

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"

TITULO

*"Cambios en el peso corporal en pacientes con infección por VIH,
tratados con inhibidores de integrasa"*

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGIA

PRESENTA:

DRA. MIREYA NÚÑEZ ARMENDÁRIZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

CO-TUTOR:

DRA. ERICKA NELLY POMPA MERA



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2022



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.

“Cambios en el peso corporal en pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa”



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD UMAE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
SURIA ELIZABETH LOZA JALIL
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGIA



DOCTORA
SURIA ELIZABETH LOZA JALIL
*JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR TITULAR
DE LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGIA*



DOCTORA
ERICKA NELLY POMPA MERA
Investigador Asociado A
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
(Cambio de adscripción en Trámite)
UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Sigmund Frenk Freud” CMN S.XXI

ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION CON DICTAMEN DE APROBADO

Los objetivos de la presente derivan del Proyecto titulado: “*Contribución de los polimorfismos rs4731426 (LEP), Gln223Arg (LEPR), rs9939609 (FTO), rs2241766 (ADIPOQ) en el incremento de peso de los pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa*”, con número de registro R-2021-785-089.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobación

Miércoles, 06 de octubre de 2021

Ref. 09-B5-61-2800/202100/

Dra. Ericka Nelly Pompa Mera
Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología “La Raza” (UNIDAD INVESTIGACION BIOMEDICA 01)
D.F. Norte

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Contribución de los polimorfismos rs4731426 (LEP), Gln223Arg (LEPR), rs9939609 (FTO), rs2241766 (ADIPOQ) en el incremento de peso de los pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2021-785-089.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente, 

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
Se anexa dictamen
SNN/ iah. F-CNIC-2021-101

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext 21210 caudre@cis.gob.mx



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



REGISTRO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Comité Nacional de Investigación Científica

No de Folio
F-CNIC-2021-101
R-2021-785-089

Título del protocolo

Contribución de los polimorfismos rs4731426 (LEP), Gln223Arg (LEPR), rs9939609 (FTO), rs2241766 (ADIPOQ) en el incremento de peso de los pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa

Disciplina del protocolo

Infectología
Genética Molecular

Tipo de investigación

Biomédica Clínica Educación en Salud Humanidades en Salud

Epidemiológica Servicios de Salud Otra. Especificar:

Tema Prioritario IMSS (capturado por el secretario)

Otros - Infectología de Adultos

Nivel de prevención (capturado por el secretario)

Prevención Terciaria

Unidades donde se desarrollará el protocolo

Total de unidades participantes:6

Nombre Unidad	Delegación	Responsable	Tipo de participación
H GRAL REGIONAL NUM 72	México Oriente, Estado de	LINARES VELAZQUEZ YANCY	Pacientes Muestras Datos
H GRAL ZONA NUM 48	D.F. Norte	PEREZ BARRAGAN EDGAR	Pacientes Muestras Datos
DELEGACION 2 NORESTE	D.F. Norte	MUÑOZ ARMENDARIZ MIREYA	Pacientes Muestras Datos Análisis
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI	D.F. Sur	Isa jahl varta elizabeth	Pacientes Muestras Datos Asesorías
Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología "La Ram" (UNIDAD INVESTIGACION BIOMÉDICA 03)	D.F. Norte	Pompa Mera Ericka Nelly	Pacientes Muestras Datos Asesorías Capacitación Análisis

¿EL PROTOCOLO TIENE COLABORACIÓN CON OTRAS INSTITUCIONES?

SI NO

Unidades externas donde se desarrollará el protocolo

Total de unidades participantes:0

Institución	Nombre	Es extranjera	Tipo de participación
Instituto Nacional de Rehabilitación	MIRANDA DUARTE ANTONIO	No	Sin participaciones
Facultad de Medicina, UNAM	ZENTENO RUIZ JUAN CARLOS	No	Sin participaciones

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre Ericka Nelly Pompa Mera

18/10/21 11:54

SIRELCIS

Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input checked="" type="checkbox"/> Femenino	Categoría Contractual	N49 INVEST ASOCIADO A 80
Correo electrónico	erickanelly@yahoo.com.mx, erickanelly@gmail.com		
Teléfono del trabajo	Comunador 56 27 69 00		
Adscripción en el IMSS	Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología "La Raza" (UNIDAD INVESTIGACION BIOMEDICA 01), Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología "La Raza" (UNIDAD INVESTIGACION BIOMEDICA 01)		
Delegación o UMAE	D.F. Norte		
Máximo grado de estudios	Doctorado		
¿Está calificado como investigador del IMSS?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No - Categoría:		
¿Pertenece al SNI?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No - Categoría: Nivel I		
Área de especialidad	Biología Molecular, Genotipificación, Inmunología, Desarrollo de Vacunas, Microbiología, Infectología, Factores de riesgo en pacientes que viven con el VIH, Hepatitis C, Hepatitis virales, inmunología, SARS-CoV-2/COVID-19.		

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR ASOCIADO

1.- Nombre loza jall suria elizabeth

Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input checked="" type="checkbox"/> Femenino	Categoría Contractual	MEDICO NO FAMILIAR 80
Correo electrónico	suria_loza@yahoo.com, suria_loza@yahoo.com		
Teléfono del trabajo	56276900		
Adscripción en el IMSS	DIVISION DE MEDICINA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI		
Delegación o UMAE	D.F. Sur		
Máximo grado de estudios	Sub-Especialidad		
¿Está calificado como investigador del IMSS?	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No		
¿Pertenece al SNI?	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No		
Área de especialidad	Internista e Infectóloga, infecciones nosocomiales,neumonias, ependimitis, microorganismos resistentes, nuevos antibióticos		

2.- Nombre NU&EZ ARMENDARIZ MIREYA

Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Categoría Contractual	OTRO
Correo electrónico	Teléfono del trabajo		
Adscripción en el IMSS		BECADOS IMSS, DELEGACION 2 NORESTE	
Delegación o UMAE		D.F. Norte	
Máximo grado de estudios		¿Está calificado como investigador del IMSS?	
		<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No	
¿Pertenece al SNI?		<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No	
Área de especialidad			

Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Categoría Contractual	OTRO
Correo electrónico	Teléfono del trabajo		
Adscripción en el IMSS			
COORDINACION CLINICA DE MEDICINA, H GRAL REGIONAL NUM 72			Delegación o UMAE
México Oriente, Estado de			Máximo grado de estudios
			¿Está calificado como investigador del IMSS?
<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No			
¿Pertenece al SNI?			<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No
Área de especialidad			

7.- Nombre MARTINEZ ABARCA CHRISTIAN IVAN

Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Categoría Contractual	OTRO
Correo electrónico	Teléfono del trabajo		
Adscripción en el IMSS			
COORDINACION CLINICA DE MEDICINA, H GRAL REGIONAL NUM 72			Delegación o UMAE
México Oriente, Estado de			Máximo grado de estudios
			¿Está calificado como investigador del IMSS?
<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No			
¿Pertenece al SNI?			<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No
Área de especialidad			

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR ASOCIADO EXTERNO AL IMSS

1.- Nombre	MIRANDA DUARTE ANTONIO
Institución	Instituto Nacional de Rehabilitación (Nacional)
2.- Nombre	ZENTENO RUIZ JUAN CARLOS
Institución	Facultad de Medicina, UNAM (Nacional)

VINCULO CON EL DESARROLLO DE TESIS

¿El protocolo tiene vinculo con alguna tesis? Sí No

¿EL PROTOCOLO REÚNE UNA O MAS DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS?

Si el protocolo reúne alguna(s) de las siguientes características, entonces debe ser evaluado por el Comité Nacional de Investigación Científica.

a) Protocolos en donde se proponga el uso de medicamentos, equipo o material médico no incluido en el cuadro básico institucional.
Describe brevemente:

b) Protocolos que contemplen cambios en la política institucional sobre la prestación de servicios de salud.
Describe brevemente:

AGRADECIMIENTOS

Gracias papá, mamá, hermanas y hermano por todo su apoyo y cariño incondicional.

Gracias Dra. Ericka Pompa Mera por su generosidad, sus enseñanzas, por creer y confiar en mí.

Gracias Dra. Maria Eugenia Trigos por siempre estar.

Gracias Amado, Miguel y Nielsen por su amistad.

Gracias Dr. Joaquín Moreno y Dra. Mara por impulsarme a concluir esta meta.

Gracias Maggie por tu apoyo

ÍNDICE

	TEMA	PÁGI NA
1	Resumen	9
2	Marco teórico	17
3	Planteamiento del problema	40
4	Justificación	41
5	Pregunta de investigación	42
6	Hipótesis	42
7	Objetivos	43
8	Pacientes y métodos	44
9	Diseño del estudio	45
10	Criterios de selección	45
11	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	45
12	Definición de variables	47
13	Aspectos éticos	49
14	Resultados	53
15	Discusión	56
16	Conclusión	59
18	Bibliografía	60
19	Anexos	70

RESUMEN

Introducción. En la actualidad, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sigue siendo un problema de salud a nivel mundial, dado su potencial pandémico. El tratamiento antirretroviral (TAR) consiste en el uso combinado de 2-3 fármacos con capacidad para suprimir la replicación viral y aunque el TAR ha incidido en la disminución de la morbi-mortalidad asociada a la infección por VIH, los pacientes que viven con infección por VIH (PVV) también suelen experimentar efectos adversos a nivel metabólico. En México, desde marzo de 2019 se incorporaron a los inhibidores de la integrasa (INsTI), como parte de la primera línea del TAR. Si bien los INsTI son fármacos antirretrovirales de alta potencia y barrera genética; entre los efectos secundarios que pueden producir está el aumento de peso entre un 12-30% de los PVV, dependiendo del grupo étnico y de ciertos factores genéticos. Desde 2019 en nuestro país, se ha optado por tratamientos de primera línea que incluyan al menos un INsTI, ya que suelen tener mayor potencia y barrera genética además de ser bien tolerados. Al ser fármacos de muy reciente introducción, no se conoce aún los efectos secundarios de los INsTI en la población mexicana, especialmente aquello que tengan impacto a nivel metabólico y en el contexto de la distribución de la masa/peso corporal y cómo otros factores como dieta, ejercicio, genéticos que pueden contribuir a su desarrollo. En la actualidad, en nuestro país, no se cuenta con estudios que hayan reportado los eventos adversos asociados como el aumento de peso con el uso de INsTI. Dado que se ha reportado que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestro país puede ser de hasta 44%; resulta de gran interés evaluar si los INsTI, contribuyen con el incremento de peso en PVV que reciben TAR con INsTI.

