al igual que nuestro estudio este fue realizado en pacientes con VIH virológicamente suprimidos en el que se comparó Dolutegravir/Lamivudina

(DTG/3TC) versus continuar una de terapia antirretroviral de 3 o 4 fármacos basados TAF. El aumento de peso medio ajustado desde el switch hasta la semana 48 fue de 0,8 kg en ambos grupos (23). El seguimiento a la semana 144 reportó un cambio medio de 2.2 y 1.7 kg para los grupos basados en DTG/3TC y TAF, respectivamente. El estudio 4030, un estudio de pacientes con supresión virológica durante ≥ 6 meses en terapia antirretroviral con DTG más F/TDF o F/TAF, reportó una mediana del cambio de peso desde el inicio a la semana 48 de +1,3 kg en el grupo de B/F/TAF frente a +1,1 kg en el grupo de DTG + F/TAF ($P = 0,46$); es decir, no hubo diferencias significativas en ambos de grupos de INSTI de segunda generación. El cambio de peso difirió según los NRTI basales (+2,2 kg [F/TDF] y +0,6 kg [F/TAF], $P < 0,001$), sin diferencias entre B/F/TAF y DTG + F/TAF. Esta ganancia de peso de acuerdo al NRTI basal también fué observada en la cohorte OPERA, que examinó los cambios de peso en PVVIH que cambiaron de TDF a TAF manteniendo otros componentes del régimen de terapia antirretroviral; El cambio a TAF se asoció con un aumento de peso temprano (los primeros 9 meses después del switch) y pronunciado para todos (1,80 a 4,47 kg/año). No podemos realizar esta última comparación en nuestra población ya que no teníamos pacientes que estuvieran en esquemas previos basados en TAF.

Un hallazgo relevante en nuestra cohorte es que aquellos pacientes que tenían un esquema basal con INNTI (EFV) tuvieron una mayor ganancia de peso respecto a los esquemas basales basados en IP o INSTI. Estos datos pueden sugerir que al cambiar de esquemas basados en IP o INSTI a BIC/F/TAF no tendrían un impacto significativo en la ganancia de peso, pero si cuando el esquema basal es on INNTI. El estudio 4030 y 4449 no mostraron cambios significativos en el peso cuando se realizan cambios de un INSTI por otro INSTI.

Respecto al índice de masa corporal, podemos evidenciar que en las características basales de la población estudiada, un 31.3% del total de la muestra se encontraban ya dentro del rango de sobrepeso, 50% en rango de Obesidad grado 1 y 9% en Obesidad grado 2, antes del cambio de TAR, tendencia que es evidente en las últimas 2 décadas coincidiendo con lo descrito en un estudio de cohorte comparativo realizado con población norteamericana portadora de VIH obtenida de las bases de datos de NA-ACCORD y NHANES. (24) No obstante, se tiene la limitante de no contar con análisis de bioimpedancia que pudiera discernir cuántos de estos pacientes categorizados en sobrepeso y obesidad, fueron a expensas de su porcentaje de grasa corporal, así como distribución de la misma considerando las teorías de lipohipertrofia relacionadas con el efecto de los INSTI en los adipocitos (31) (33).

Por otra parte, en el análisis bioquímico del perfil lipídico, la elevación media de LDL-c y Colesterol total sérico fue de 4.74 mg/dl y 6.70 mg/d respectivamente, ambos resultados con un valor $p < 0.001$. Este aumento es compatible con lo reportado en los ensayos clínicos 1489 y 1490 (18,20); así como en los hallazgos también informados en ADVANCE (24). No se observó aumento significativo en los niveles de triglicéridos.

Encontramos aumentos significativos de glucosa sérica en ayuno y creatinina. En el estudio TANGO reportaron para la semana 48, que el 65% de los participantes en el grupo DTG / 3TC tenían resistencia a la insulina definida como HOMA-IR ≥ 2 (razón de posibilidades, 0,59; IC del 95%, 0,40-0,87; $P = 0,0089$) (23). Son

necesarios plantearse estudios prospectivos que evalúen los casos incidentes de diabetes en PVVIH con el uso de INSTI, ya que la época actual es un grupo de fármacos ampliamente utilizado.