Objetivo. En la presente tesis, se evaluó el cambio de peso en los pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa.

Pacientes y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, longitudinal, comparativo y analítico. El universo de estudio fueron pacientes con infección por VIH, que acudieron a su consulta médica de seguimiento a partir del 6 de octubre de 2021 y que al momento de la entrevista se encontraban recibiendo como primera línea de tratamiento los INsTI, Bictegravir (BIC) o Dolutegravir (DTG). Los pacientes incluidos en la presente tesis, se les solicitó su Consentimiento informado y se les tomó una muestra de 4 mL de sangre, en tubos con EDTA, para la extracción de DNA genómico. Los datos antropométricos (talla y peso corporal), historia farmacológica de TAR, bioquímica clínica, se obtuvieron del expediente clínico y de laboratorio.

Análisis estadístico. Los resultados se analizaron mediante la prueba *t* de *Student* para las comparaciones de variables continuas (incremento de peso, niveles plasmáticos de TG, Colesterol total y colesterol-HDL).

Resultados. En el periodo en el que se llevó a cabo la presente tesis, se entrevistaron un total de 110 pacientes, de los cuales solo 64 cumplieron los criterios de inclusión.

De los 64 pacientes analizados, 34 (53.12%) iniciaron TAR con DTG, mientras que 30 (46.87%) iniciaron con BIC. Los cambios en el peso corporal de los pacientes, fueron registrados durante los primeros 3 meses de inicio del TAR con BIC o DTG. Los pacientes que reciben régimen de TAR que incluye BIC, tienden a mostrar un aumento de peso más pronunciado, que los pacientes que recibieron régimen de TAR que incluyó DTG. Estos cambios de peso inducidos por BIC o DTG, no mostraron una diferencia significativa entre ellos, a los 3 meses de seguimiento y posteriores al inicio del TAR ($P = 0.73$). Aunque solo es posible ver una tendencia, es importante seguir observando estos cambios por lo menos durante el primer año de TAR, a fin de visualizar si estos cambios muestran algún cambio significativo o si tienen algún impacto en el desarrollo de otras comorbilidades como diabetes mellitus tipo II o síndrome metabólico.

Conclusiones. En resumen, el uso de los INsTI para el control de la infección por VIH, tiende a asociarse con el aumento de peso. Este incremento en el peso corporal, parece ser más pronunciado en los pacientes tratados con dolutegravir (DTG). Aunque se ha sugerido que el aumento de la adiposidad y la adipogénesis *de novo* en la grasa visceral (VAT), la acumulación de VAT preferentemente en la región abdominal y / o dentro y alrededor de los órganos viscerales (como el hígado y el corazón) y / o en depósitos de grasa ectópica; como algunos de los mecanismos que subyacen en las bases de este aumento de peso; este fenómeno requiere mayor investigación. A este respecto, resulta imperativo considerar estos cambios específicos en la composición corporal.

ABSTRACT

Introduction. At present, infection by the human immunodeficiency virus (HIV) continues to be a health problem worldwide, given its pandemic potential. Antiretroviral treatment (ART) consists of the combined use of 2-3 drugs with the capacity to suppress viral replication and although ART has had an impact on the reduction of morbidity and mortality associated with HIV infection, patients living with HIV infection (PLHIV) also often experience adverse effects at the metabolic level. In Mexico, since March 2019, integrase inhibitors (INsTI) have been incorporated as part of the first line of ART. Although INsTIs are antiretroviral drugs with a high potency and a genetic barrier; Among the side effects that they can produce is weight gain between 12-30% of PLHIV, depending on the ethnic group and certain genetic factors. Since 2019 in our country, first-line treatments that include at least one INsTI have been chosen, since they tend to have greater potency and genetic barrier as well as being well tolerated. Being very recently introduced drugs, the side effects of NSIs in the Mexican population are not yet known, especially those that have an impact at the metabolic level and in the context of the distribution of body mass / weight and how other factors such as diet, exercise, genetics that can contribute to its development. Currently, in our country, there are no studies that have reported associated adverse events such as weight gain with the use of INsTI. Given that it has been reported that the prevalence of overweight and obesity in our country can be up to 44%; It is of great interest to evaluate if NSIs contribute to weight gain in PLHIV who receive ART with NISTIs.

Objective. In the present thesis, weight change in HIV-infected patients treated with integrase inhibitors was evaluated.

Patients and methods. A descriptive, longitudinal, comparative and analytical study was carried out. The study universe was patients with HIV infection, who attended their follow-up medical consultation as of October 6, 2021 and who at the time of the interview were receiving NSI, Bictegravir (BIC) or Dolutegravir (DTG). The patients included in this thesis were asked for their informed consent and a 4 mL sample of blood was taken, in tubes with EDTA, for the extraction of genomic DNA. Anthropometric data (body height and weight), ART pharmacological history, clinical biochemistry, were obtained from the clinical and laboratory records.

Statistic analysis. The results were analyzed using the Student's t test for comparisons of continuous variables (weight gain, plasma levels of TG, total cholesterol and HDL-cholesterol).

Results. In the period in which this thesis was carried out, a total of 110 patients were interviewed, of which only 64 met the inclusion criteria.

Of the 64 patients analyzed, 34 (53.12%) started ART with DTG, while 30 (46.87%) started with BIC. The changes in the body weight of the patients were recorded during the first 3 months of starting ART with BIC or DTG. Patients receiving ART regimen that included BIC tend to show more pronounced weight gain than patients receiving ART that included DTG. These BIC or DTG-induced weight changes did not show a significant difference between them, at 3 months of follow-up and after the start of ART ($P = 0.73$). Although it is only possible to see a trend, it is important to continue observing these changes for at least the first year of ART, in order to visualize if these changes show any significant change or if they have any impact on the development of other comorbidities such as type diabetes mellitus. II or metabolic syndrome.

Conclusions. In summary, the use of NSIs for the control of HIV infection tends to be associated with weight gain. This increase in body weight seems to be more pronounced in patients treated with dolutegravir (DTG). Although it has been suggested that the increase in adiposity and de novo adipogenesis in visceral fat (VAT), the accumulation of VAT preferentially in the abdominal region and / or in and around visceral organs (such as the liver and heart) and / or in ectopic fat deposits; as some of the mechanisms underlying the bases of this weight gain; this phenomenon requires further investigation in this regard, it is imperative to consider these specific changes in body composition.

3. DATOS DE LA TESIS	
TITULO	Cambios en el peso corporal en pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa.
No. DE PAGINAS	77P
AÑO	2022
NUMERO DE REGISTRO	R-2021-785-089

“Cambios en el peso corporal en pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa”

ABREVIATURAS

ABC	Abacavir
ATP	Trifosfato de adenosina
ADIPO	Adiponectina
Q	
ATV	Atazanavir
BIC	Bictegravir
CC	Circunferencia de la cintura
CV	Carga de RNA viral del VIH
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DTG	Dolutegravir
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabina
FTO	Gen asociado a la obesidad y a la masa grasa (<i>del inglés <u>FaT</u> mass and <u>O</u>besity-associated gene</i>)
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
IE	Inhibidores de entrada
IF	Inhibidores de la fusión
INStI	Inhibidores de integrasa (Del inglés integrase strand transfer inhibitors)
IP	Inhibidores de la proteasa
IMC	Índice de masa corporal
LEP	Leptina
LEPR	Receptor de Leptina
mL	Mililitro
mM	Milimolar
μL	Microlitro
ng	Nanogramos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa por punto final
NRTI	Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleós(t)idos
NNRTI	Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PVVIH	Personas que viven con la infección por VIH
qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
r	Ritonavir
RNA	Ácido ribonucleico
RAL	Raltegravir
SAT	Tejido adiposo subcutáneo
Sida	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAE	Tris-Acetato-EDTA
TAF	Tenofovir alafenamida
TAR	Tratamiento antirretroviral
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
VAT	Tejido adiposo visceral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
3TC	Lamivudina

1. Antecedentes

1. 1. Infección por VIH como problema de salud global

El VIH sigue siendo uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial; desde que se describió el primer caso de infección por VIH/sida en 1981 hasta nuestros días, alrededor de 32 millones de personas en todo el mundo han muerto por esta causa (1). El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida) que antes se consideró una sentencia de muerte, hoy puede ser prevenida y controlada gracias a la detección temprana y al desarrollo de medicamentos antirretrovirales para su tratamiento, lo que ha permitido que la infección por VIH se vuelva un problema de salud crónico permitiendo una mayor sobrevivencia de los pacientes (2).

1. 2. Epidemiología mundial

Hacia finales de 2019 había 38 millones de personas con el VIH a nivel mundial. Como resultado de los esfuerzos internacionales concertados para responder al VIH, la cobertura de los servicios ha ido aumentando constantemente. En 2019, el 68% de los adultos y el 53% de los niños con el VIH estaban en tratamiento antirretroviral (TAR) (2, 3). Mientras que el 85% de las mujeres embarazadas o en período de lactancia con VIH también estaban en tratamiento antirretroviral, lo que no solo protege su salud, sino que también previene la transmisión del virus a sus hijos. Sin embargo; no todas las personas pueden acceder a las pruebas de detección del VIH, al tratamiento y atención.

Es importante destacar lo siguiente:

El 72% de los municipios con mayor número de nuevos casos se encuentran en el sureste del país y las mayores tasas de defunción por VIH, se registran en estados del sur, como son Veracruz, Campeche y Quintana Roo.

La tasa promedio de incidencia de VIH/SIDA en hombres para estos municipios es de 33.8 y en mujeres de 11.5. Cuando se realiza el mismo análisis, distinguiendo la tasa de incidencia entre hombre y mujeres se observan algunas distinciones: 201 municipios prioritarios para el caso de los hombres y 195 para mujeres. Para ambos casos la mayor parte ubicados en la región sureste del país.

Los estados de la República que presentan una alta incidencia son Baja California, Campeche, Colima, Chiapas, CDMX, Guerrero, México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Tlaxcala,

Veracruz y Yucatán

Los diez municipios prioritarios con las mayores tasas de incidencia registradas de VIH, se encuentran en las entidades federativas: Veracruz, Quintana Roo y Chiapas. En México, una de cada cinco personas viviendo con VIH son mujeres cis y trans, ocho de cada 10 mujeres viviendo con VIH adquirieron la infección a través de una pareja estable. Cerca de 7 de cada 10 personas conocen su diagnóstico, esto nos deja una brecha que significa que 3 de cada 10 personas que viven con VIH, no conocen su diagnóstico. Para el 31 de diciembre de 2019, se estima que, México tenía una prevalencia de VIH del 0.26 por ciento; lo que significa que 3 de cada 1,000 personas vivían con VIH a finales de ese año. De acuerdo a una encuesta del impacto de COVID-19 en las personas que viven con VIH en abril de 2020, tres de cada 10 personas que viven con VIH se abstenían de acudir a servicios de salud durante la pandemia por temor a sufrir discriminación. Entre las personas con infección por el VIH en América Latina y el Caribe, el 53% ha podido controlar la carga viral en su sistema gracias al tratamiento antirretroviral, lo que se ve reflejado en una reducción del 15 por ciento de la mortalidad relacionada con el sida desde el año 2010. Por su parte, las nuevas infecciones por VIH han afectado de manera desproporcionada en poblaciones clave, con un estimado del 44 por ciento entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y del 6 por ciento entre mujeres transgénero (MT).

La epidemia de la infección por VIH está concentrada, en poblaciones de HSH, hombres trabajadores sexuales (HTS), MT, personas que se inyectan drogas (PID) y reclusos (4).

1.3. Estructura del VIH

El virión del VIH presenta una forma esférica con un diámetro de entre 100 a 120 nm. Se trata de un virus envuelto compuesto de tres capas, la exterior (una bicapa lipídica) que posee 72 espículas formadas por las glucoproteínas gp120 y gp41, las cuales permiten la unión del virus a la célula huésped. Por su parte, la capa intermedia está constituida por una cápside icosaédrica y una capa interior la cual tiene forma de cono trunco hueco denominado cápside. Esta última contiene el genoma, dos cadenas de RNA de polaridad positiva, el cual codifica las diversas proteínas, que el VIH necesita para replicarse (5, 6).

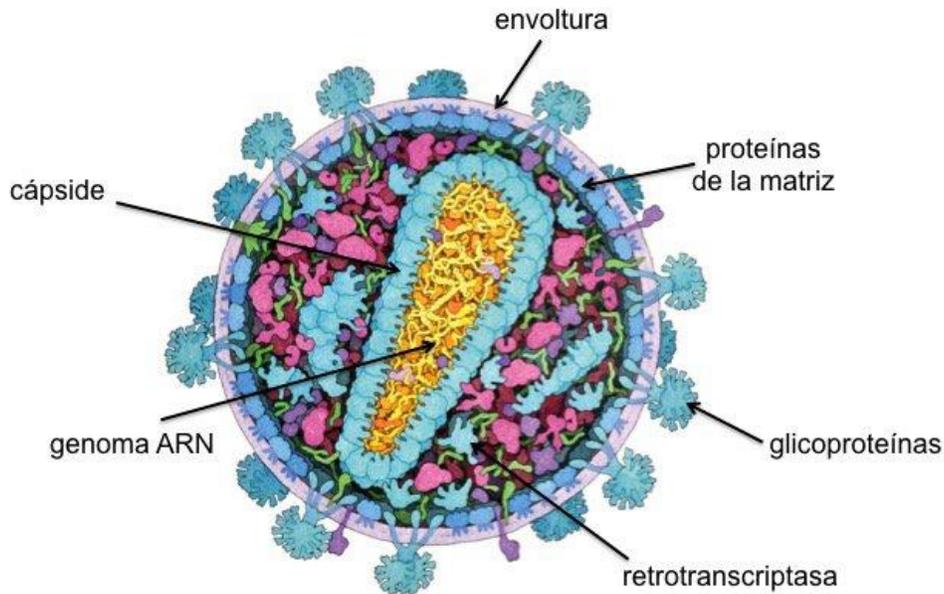


Figura 1 Estructura del VIH. Modificada de: (7).

1.4. Genoma viral

El genoma del VIH mide 9,749 bases de largo; posee dos regiones LTR (634 pb) que flanquean los extremos del genoma; las regiones LTR contienen elementos que actúan *in cis* y son importantes en la integración viral y en la transcripción. El genoma del VIH contiene 9 genes principales a partir de los cuales se obtienen 15 productos de transcripción, de estos, los genes *gag*, *pol* y *env* codifican para lipoproteínas que se procesan para obtener las distintas proteínas virales (8).

1.5. Ciclo de replicación del VIH

1.5.1. Acoplamiento, unión al correceptor y fusión. En su cubierta, el VIH tiene proteínas que son atraídas con fuerza hacia el receptor CD4 los linfocitos T CD4+ y de otras células inmunes. El VIH se une al receptor CD4 y activa otras proteínas presentes en la membrana de la célula denominadas correceptores (CCR5 y CXCR4) que permiten que ambas superficies se fusionen; después de la fusión, el VIH libera su material genético (ARN) dentro de la célula diana (9, 10).

1.5.2. Transcripción inversa. Una vez dentro de la célula huésped el ARN del VIH tiene que ser convertido en ácido en ácido desoxirribonucleico (ADN); la proteína viral denominada transcriptasa inversa se encarga

de convertir la cadena simple de ARN vírico en una cadena doble de ADN; este nuevo ADN se llamará ADN proviral o *provirus* (9, 10).

1.5.3. Integración. El ADN del provirus es conducido al núcleo de la célula huésped donde una enzima viral denominada integrasa se encarga de incorporar el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula, a partir de ahora, cuando la célula produzca nuevas proteínas también producirá nuevas copias del virus (13). El *provirus* que es el ADN viral incorporado en el material genético celular, puede permanecer inactivo durante varios años sin producir nuevas copias del VIH o produciendo muy pocas, lo que favorece células infectadas con virus latente (9, 10).

1.5.4. Transcripción. Cuando la célula diana recibe una señal para volverse activa, el *provirus* utiliza una proteína celular llamada polimerasa para crear copias del material genético del VIH. El material genético se transcribe a ARN lo que se conoce como ARN mensajero (ARNm), que sintetiza proteínas del VIH (9,10).

1.5.5. Ensamble. Una vez generadas las cadenas de proteínas virales, actúa otra enzima llamada proteasa quien divide dichas cadenas en pequeñas proteínas individuales, que pueden cumplir varias funciones; algunas se transforman en enzimas del VIH tales como la transcriptasa inversa, mientras que otras se unen a las copias del material genético del virus, ensamblándose así nuevas partículas del VIH (9,10).

1.5.6. Gemación. El nuevo virus ensamblado se desprende de la célula y se lleva consigo parte de la membrana celular. Esta envoltura que actúa como recubrimiento, es atravesada por combinaciones de proteínas y azúcares conocidas como glucoproteínas del VIH. Estas glucoproteínas son necesarias para que el VIH se pueda acoplar al CD4 y a los *correceptores*, a partir de ahí las nuevas copias del VIH ya están listas para infectar a otras células (9, 10).

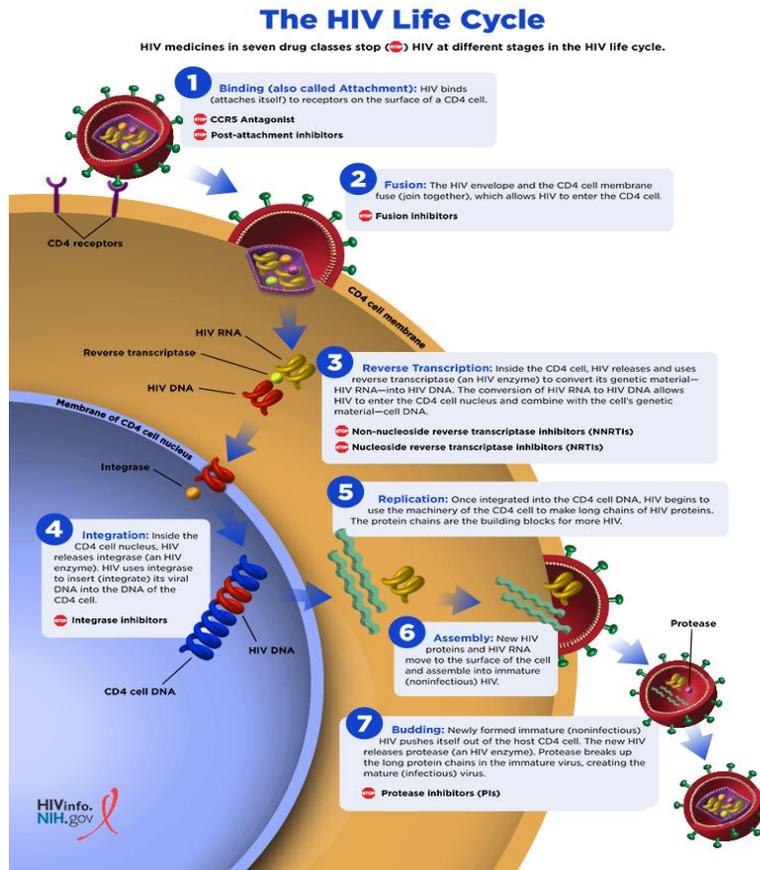


Figura 2. Ciclo de replicación del VIH (9).