En las cifras de creatinina sérica hubo un aumento medio de 0.13 mg/dl, coincidiendo con el estudio 1489 donde observaron aumento en la mediana de creatinina de 0.11 mg/dl y disminución en la tasa de filtrado glomerular en la semana 48 para ambos grupos de estudio (B/F/TAF y DTG/ABC/3TC). (5)

En este estudio se consideraron sólo a pacientes que se encontraban con RNA VIH-1 indetectable (<50 copias/mL) al momento de ser incluidos al estudio, tras los 12 meses del cambio de tratamiento los pacientes analizados continuaban cumpliendo con este criterio y se evidenció un aumento en la media de niveles de linfocitos CD4+ de 96.21 células/mL.

Finalmente, al tratarse de un estudio retrospectivo tenemos algunas limitaciones como el registro del peso por diferentes personas y no verificar adecuada calibración de la báscula. Además, sujetos de estudio incluidos tenían diferentes hábitos alimenticios y de actividad física no medidos, así como comorbilidades crónico-degenerativas no excluidas como diabetes y trastornos psiquiátricos. La influencia de estos factores en el cambio de peso no puede ser excluido.

15. CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos respaldan que el cambio a una terapia con BIC/TDF/TAF favorece la ganancia de peso en personas que viven con VIH después del primer año del cambio de tratamiento. Aún no son claros los mecanismos de esta ganancia de peso y esto aumentará el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El riesgo de estas patologías no se puede predecir solamente por el grado de sobrepeso u obesidad, por lo que son necesarios futuros estudios que incluyan variables como la distribución de grasa corporal y visceral, índice HOMA para valorar resistencia a la Insulina y escalas de riesgo cardiovascular. La utilidad de estos resultados debe centrarse en pautas para prevenir y estratificar riesgos de estas complicaciones de forma temprana y efectiva en los pacientes que viven con VIH.

16. REFERENCIAS

1. Jorge, D. R., Varela, A., de Prevención, S., De, P., & Salud, L. A. (2021). *DIRECCIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES*.
2. Bernardino, J. I., & Arribas, J. R. (2017). *Antiviral Therapy When Should Antiviral Drugs Be Started?* En: In Cohen, J., In Powderly, W. G., & In Opal, S. M. *Infectious diseases*. 4° edición. Amsterdam, Elsevier; pp, 917-926. <https://doi.org/10.1016/C2013-1-00044-3>
3. Domachowske, J. B., Khan, A., Esser, M. T., Jensen, K. M., Takas, T., Villafana, T., Dubovsky, F., Griffin, ; M Pamela, Diaz, A., Cohen, D. M., Jaramillo, L., Smith, B., Groner, J., Ramilo, O., Mejias, A., Bakal, D., Coelho, L., Luz, P. M., Clark, J. L., ... Grinsztejn, B. (2020). *Common and Influenced by Both Traditional and HIV-/ART-Specific Risk Factors*. https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/4/suppl_1/S37/4293992
4. Eckhardt, B. J., & Gulick, R. M. (2017). *Drugs for HIV Infection*. En: In Cohen, J., In Powderly, W. G., & In Opal, S. M. *Infectious diseases*. 4° edición. Amsterdam, Elsevier; pp 1293-1327. <https://doi.org/10.1016/C2013-1-00044-3>
5. Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, A., Orkin, C., Podzamczar, D., Tebas, P., Girard, P. M., Brar, I., Daar, E. S., Wohl, D., Rockstroh, J., Wei, X., Custodio, J., White, K., Martin, H., Cheng, A., & Quirk, E. (2017). Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet*, 390(10107), 2063–2072. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32299-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32299-7)
6. Gomez, M., Seybold, U., Roeder, J., Härter, G., & Bogner, J. R. (2019). A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. *Infection*, 47(1), 95–102. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>
7. Grinspoon, S. K., Fitch, K. v., Overton, E. T., Fichtenbaum, C. J., Zanni, M. v., Aberg, J. A., Malvestutto, C., Lu, M. T., Currier, J. S., Sponseller, C. A., Waclawiw, M., Alston-Smith, B., Cooper-Arnold, K., Klingman, K. L., Desvigne-Nickens, P., Hoffmann, U., Ribaud, H. J., & Douglas, P. S. (2019). Rationale and design of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE). *American Heart Journal*, 212, 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.016>
8. Hassounah, S. A., Alikhani, A., Oliveira, M., Bharaj, S., Ibanescu, R.-I., Osman, N., Xu, H.-T., Brenner, B. G., Mesplède, T., & Wainberg, M. A. (2017). *Antiviral Activity of Bictegravir and Cabotegravir against Integrase Inhibitor-Resistant SIVmac239 and HIV-1*. <https://doi.org/10.1128/AAC>
9. Hull, M. W., Harris, M., & Montaner, J. S. G. (2017). *Principles of Management of HIV in the Industrialized World Baseline Evaluation of the HIV-Infected Individual HISTORY AND PHYSICAL*