1.6. Historia Natural de la Infección

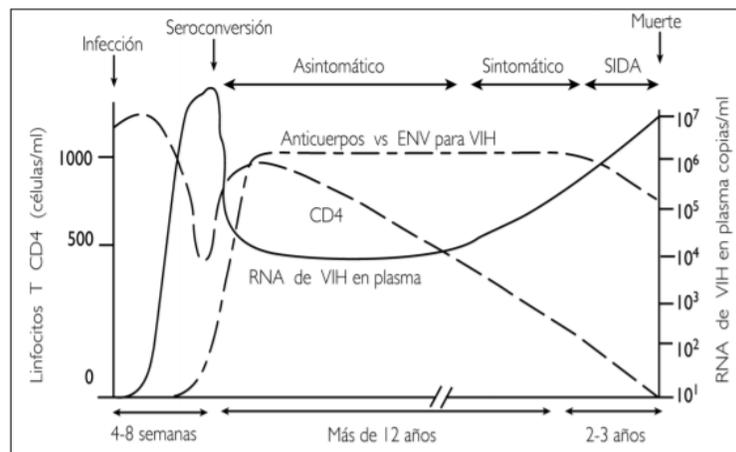


Figura 3. Evolución de la infección por VIH en el ser humano (10).

1.7. Vías de transmisión

La infección por VIH comienza con el contacto directo del virus con las mucosas –oral, rectal o genital- a través de fluidos corporales que contienen partículas virales infectivas o por la entrada directa del virus al torrente sanguíneo (10, 11). El contacto sexual anal o vaginal sin protección, el uso compartido de jeringas, navajas de afeitar, agujas de acupuntura, accidentes con agujas contaminadas, transmisión vertical de la madre al hijo, durante el parto y la lactancia son las vías más comunes de transmisión de la infección; siendo la vía sexual la forma más frecuente de transmisión. Las células dendríticas y los linfocitos localizados en las mucosas genitales del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), representa el primer blanco de la infección para el VIH. Es posible aislar el virus de fluidos corporales tales como sangre, semen, leche materna, secreciones vaginales, rectales y en saliva (11).

El número de copias de ARN viral por mililitro en plasma (copias/mL) representa el factor más importante para la transmisión por vía sexual de este virus. El riesgo de contraer la infección es 2.4 veces mayor por cada logaritmo decimal de carga viral en el individuo. Cargas virales plasmáticas elevadas aumentan la incidencia de la infección en la población, por lo que cargas virales no detectables reducen el riesgo de transmisión de manera importante (11, 12). Un estudio realizado en 1166 parejas HSH, serodiscordantes (solo un miembro de la pareja infectado con HIV), demostró que las cargas virales por debajo del límite de detección (<20 cop/mL), reducen el riesgo de transmisión aún sin el uso de condón. Otro estudio presentado en 2017 en la Sociedad Internacional de Sida (*AIDS International Society*) llegó a la conclusión de que personas infectadas con cargas virales indetectables no transmiten la infección de VIH en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) cuando estos tienen sexo anal sin protección. En contraste, factores conductuales o prácticas de riesgo (sexo no protegido, uso de jeringas compartidas entre personas usuarias de drogas intravenosas) puede incrementar el riesgo de contraer la infección por VIH; ejemplo de lo anterior es el mantener un gran número de relaciones sexuales con múltiples parejas, especialmente en HSH incrementando la probabilidad de transmisión; uno de los motivos que no ha permitido la reducción en la incidencia de la infección es el rechazo al abandono de prácticas de riesgo en poblaciones susceptibles en comparación con otros grupos (12).

1.8. Infección aguda

En la infección por VIH se reconocen las siguientes etapas (27, 28): la primera etapa de la infección se le describe como infección aguda, dentro de esta hay un período que se conoce como eclipse en el cual el virus infecta por primera vez al individuo hasta que es detectable en sangre su duración promedio es de 1 a 2 semanas; mientras tanto el VIH se replica y posteriormente se propaga hacia órganos y tejidos que le proveen de un sitio adecuado para continuar la replicación, en esta etapa no es posible medir respuesta inmune de ningún tipo (13).

Existen estudios que estiman que la viremia puede llegar a alcanzar de 10^6 a 10^7 copias de ARN viral por mL en la etapa aguda, en este escenario el virus se propaga a gran velocidad y produce la destrucción masiva de linfocitos T activados en el tejido linfoide asociado al tracto intestinal (GALT); la destrucción del GALT permite la proliferación microbiana intestinal, lo que activa a linfocitos no activados que se tornan blancos susceptibles a la infección.

En promedio el síndrome de infección aguda tarda entre 2 y 4 semanas en aparecer; los signos y síntomas que se presentan con mayor frecuencia en esta etapa son fiebre (97%), linfadenopatía (77%), faringitis (73%), rash cutáneo (70%), mialgias o artralgias (58%) y pérdida severa de peso, también conocida como emaciación (70%) (13).

Poco después de la aparición de los síntomas (en promedio 2 semanas) disminuye el número de copias de ARN viral por mL de 2 a 4 logaritmos y se dice que alcanza un *set point* viral o *nadir*, los viriones producidos permanecen latentes en promedio 8 horas dentro del cuerpo de los individuos infectados (30). Algunos órganos linfoides como los ganglios linfáticos, el timo y la médula ósea albergan partículas virales dentro de sí conociéndose como reservorios virales (13, 14). En estos reservorios virales el virus persiste de manera quiescente o latente integrado en el genoma, por muchos años. Durante la infección aguda hay cambios inmunológicos caracterizados por fluctuaciones en los conteos de linfocitos T periféricos, declive progresivo en el conteo de linfocitos T CD4+ y poco tiempo después se detecta un número importante de linfocitos T CD8+ activados que poseen la capacidad de destruir linfocitos T CD4+ infectados por el virus, sin embargo; lo anterior no evita que la infección se siga extendiendo, además, las elevadas cargas virales plasmáticas inducen la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias caracterizándose esta etapa por una fuerte activación inmune (14). Los anticuerpos neutralizantes comienzan a ser detectables alrededor de los 3 meses post-infección, a este fenómeno se le conoce como seroconversión. La aparición de anticuerpos en la fase

aguda de la infección contribuye al establecimiento del *set point* viral. Tales anticuerpos son inefectivos para controlar la infección en su totalidad debido a la aparición de mutantes de escape. La respuesta inmune innata mediada por células NK también contribuye al control de la infección y al establecimiento del *set point* viral, aunque con efecto limitado (35). El *set point* viral varía en cada individuo, alcanzando valores desde unas cuantas copias hasta 10^6 copias de ARN por mililitro. La variación de este valor se debe a características tanto del hospedero como del virus. Este parámetro refleja un nuevo equilibrio producido por la replicación viral y el control inmunológico. Por otra parte, representa un marcador pronóstico de la velocidad y de la evolución a sida. De esta manera, los individuos con *set point* alto tienden a desarrollar sida con mayor velocidad e intensidad que aquellos con un *set point* viral bajo (15).

1.9. Fase crónica de la infección

La progresión de la enfermedad se caracteriza por un declinamiento gradual de los linfocitos T CD4+ (aproximadamente de 50 a 70 células por año) y el incremento en la viremia. Los conteos de linfocitos se usan como indicador inmunológico de la progresión de la enfermedad. Los pacientes con cuentas de linfocitos > 500 células por μL son asintomáticos de manera general mientras que los pacientes con cuentas de entre 200 y 500 células por μL presentan manifestaciones dermatológicas, neurológicas, infecciones por herpes virus y neumonías. Los pacientes cuyos linfocitos no sobrepasan las 200 copias se encuentran ya en la fase de sida y se caracterizan por una gran susceptibilidad a infecciones oportunistas y neoplasias (15, 16).

La presencia de elevadas cargas virales activa persistentemente el sistema inmune generando una senescencia precoz en la fase crónica de la infección. La producción de anticuerpos y la activación de linfocitos T citotóxicos logran un control parcial de la enfermedad, sin embargo; el virus genera variantes que le permiten escapar a la presión inmune mantenida. Se establece una batalla entre el sistema inmune y el virus que se mantiene durante años. Ante la persistencia viral y la generación de cuasi especies virales antigénicamente distintas, la respuesta inmune por parte del hospedero se vuelve insuficiente para el control de la infección. Por ende, la fase crónica puede extenderse de 1 a 20 años después de la infección. De manera progresiva la carga viral aumenta y los niveles de linfocitos T CD4+ decaen a niveles muy por debajo de los niveles normales afectando el control de otros agentes infecciosos (16).