- EXAMINATION. En: In Cohen, J., In Powderly, W. G., & In Opal, S. M. Infectious diseases. 4° edición. Amsterdam, Elsevier; pp 912-916. <https://doi.org/10.1016/C2013-1-00044-3>
10. Lenis, W., & Guía, L. (2017). *Enfermedad por VIH, Inhibidores de integrasa y el futuro de los controladores elite, revisión bibliográfica Resumen*.
 11. Li, J. Z., Segal, F. P., Bosch, R. J., Lalama, C. M., Roberts-Toler, C., Delagreverie, H., Getz, R., Garcia-Broncano, P., Kinslow, J., Tressler, R., van Dam, C. N., Keefer, M., Carrington, M., Lichtenfeld, M., Kuritzkes, D., Yu, X. G., Landay, A., & Sax, P. E. (2020). Antiretroviral therapy reduces t-cell activation and immune exhaustion markers in human immunodeficiency virus controllers. *Clinical Infectious Diseases*, 70(8), 1636–1642. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz442>
 12. Markham, A. (2018). Bictegravir: First Global Approval. *Drugs*, 78(5), 601–606. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0896-4>
 13. Menard, A., Meddeb, L., Tissot-Dupont, H., Ravoux, I., Dhiver, C., Mokhtari, S., Tomei, C., Brouqui, P., Colson, P., & Stein, A. (2017). Dolutegravir and weight gain: An unexpected bothering side effect? In *AIDS* (Vol. 31, Issue 10, pp. 1499–1500). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001495>
 14. Koethe, J. R., Jenkins, C. A., Lau, B., Shepherd, B. E., Justice, A. C., Tate, J. P., Buchacz, K., Napravnik, S., Mayor, A. M., Horberg, M. A., Blashill, A. J., Willig, A., Wester, C. W., Silverberg, M. J., Gill, J., Thorne, J. E., Klein, M., Eron, J. J., Kitahata, M. M., Sterling, T. R., *North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) (2016). Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. AIDS research and human retroviruses*, 32(1), 50–58. <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0147>
 15. Norwood, J., Turner, M., Bofill, C., Rebeiro, P., Shepherd, B., Bebawy, S., Hulgán, T., Raffanti, S., Haas, D. W., Sterling, T. R., & Koethe, J. R. (2017). Weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 76(5), 527–531. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001525>
 16. Podany, A. T., Scarsi, K. K., & Fletcher, C. v. (2017). Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 56, Issue 1, pp. 25–40). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0424-1>
 17. Saag, M. S., Benson, C. A., Gandhi, R. T., Hoy, J. F., Landovitz, R. J., Mugavero, M. J., Sax, P. E., Smith, D. M., Thompson, M. A., Buchbinder, S. P., del Rio, C., Eron, J. J., Fätkenheuer, G., Günthard, H. F., Molina, J. M., Jacobsen, D. M., & Volberding, P. A. (2018). Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(4), 379–396. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8431>