1.10. Fase de Sida

La fase final de la enfermedad se caracteriza por la aparición de alguna complicación oncológica o infecciosa definitoria de sida, así como complicaciones neurológicas (17). Inmunológicamente se caracteriza por el descenso de linfocitos CD4+ por debajo de 200 copias por μL y por la elevación de la carga viral. Los niveles de anticuerpos disminuyen, así como la actividad citotóxica, el número de linfocitos T CD8+, la actividad de las células NK y de las células dendríticas. En esta fase se ha descrito el cambio de tropismo del correceptor CCR5 hacia el CXCR4 en el 50% de los pacientes. Aparecen infecciones por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*, Micobacterias, Citomegalovirus, Cándida, Criptococosis, Toxoplasma, Herpes virus, entre otros. Así mismo, neoplasias como el sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin. Si la persona infectada no recibe tratamiento su esperanza de vida no sobrepasa los dos años (17).

1.11. Tratamiento Antirretroviral (TAR)

El tratamiento antirretroviral tiene como objetivo suprimir la carga viral por debajo del límite de detección ($< 20\text{cop/mL}$) de manera sostenida, con la subsecuente restitución de la respuesta inmune. Generalmente, está constituido por tres fármacos, dos de los cuales corresponden a los INTR, en conjunto con una tercera droga de entre las familias de INNTR, IP o INSTI (se usan de primera elección). El uso de biterapia es aceptada en algunas zonas de Europa y en Estados Unidos de América (donde los inhibidores de integrasa juegan un papel esencial). Existen 6 diferentes familias de fármacos antirretrovirales, los cuales serán abordados a continuación (18).

1.11.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)

Esta clase farmacológica es la más antigua y su uso está asociado con otros dos fármacos; constituye el esqueleto del tratamiento antirretroviral, también denominado triterapia. Los INTR son profármacos que poseen un mecanismo competitivo con los nucleósidos o nucleótidos fisiológicos, de los que difieren únicamente en pequeños cambios en la molécula de ribosa. Los INTR se incorporan a la cadena de ADN viral, interrumpiendo la elongación de la misma y como consecuencia, inhiben la replicación viral. De acuerdo a su estructura molecular se pueden dividir en análogos de bases púricas: adenosina (didanosina) y guanosina (abacavir) y análogos de bases pirimidínicas: timidina (zidovudina y estavudina) y citidina (emtricitabina, lamivudina). Estos fármacos requieren tres fosforilaciones en el interior de la célula para

activarse. En cambio, tenofovir es un análogo de nucleótidos (análogo de adenina), por lo que requiere una fosforilación menos para activarse. En el metabolismo de los INTR no interviene el sistema enzimático del citocromo P450, por tal motivo son poco susceptibles de generar interacciones metabólicas relevantes. Zidovudina y Abacavir se glucuronidan, por lo que otros fármacos que afecten la glucuronidación pueden modificar sus concentraciones. Sin embargo, las interacciones de los análogos de nucleósidos se deben fundamentalmente a la potenciación de su toxicidad, por ej. anemia con la asociación de AZT a ribavirina, cotrimoxazol, o ganciclovir, entre otros. Lamivudina, emtricitabina, estavudina y tenofovir se eliminan principalmente por vía renal. Se ha descrito aumento del riesgo de toxicidad renal al asociar tenofovir a algunos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. La combinación de tenofovir con otros fármacos nefrotóxicos debe evitarse en lo posible. Si bien los INTR poseen efectos adversos a corto plazo, hoy en día denominado tolerancia, los efectos adversos más característicos aparecen a largo plazo y se relacionan con su toxicidad mitocondrial. Los mecanismos de toxicidad mitocondrial y celular son complejos, destacando entre otros el hecho de que estos fármacos, además de inhibir la transcriptasa reversa del virus, pueden inhibir el ADN polimerasa gamma mitocondrial. Aunque por su mecanismo de acción todos los análogos pueden producir toxicidad mitocondrial, se produce con más frecuencia con los análogos de timidina, fármacos actualmente en desuso y, por lo tanto, en la práctica clínica estos efectos son infrecuentes o anecdóticos. Dependiendo del fármaco, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables: miopatía, neuropatía, esteatosis hepática y acidosis láctica, pancreatitis y lipoatrofia periférica (posiblemente esto ocurra todos los análogos, pero predominantemente con estavudina y zidovudina) (43). Actualmente se encuentran vigentes 6 fármacos, que por orden alfabético son: abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, tenofovir (TDF, TAF) y zidovudina (19).

1.11.3. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR)

A diferencia de los INTR, estos se caracterizan por ser fármacos activos, actúan a través de un mecanismo no competitivo y en términos moleculares, se unen directamente de manera reversible al centro catalítico de la transcriptasa reversa o en un sitio cercano al mismo, provocando cambios conformacionales en la enzima que inhibe el ADN polimerasa, tanto la dependiente de ADN como ARN. Poseen un metabolismo predominantemente hepático, en este intervienen diferentes isoenzimas del citocromo P450, especialmente de CIP3A4, y también por glucuronoconjugación (20). Se caracterizan por ser potentes inductores de CIP3A4

y de otras enzimas, pudiendo tener la capacidad de generar interacciones metabólicas muy relevantes, que pueden llevar a la pérdida de efectividad de otros tratamientos. Sin embargo, en algunos casos pueden comportarse además como inhibidores enzimáticos, dando lugar a interacciones complejas, con el riesgo de generar problemas de seguridad asociado a dichas interacciones. Debido a su efecto inductor, los INNTR pueden dar lugar a una reducción de la efectividad de muchos fármacos, tales como anticonceptivos orales, estatinas o antimicrobianos como claritromicina, itraconazol o ketoconazol. En el caso de Efavirenz, la competencia por la metabolización vía CYP3A4 puede producir inhibición del metabolismo y con ello, la aparición de efectos adversos graves y/o potencialmente mortales con algunos fármacos tales como: terfenadina, cisaprida, midazolam, triazolam, bepridil o alcaloides ergóticos, por lo que no deben emplearse en combinación. Efavirenz y Etravirina también pueden comportarse como inhibidores de las isoenzimas 2C9/19 y es por ello que podrían aumentar el efecto de los fármacos que se eliminan por estas vías como el voriconazol y acenocumarina. Por otro lado, no solo los INNTR son capaces de modificar la respuesta de otros fármacos sino también viceversa; fármacos tales como, anticonvulsivante de primera generación como carbamazepina, fenitoína e incluso algunos productos naturales como el Hypericum (o hierba de San Juan), pueden reducir la eficacia de este grupo de ARV. Las reacciones de hipersensibilidad, especialmente en forma de exantema cutáneo, son los efectos adversos más frecuentemente asociados a esta familia, especialmente con Nevirapina y Etravirina. La hepatotoxicidad también aparece con cierta frecuencia particularmente con Nevirapina, con Efavirenz también existe riesgo de exantema durante las primeras semanas de tratamiento. Las alteraciones del sistema nervioso central (sueños vívidos, mareos, insomnio, depresión) son características propias de Efavirenz. Actualmente se encuentran disponibles los siguientes, Efavirenz, Etravirina, Rilpivirina y la Doravirina la cual se considera de alta barrera genética (21).

1.11.4 Inhibidores de la proteasa (IP)

Los IP son fármacos activos que no requieren ninguna transformación intracelular para ejercer su efecto. Inhiben la enzima encargada de la maduración de las proteínas virales e inhiben de forma potente la replicación viral. La inhibición de la proteasa no impide que se sinteticen los grandes polipéptidos virales codificados por gag y gag-pol, pero al no fragmentarse no son funcionales y no se producen virus con capacidad infectiva. Los IP tienen una estructura química parecida a los péptidos virales, sustrato de la proteasa, con una elevada afinidad para el dominio activo de la misma, inhibiendo su actividad catalítica. Los

primeros IP tenían grandes inconvenientes debido a sus reacciones adversas, por lograr concentraciones plasmáticas en el límite inferior del rango terapéutico y por una compleja posología que limitaban enormemente su eficacia terapéutica. Con el descubrimiento del uso del ritonavir a dosis bajas como potenciador de los otros IP, se logró aumentar sus concentraciones plasmáticas por su efecto inhibitorio sobre el citocromo P450, cambiando de forma radical la eficacia de esta familia. Todos los IP se metabolizan por vía hepática (isoenzimas del citocromo P450). Las principales interacciones medicamentosas relacionadas con los IP ocurren como, en gran medida, como resultado de la inducción o inhibición del CIP3A4. Por ello, ninguno de ellos necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica, por lo que no hay recomendaciones específicas en ese sentido (22). En la mayor parte de los casos se utilizan siempre potenciados con ritonavir, comportándose como potentes inhibidores de CIP3A4 y de otras isoenzimas y proteínas transportadoras. Debido a su efecto inhibitorio se producen interacciones farmacocinéticas relevantes con fármacos tales como inmunodepresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), estatinas o antagonistas del calcio, entre otros. Por este motivo, no se recomienda asociar IP por el riesgo de toxicidad cuando se administran con otras drogas que comparten la misma ruta metabólica vía CIP450: amiodarona, analgésicos opiáceos (dextropropoxifeno, meperidina), benzodiazepinas (diazepam, flurazepam, triazolam, clozapina, colchicina (en caso de insuficiencia renal o hepática), derivados de la ergotamina, drogas de abuso (éxtasis, metanfetamina), estatinas (lovastatina, simvastatina y atorvastatina en dosis mayores a 20mg/día), inhibidores de la 5-fosfodiesterasas como sildenafil (23). Su uso además está contraindicado con formas farmacéuticas de administración no-oral como algunos fármacos inhalados como fluticasona, budesonida. Por otro lado, ritonavir también tiene un efecto inductor de varias isoenzimas del citocromo P450 como el CYP1A2 o 2C9/19, así como de la glucuronidación. Por este motivo puede reducir la eficacia de algunos fármacos que se eliminan por estas vías como el voriconazol y acenocumarol (24). Al igual que los INNTR, varios son los fármacos que pueden afectar la efectividad de estos ARV; por ejemplo, en pacientes bajo tratamiento antituberculoso con rifampicina/rifabutina, no deben utilizarse IP por la disminución de sus niveles plasmáticos y mayor riesgo de falla virológica. Esta disminución se observa también con el uso de la hierba de San Juan por el mismo motivo. Una interacción relevante en pacientes hospitalizados son las reacciones de tipo Antabus cuando se asocian a disulfiram, metronidazol o sulfonilureas a formulaciones líquidas de estos ARV por su elevado contenido de etanol (RTV con 43% v/v y LPV/r con 42% p/p). A diferencia de la solución oral, ni las cápsulas ni los comprimidos de Kaletra (LPV/r) contienen etanol (25). Una característica importante

de los IP potenciados es su elevada barrera genética para el desarrollo de resistencias, debiendo acumularse múltiples mutaciones para que el virus sea resistente. Cuando ya existen mutaciones de resistencia en la proteasa la barrera genética se reduce y en los fallos virológicos pueden aparecer nuevas mutaciones. En esta situación se ha observado que los IP de última generación, especialmente DRV, ofrecen una barrera genética más elevada que los otros IP. Algunos efectos adversos de los IP se han considerado de familia, especialmente las alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal) y metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus). La dislipidemia aparece hasta en el 70% de los pacientes en tratamiento con IP y normalmente requiere de la instauración de tratamiento hipolipemiante. A pesar de ello, existen diferencias notables entre los diferentes IP, los que con mayor frecuencia se asocian con diarrea y otras alteraciones digestivas de intensidad moderada a grave son lopinavir/ritonavir (LPV/r) y fosamprenavir/r (FPV/r), mientras que con atazanavir/r (ATV/r) o darunavir/r (DRV/r) la incidencia es considerablemente menor. Asimismo, los IP con un mejor perfil metabólico son ATV/r y DRV/r. Para el caso particular de atazanavir, la hiperbilirrubinemia indirecta es común, debido a la inhibición de la enzima glucuronil transferasa por efecto del ARV, generando mayor cantidad de bilirrubina no conjugada en circulación. Generalmente no requiere la interrupción del tratamiento en ausencia de elevación concomitante de las transaminasas hepáticas. Nefrolitiasis por depósito tubular de cristales: menos común con ATV y DRV, anomalías de conducción cardíaca: (bloqueo aurículo-ventricular) se desarrollan en el 5% de los pacientes que recibieron ATV y se han comunicado con otros IP (RTV, LPV/r) (26). En la actualidad se usa cobicistat como potenciador en lugar de ritonavir lo que ha disminuido el daño renal, así como ha favorecido una disminución de hipertrigliceridemia.

1.11.5. Inhibidores de la fusión (IF)

En esta familia existe solo un representante: enfuvirtide (T-20), el cual es capaz de inhibir la fusión de la cubierta viral del VIH con la membrana celular, impidiendo el ingreso del contenido viral en los linfocitos. Su actividad frente al VIH es independiente de correceptor utilizado (CCR5 y/o X4) y su perfil de resistencias es completamente diferente al de los otros ARV. Su uso en la actualidad está reservado para pacientes con virus multiresistentes. La barrera genética de T-20 es baja y si no se acompaña de otros fármacos activos rápidamente aparecen mutaciones de resistencia, perdiendo su eficacia (27). T-20 se comercializa en jeringas de 90mg y debe administrarse por vía subcutánea. La dosificación en adultos es de 90mg cada 12hr y el

paciente debe recibir una capacitación para su autoadministración. Su efecto adverso más característico es la aparición de máculas dolorosas, por lo cual se debe rotar el sitio de inyección. La biodisponibilidad tras su administración subcutánea es del 80%. Se elimina mediante catabolismo de sus aminoácidos constituyentes y no es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros ARV, por lo que no es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática ni renal (28).

1.11.6. Inhibidores de integrasa (INSTI)

Los inhibidores de la integrasa actúan en un paso replicativo del VIH diferente del resto de las familias de ARV, bloqueando el paso de transferencia de hebra del proceso de integración. El sitio activo de la integrasa se une al ADN de la célula del huésped e incluye 2 cationes de metal divalentes, que sirven como objetivos de quelación para los INSTI. Como resultado, cuando está presente el INSTI, el sitio activo de la enzima es ocupado y el proceso de integración se detiene. Tal como es el caso de los INNTR, tenemos fármacos de primera generación (Raltegravir y Elvitegravir) y de segunda generación (Dolutegravir). DTG presenta algunas diferencias con los otros 2 INSTI aprobados, que le confieren una mayor barrera genética. Actualmente contamos con otros inhibidores de integrasa como Bictegravir (BIC) y Cabotegravir (CBT).

La resistencia se presenta por mutaciones N155H/S, Q148H/K/R y por la y 143R/H/C, E92Q la L74M, E138A/K y G140S (29).

1.12. Cambios en las guías de tratamiento antirretroviral en México

La guía que se utiliza es la del CENSIDA este documento es de carácter oficial nacional con actualización en 2020. Está destinado al personal encargado de la toma de decisiones y de brindar atención en materia de VIH a nivel nacional en las instituciones de salud pública. Ante la evidencia de que en México existen HIVDR- pretratamiento a los NNRTI y NRTI, se optó por introducir a los INsTI como componentes del TAR de primera línea. A este respecto, los esquemas manejados para los pacientes que reciben tratamiento por primera vez se componen de una sola tableta coformulada con 1 INsTI más 2 NRTIs. Estos esquemas pueden ser BIC + TAF/FTC o DTG + ABC/3TC. Alternativamente se recomienda el uso de DTG + TAF/FTC o ABC/3TC (30).

Al presentarse un caso de falla al tratamiento, la guía recomienda hacer genotipo viral y no esperar al resultado para iniciar el tratamiento de rescate. En caso de falla al tratamiento combinado con INsTIs se recomienda

analizar el gen de la integrasa y rescatar con 2 NNRTIs y 1 IP como DRV, DRV/cobicistat o LPV/ritonavir. Para fallas a NNRTIs o IPs se recomienda escalar a IPs con barrera genética más alta como DRV o LPV y en caso de falla a estos últimos se recomienda consultar a un comité especializado (31).

1.13. Panorama de los inhibidores de la integrasa (INsTI).

Los inhibidores de integrasa (INIs) probablemente han reducido los efectos adversos en comparación con otras clases de antirretrovirales, la IN surge como un objetivo terapéutico de alto valor. Los INIs pertenecen a dos categorías principales: (i) inhibidores de transferencia de cadena IN (INsTI) que se unen al dominio central catalítico de la enzima para bloquear la unión de la enzima al dsDNA, y (ii) inhibidores de unión a IN (INBI por sus siglas en inglés Integrase Binding Inhibitors) que se unen a el bolsillo alostérico de la IN y obstaculizan mediante cambios conformacionales la reacción de transferencia de la cadena. Actualmente, todos los INI aprobados por la FDA pertenecen al grupo de INSTI, mientras que el uso terapéutico de INBIs todavía se encuentra en la fase de desarrollo (32).

1.14. Eventos adversos de los INsTI y aumento de peso.

Entre los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, un IMC alto confiere un mayor riesgo de desarrollar diabetes, deterioro neurocognitivo y otras comorbilidades en personas infectadas por el VIH, y evitar el aumento de peso puede reducir estos riesgos (33).

1.15. Componente multifactorial del incremento de peso.

Diversas cohortes han reportado que los pacientes con infección por VIH y que reciben TAR con INsTI, muestran un aumento de peso o mayor ganancia de peso durante los primeros 96 meses. Este aumento de peso, ha sido más pronunciado en pacientes cuyas características incluyen, etnia afro-americana o afrodescendiente, género femenino, bajo nivel de células T CD4+, o cargas virales detectables de VIH previos al inicio del TAR (34).

1.16. Eventos adversos de los INsTI y aumento de peso

El inicio del TAR se asocia frecuentemente, con una ganancia de peso corporal, particularmente entre los PVVIH con un índice de masa corporal (IMC) inicial más bajo o en aquellos con deterioro inmunológico o

inmunosupresión más avanzados. En los últimos años, el IMC de las personas infectadas por el VIH que reciben TAR ha aumentado de manera constante y esta observación ha generado una preocupación creciente ante el incremento de la tasa de diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y deterioro neurocognitivo asociado con el aumento de peso en los PVVIH (37,38).

Desde el punto de vista metabólico, la infección por VIH se caracteriza por un estado catabólico, con significativa pérdida de peso, llegando a alcanzar el estado caquéctico en algunos pacientes. Una vez que los pacientes inician el TAR, experimentan la supresión virológica a los 3 meses, con la restitución inmune (39, 40); la recuperación de un peso saludable, o incluso un sobrepeso y obesidad a tasas equiparables a las observadas en la población general (40,41,42). Este restablecimiento del equilibrio en el peso corporal tras el inicio de un TAR efectivo, requiere de distinguir entre el aumento de peso excesivo y los trastornos específicos de reparto de la grasa corporal, como la lipodistrofia asociada al TAR. De hecho, la trayectoria del peso después del inicio de TAR puede exceder del punto de "retorno a la salud" (Figura 4) (43).