18. Saag, M. S., Gandhi, R. T., Hoy, J. F., Landovitz, R. J., Thompson, M. A., Sax, P. E., Smith, D. M., Benson, C. A., Buchbinder, S. P., del Rio, C., Eron, J. J., Fätkenheuer, G., Günthard, H. F., Molina, J. M., Jacobsen, D. M., & Volberding, P. A. (2020). Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 16, pp. 1651–1669). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17025>
19. Sax, P. E., Erlandson, K. M., Lake, J. E., McComsey, G. A., Orkin, C., Esser, S., Brown, T. T., Rockstroh, J. K., Wei, X., Carter, C. C., Zhong, L., Brainard, D. M., Melbourne, K., Das, M., Stellbrink, H. J., Post, F. A., Waters, L., & Koethe, J. R. (2020). Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, 71(6), 1379–1389. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz999>
20. Sax, P. E., Pozniak, A., Montes, M. L., Koenig, E., DeJesus, E., Stellbrink, H. J., Antinori, A., Workowski, K., Slim, J., Reynes, J., Garner, W., Custodio, J., White, K., SenGupta, D., Cheng, A., & Quirk, E. (2017). Coformulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, 390(10107), 2073–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32340-1)
21. Sax, P. E., Wohl, D., Yin, M. T., Post, F., DeJesus, E., Saag, M., Pozniak, A., Thompson, M., Podzamczar, D., Molina, J. M., Oka, S., Koenig, E., Trottier, B., Andrade-Villanueva, J., Crofoot, G., Custodio, J. M., Plummer, A., Zhong, L., Cao, H., ... McCallister, S. (2015). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*, 385(9987), 2606–2615. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60616-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60616-X)
22. Schafer, J. J., Sassa, K. N., O'Connor, J. R., Shimada, A., Keith, S. W., & DeSimone, J. A. (2019). Changes in body mass index and atherosclerotic disease risk score after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(10), 1–4. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz414>
23. van Wyk, J., Ajana, F., Bisshop, F., de Wit, S., Osiyemi, O., Portilla, J., Routy, J.-P., Wyen, C., Ait-Khaled, M., Nascimento, M. C., Pappa, K. A., Wang, R., Wright, J., Tenorio, A. R., Wynne, B., Aboud, M., Gartland, M. J., & Smith, K. Y. (2020). *Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three-or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1243/5697294>
24. Venter, W. D. F., Sokhela, S., Simmons, B., Moorhouse, M., Fairlie, L., Mashabane, N., Serenata, C., Akpomiemie, G., Masenya, M., Qavi, A., Chandiwana, N., Mccann, K., Norris, S., Chersich, M.,

- Maartens, G., Lalla-Edward, S., Vos, A., Clayden, P., Abrams, E., ... Hill, A. (2020). *Articles Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial* (Vol. 7). www.thelancet.com/hiv
25. Vannappagari, V., Aboud, M., Smith, K., & Fusco, G. (2019). Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy Among Women Living with HIV: Data from the OPERA Cohort. *Current HIV research*, 17(4), 266–276. <https://doi.org/10.2174/1570162X17666190927161537>
 26. Ibera E, Podzamczar D. *Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. (2015) Mar; 33 Suppl 1:2-8.
 27. Bernardino JI, Antela A. *Eficacia de dolutegravir en pacientes naïve. Estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Mar;33 Suppl 1:14-9. Spanish.
 28. Raposeiras-Roubín S, Triant V. *Ischemic Heart Disease in HIV: An In-depth Look at Cardiovascular Risk*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. (2016) Dec; 69(12):1204-1213. English, Spanish.
 29. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S, Peeters M, Calmy A, Delaporte E. *Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1*. *N Engl J Med*. (2019) Aug 29;381(9):816-826.
 30. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, Rockstroh JK, Molina JM, Koenig E, Liu YP, Custodio J, Andreatta K, Graham H, Cheng A, Martin H, Quirk E. *Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet HIV*. (2018) Jul;5(7): e347-e356.
 31. Bai, R., Lv, S., Wu, H., & Dai, L. (2022). *Effects of different integrase strand transfer inhibitors on body weight in patients with HIV/AIDS: a network meta-analysis*. *BMC infectious diseases*, 22(1), 118.
 32. El Kamari V, Moser C, Hileman CO, Currier JS, Brown TT, Johnston L, Hunt PW, McComsey GA. *Lower pretreatment gut integrity is independently associated with fat gain on antiretroviral therapy*. *Clin Infect Dis*. (2019);68(8):1394–401.
 33. Koethe, J. R., Lagathu, C., Lake, J. E., Domingo, P., Calmy, A., Falutz, J., Brown, T. T., & Capeau, J. (2020). *HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations*. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 48.