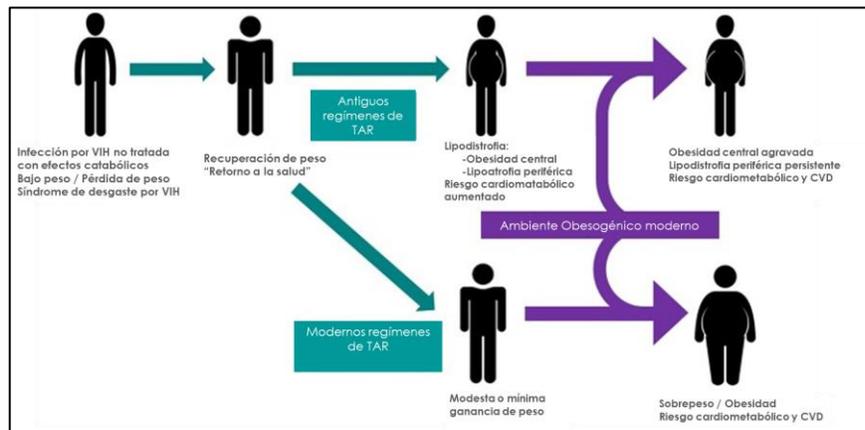


Figura 4. Intersección de la epidemia de obesidad moderna y los cambios históricos en la prescripción y el momento de la infección por el VIH y su contribución al aumento de peso y la redistribución durante el tratamiento del VIH. Modificado de (43).

El sobrepeso y la obesidad representan trastornos neuroendócrinos, en los que tanto la predisposición genética, como los factores ambientales actúan de forma concertada (44). La OMS define el sobrepeso y la obesidad como una acumulación excesiva de grasa corporal que se asocia con claros riesgos para la salud (45). De acuerdo con datos de la OMS, tan solo en el año 2016, más de 1900 millones de adultos mayores

de 18 años tenían sobrepeso, y más de 650 millones eran obesos. Se ha proyectado que para el año 2030, casi el 40% de la población mundial tendrá sobrepeso y una de cada cinco personas será obesa (46). México es el país con la segunda tasa más alta de obesidad entre los adultos y una mayor proporción de esta población son mujeres (47). Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019, en la población mexicana, la prevalencia de sobrepeso y obesidad es de 71.2% en adultos mayores de 20 años y de 34.4% en niños (48, 49, 50). El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). En el caso de los adultos, el sobrepeso involucra un IMC igual o superior a 25, mientras que, en la obesidad, el IMC puede ser igual o superior a 30 (51,52). La obesidad tiene un componente multifactorial y como parte del componente ambiental, los cambios recientes en el llamado ambiente *obesogénico* (disponibilidad de alimentos altamente procesados, con exceso de azúcar, contenido hipercalórico, producidos por tecnologías automatizadas que reducen o reemplazan la actividad física); juega un papel determinante (53,54).

1.17. Impacto del incremento de peso en el estado clínico del paciente con HIV

La introducción de la combinación del TAR ha prolongado la esperanza de vida de los pacientes con infección por VIH. Sin embargo, la mortalidad asociada a la infección por VIH ha disminuido significativamente, pero ha habido un aumento de enfermedades relacionadas con la edad, estilo de vida y hábitos alimenticios; como dislipidemia y enfermedad cardiovascular y frecuentemente estas comorbilidades afectan a los pacientes con infección por VIH (55).

La difusión de regímenes antirretrovirales más eficaces ha llevado a un cambio drástico de la pérdida de peso en pacientes con VIH, retornando estos a un peso saludable o sobrepeso; que se atribuye a varios factores; incluida la reversión de la enfermedad relacionada con el VIH” ocurren efectos catabólicos “retorno a la salud” y efectos metabólicos de nuevos fármacos antirretrovirales; dado que las personas que viven con VIH tienen mayor riesgo de infarto al miocardio en comparación con población VIH negativa; la intervención en los cambios del estilo de vida y reducción de peso corporal es esencial para reducir la frecuencia del riesgo cardiovascular a largo plazo (56, 57).

El inicio de la combinación de terapia antirretroviral se asocia frecuentemente con la ganancia de peso en el período inicial de tratamiento, particularmente entre sujetos con un IMC inicial más bajo o con

inmunosupresión avanzada. En los últimos años, el IMC de las personas infectadas por el VIH que reciben una combinación de terapia antirretroviral, han aumentado de peso constantemente y esta observación ha suscitado una creciente preocupación por que los estudios longitudinales muestran más altas tasas de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y deterioro neurocognitivo asociado con el aumento de peso en pacientes con VIH (58, 59).

Los estudios de cohortes muestran que el aumento de peso después del inicio de la terapia antirretroviral combinada es posible en todos los regímenes antirretrovirales pero el aumento del IMC parece ser más pronunciado en asociación con inhibidores de la integrasa (INsTI) y esta observación ha suscitado mayor preocupación por que los INsTI, son hoy en día los regímenes preferidos para la terapia combinada de antirretrovirales (60,61).

El exceso de adiposidad es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular ECV en las PVVIH y que reciben TAR, ya sea medido por un índice cintura-cadera elevado o por un incremento en el índice de masa corporal (IMC), el cual está asociado también al desarrollo de diabetes, hipertensión y dislipidemia (62). Dado que los PVVIH tienen un mayor riesgo de tener un infarto agudo al miocardio, en comparación con la población no VIH; resulta esencial incidir con medidas de intervención dirigidas a los factores modificables, tales como el cambio de estilo de vida y la reducción del peso corporal, posterior a la detección de los pacientes con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo, una vez que hayan iniciado el TAR (63). Por otra parte, diversos estudios, han documentado aumento de peso en pacientes que viven con VIH y con diversos esquemas antirretrovirales, que incluyen INsTI. Estos estudios son mostrados en las Tablas 1 y 2. (64, 65).

Tabla 1. Ensayos clínicos que han documentado los cambios en el peso asociados con el uso de regímenes de TAR que incluyen INStI

Estudio	Descripción del estudio	Región	Población de estudio	# de sujetos	Hallazgos principales			Referencias
ACTG 5260s	Análisis retrospectivo del estudio ACTG A 5257, en el que se aleatorizó a individuos con infección por VIH que iniciaron regímenes a base de TDF / FTC / RAL, TDF / FTC / DRV / r o TDF / FTC / ATV / r	E.U.A	Naive	128	Mayor riesgo de aumento de peso severo para RAL frente a ATV / r			*Bhagwat P, Ofotokun I, MComsey G et al. Predictors of severe weight/body mass index gain following antiretroviral therapy initiation Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 2017. Seattle, WA, USA: Abstract 695
					Los resultados durante la semana 96 reflejan la presencia de predictores para el incremento de peso IMC tales como: etnia negra, mayor gravedad de la enfermedad al inicio o el uso de RAL.			
ADVANCE	Ensayo de 96 semanas, aleatorizado y abierto DTG + FTC / TDF o FTC / TAF vs EFV / FTC / TDF.	Sudáfrica	Naive	1.053	Aumento de peso a las 96 semanas: DTG + FTC / TAF: +8 kg DTG + FTC / TDF: +5 kg EFV / FTC / TDF: +2 kg	Obesidad a las 96 semanas del TAR (% de participantes): DTG + FTC / TAF: 19% DTG + FTC / TDF: 8% EFV / FTC / TDF: 4%	p <0,001 entre brazos; p <0,01 para DTG + FTC / TAF frente a otros brazos	1.Hill A, Venter W, Delaporte E, et al. Progressive rises in weight and clinical obesity for TAF/FTC/DTG and TDF/FTC/DTG versus TDF/FTC/EFV: ADVANCE and NANSAL trials. Abstract MOAX0102LB. 10th IAS Conference on HIV Science July 21-24, 2019 Mexico City, Mexico. 2.Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. <i>N Engl J Med</i> . 2019;381(3):803-15.
					Mostró de manera significativa más aumento de peso y obesidad después del inicio de TAR con DTG vs EFV, especialmente con un INTR (principalmente esquemas que contenían TAF) que contenían TDF.			
GS 1490	TAF / FTC / DTG TAF / FTC / BIC	Europa América del Norte	Naive	645	+3,9 kg de aumento de peso corporal a la semana 96 +3,5 kg de aumento de peso corporal a la semana 96			*Stellbrink H, Arribas J, Stephens J et al. Phase III randomised, controlled clinical trial of bictegravir coformulated with FTC/TAF in a fixed dose combination (B/F/TAF) versus dolutegravir (DTG) + FTC/TAF in treatment-naïve HIV-1 positive adults. <i>HIV Glasgow</i> . October 2018. Glasgow, UK: Abstract 0211.
					Mostró que después de la semana 96 el 100% de los que recibieron BIC y el 98,2% que recibieron DTG tenían carga viral, una diferencia significativa. Infección a 50 copias/ml			
HPTN 077	Análisis post-hoc de HPTN 077 estudio de fase 2a que investiga CAB vs placebo aleatorizado 3: 1 para la prevención del VIH; participantes que recibieron ≥1 inyección y con datos de la semana 0 y la semana 41 emparejados incluidos	E.U.A	No infectado por el VIH	177	Aumento de peso a las 96 semanas: CAB: +1,1 kg Placebo: +1,0 kg (p = 0,66)			*Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, et al. Cabotegravir is not associated with weight gain in HIV-uninfected individuals in HPTN 077. <i>Clin Infect Dis</i> . 24 May 2019. Epub ahead of print.
					El incremento de peso fue similar entre CAB y el placebo entre los participantes no infectados por VIH (encontraron limitaciones notables).			
MONODO	Monoterapia DTG	Ginebra	Naive	8	+4,1 kg de aumento de peso corporal hasta la semana 24			*Stable HIV-1 reservoirs on dolutegravir maintenance monotherapy: the MONODO study. Scullier D, Docco-Leconte T, Yerly S, Metzner KJ, Decosterd LA, Calmy A. <i>HIV Med</i> . 2018 Jun 22;
					Mostró que la carga viral se mantuvo indetectable durante 24 semanas en sangre, LCR y espermia. Las concentraciones de DTG en plasma y LCR alcanzaron niveles terapéuticos. Los pacientes aumentaron de peso con la monoterapia de DTG (en promedio 4,1 kg) desde el inicio hasta la semana 24, no hubo cambios significativos en el nivel sérico de HIV-1 RNA desde el inicio hasta la semana 24, según lo medido con DTG.			
NANSAL	Ensayo de 48 semanas abierto, aleatorizado DTG + 3TC / TDF vs EFV 400 / 3TC / TDF	Camerún	Naive	613	Aumento de peso a las 48 semanas: DTG: +5 kg EFV: +3 kg	Obesidad a las 48 semanas de TAR (% de participantes): DTG: 12% EFV: 5%	p <0,001 entre brazos para aumento de peso; p = 0,004 para obesidad	1.Hill A, Venter W, Delaporte E, et al. Progressive rises in weight and clinical obesity for TAF/FTC/DTG and TDF/FTC/DTG versus TDF/FTC/EFV: ADVANCE and NANSAL trials. Abstract MOAX0102LB. 10th IAS Conference on HIV Science July 21-24, 2019 Mexico City, Mexico. 2.Nansal ANRS Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. <i>N Engl J Med</i> . 2019;381(9):816-26.
					Mostró mayor incremento de peso y obesidad después del inicio de TAR con DTG vs EFV especialmente cuando se combinaban con un INTR.			
NEAT 001	Sub estudio del ensayo aleatorizado NEAT 001/ ANRS 143. Evaluó la composición corporal y las adipocinas después del tratamiento inicial con DR/r y RAL vs RAL /TDF.	Gran Bretaña	Naive	126	Subestudio DEXA: grasa del tronco un 7,3% más de DRV / r / RAL frente a TDF / FTC / RAL en la semana 96 (p = 0,021)			*Bernardino J, Mocroft A, Wallat C, de Wit S, Kaitama C, Reiss P, Mallon PW, Richier L, Molina JM, Knobel H, Monat P, Bakker A, Pozniac A, Raff F, Arribas JR. NEAT001/ANRS143 Trial Study Group. <i>PLoS One</i> . 2019; 14(1):e0209911.
					Los niveles basales de insulina y leptina se correlacionaron con la grasa basal de las extremidades y la masa grasa del tronco. Después de la semana 96, el régimen de DRV / r + RAL, produjo un mayor aumento de dichas variables incluyendo el IMC.			