17. ANEXOS

HOJA RECOLECCIÓN DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 48 SAN PEDRO XALPA

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TITULO DE PROTOCOLO:
MODIFICACIONES EN EL PESO Y PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA DESPUÉS DE CAMBIAR A BICTEGRIVIR/TENOFOVIR ALAFENAMIDA/EMTRICITABINA

1. FICHA DE IDENTIFICACIÓN:	
NOMBRE:	
NO. AFILIACIÓN:	
EDAD:	
SEXO:	
FECHA DE NACIMIENTO:	

2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS		
ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS	SI	NO
DIABETES TIPO 2		
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA		
OBESIDAD		
CARDIOPATÍA		
NEFROPATÍA		
NEUMOPATÍA		
NEOPLASIA		
HIPOTIROIDISMO		
ENFERMEDAD AUTOINMUNE		

3. INFECCIÓN POR VIH /SIDA	
FECHA DE DIAGNÓSTICO VIH (dd/mm/aaaa):	
ESQUEMA TAR PREVIO:	
TIEMPO CON TRATAMIENTO PREVIO (meses)	
FECHA DE INICIO CON TAR (BIC/FTC/ TAF)	
FECHA DE ÚLTIMA CARGA VIRAL (dd/mm/aaaa)	
CARGA VIRAL (copias/mL)	
FECHA DE ÚLTIMO CONTEO LINFOCITOS CD4+ (dd/mm/aaaa)	
LINFOCITOS CD4+ (células/mm ³)	

4. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	AL INICIO DE TAR CON BIC/FTC/TAF	A 12 MESES DE TRATAMIENTO CON BIC/FTC/TAF
PESO		
TALLA		
INDICE DE MASA CORPORAL		

5. BIOQUÍMICA	AL INICIO DE TAR CON BIC/FTC/TAF	A 12 MESES DE TRATAMIENTO CON BIC/FTC/TAF
COLESTEROL TOTAL		
COLESTERIOL LDL		
COLESTEROL HDL		
TRIGLICERIDOS		
GLUCOSA SÉRICA EN AYUNO		
CREATININA SÉRICA		

6. OTROS	SÍ	NO
USO DE ESTATINAS		
USO DE FIBRATOS		



GOBIERNO DE
MÉXICO



ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA
EN EL DISTRITO FEDERAL NORTE

HOSPITAL GENERAL DE ZONA N° 48
DIRECCIÓN



COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México, a 08 de octubre 2021

Comité Local de Investigación (CI) Coordinación de Investigación en Salud

Por este conducto, en calidad de Director del Hospital General de Zona N° 48 San Pedro Xalpa del Instituto Mexicano del Seguro Social, notifico que **NO TENGO INCONVENIENTE** en que se desarrolle el Protocolo de Investigación titulado: **MODIFICACIONES EN EL PESO Y PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA DESPUÉS DE CAMBIAR A BICTEGRAVIR/TENOFOVIR ALAFENAMIDA/EMTRICITABINA.**

Dicho protocolo será realizado bajo la supervisión del Dr. Edgar Pérez Barragán quien fungirá como el Investigador Principal y Responsable técnico del estudio.

En caso de ser aprobado el protocolo citado, se brindará el apoyo necesario para el desarrollo del mismo.

DR. EDARDO ESPINO LOPEZ



Director del Hospital General de Zona N° 48