NEAT-022	Análisis post-hoc de NEAT-022 Ensayo aleatorizado de etiqueta abierta que evalúa el cambio inmediato (DTG-I) vs al retardado (DTG-D) de IP a DTG en participantes ≥50 años y puntuación de riesgo de Framingham ≥10%	Múltiples países de Europa	Tratados con TAR y en supresión virológica	415	Cambio de peso de 0 a 48 semanas: DTG-I: +0,82 kg DTG-D: +0,25 kg (p = 0,008)		Aumento de peso en 48 a 96 semanas: DTG-I: +0,03 kg DTG-D: +0,98 kg (p = 0,002)	*Waters L, Assoumou L, Rusconi S, et al. Switch to dolutegravir from a boosted protease inhibitor associated with significant weight gain over 48 weeks in NEAT-022, a randomised 96-week trial. Abstract P102. HIV Drug Therapy October 28–31, 2018 Glasgow, UK.	
Se observó un incremento de peso después de cambiar de un IPr a DTG, pero los aumentos fueron -1kg. El riesgo de incremento de peso fue mayor al cambiar a DRV en comparación con otros IP.									
Sax, et al	Este estudio reúne datos de ocho ensayos controlados aleatorizados en fase 3 para investigar el aumento de peso después del inicio del TAR	Varios países	Naive	5.680	Aumento de peso en 96 semanas: INSTI: +3,24 kg INNTI: +1,93 kg IP: +1,72 kg (p <0,001 INSTI frente a IP y		Aumento de peso en 96 semanas: DTG: +4,07 kg BIC: +4,24 kg EVG: +2,72 kg (p <0,001 DTG y BIC frente a EVG)	*Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. <i>Clin Infect Dis</i> . 14 October 2019. Epub ahead of print.	
El incremento de peso fue mayor en ensayos más recientes y con uso de regímenes de TAR nuevos. El análisis reveló factores demográficos asociados con el incremento de peso incluidos CD4 más bajos, carga viral alta, sin uso de drogas intravenosas, género femenino, etnia negra. El uso de INSTI se asoció con mayor peso que los IP o INNTI. En relación a INSTI DTG y BIC se asociaron con más incremento de peso que EVG.									
SPRING-1	TDF / FTC / EFV TDF / FTC / DTG	E.U.A Europa Occidental	Naive	205	Aumenta el peso corporal más alto en los brazos DTG			Stellbrink, Hans-Jürgen et al. "Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study." <i>AIDS (London, England)</i> vol. 27,11 (2013): 1771-8. doi:10.1097/QAD.0b013e3283012419	
DTG demostró una eficacia sostenida y una seguridad favorable en personas con VIH-1 sin TAR previo									
Wohl, et al	Estudio de 96 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, de no inferioridad de BIC / FTC / TAF vs a DTG / ABC / 3TC	Varios países	Naive	631	Aumento de peso a las 96 semanas: DTG: +2,4 kg BIC: +3,6 kg			*Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: Week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet HIV</i> . 2019;6(6): e355–e63.	
El incremento de peso fue similar entre DTG/ABC/3TC vs BIC/FTC/TAF después de 96 semanas de TAR en pacientes que no tenían tratamiento previo.									

Tabla 2. Cohortes retrospectivas y observacionales que han documentado los cambios en el peso asociados con el uso de regímenes de TAR que incluyen INSTI

ESTUDIO	Descripción del estudio	Región	Población de estudio	# de sujetos	Hallazgos principales			
Bernstein, et al	Revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes que cambiaron de IP o NNRTI a INSTI vs permanecieron con NNRTI; cambios de peso ~ 18 meses antes y después del cambio	E.U.A	Tratados con TAR con supresión virológica	260			Más aumento de peso después del cambio a INSTI frente a permanecer con NNRTI (+2,73 kg frente a +0,45 kg; p = 0,004); aumento de peso antes del cambio mayor que después del cambio para los pacientes en INSTI (-0,32 kg frente a +2,68 kg; P = 0,0001); no hay diferencia en el aumento de peso entre los diferentes regímenes INSTI	*Bernstein A, Sabre S, Sparks A, et al. <i>Weight change associated with switching to integrase strand transfer inhibitor-based antiretroviral regimens in HIV-positive subjects</i> . Abstract 334. IDWeek 2019 Oct 2-6, 2019 Washington D.C., USA.
Bourgi et al	Estudio de cohorte observacional retrospectivo de participantes sin tratamiento previo que iniciaron INSTI, IP o NNRTI; aumento de peso medio ajustado después de 6 y 18 meses.	E.U.A	Naive	1,152	Aumento de peso después de 6 meses: DTG: +2,9 kg RAL: +3,0 kg EVG: +0,6 kg INNRTI: +1,1 kg PI: +2,6 kg	Aumento de peso después de 18 meses: DTG: +6,0 kg RAL: +3,4 kg EVG: +0,5 kg INNRTI: +2,6 kg IP: +4,1 kg	p <0,05 para DTG, RAL e IPI frente a EVG en ambos puntos de tiempo; p <0,05 para DTG frente a NNRTI a los 18 meses.	*Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, et al. <i>Greater weight gain in treatment naive persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy</i> . <i>Clin Infect Dis</i> . 18 May 2019. Epub ahead of print.
HOP\$	Estudio de cohorte observacional retrospectivo de 9 clínicas de VIH de EE. UU. De pacientes que cambiaron a INSTI versus no INSTI	E.U.A	Tratados con TAR en supresión virológica	653			DTG y RAL (pero no EVG) se asociaron con aumentos en el IMC después del cambio; se observaron mayores aumentos con DTG frente a RAL, DTG frente a EVG y RAL frente a EVG	*Palella F, Rayeed N, Li J, et al. <i>Weight gain among virally suppressed persons who switch to INSTI-based ART: the HIV Outpatient Study</i> . Abstract 674. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections March 4-7, 2019 Seattle, Washington, USA.
Khan, et al	Revisión retrospectiva de la historia clínica de los pacientes que inician un régimen basado en INSTI	India	Naive y con TAR	331			Aumento de peso medio a los 3 meses: +3,69 kg; 19,5% de los pacientes ganó > 4 kg	*Khan R, Pradeep A, Devaraja C, et al. <i>Weight gain among HIV-infected patients in Southern India on treatment with integrase strand transfer inhibitor-based antiretroviral therapy</i> . Abstract 333. IDWeek 2019 Oct 2-6, 2019 Washington D.C., USA.
Lake, et al	Estudio de cohorte observacional de participantes previamente inscritos en los protocolos ACTG A5001 y A5322; tasa anual de cambio de peso 2 años antes y 2 años después del cambio a INSTI	E.U.A	Tratados con TAR en supresión virológica	691			Diferencia en la ganancia de peso antes / después del cambio: DTG: +1,0 kg / año (p = 0,0009) EVG: +0,5 kg / año (p = 0,11) RAL: -0,2 kg / año (p = 0,37)	*Lake J, Wu K, Erlandson K, et al. <i>Risk factors for excess weight gain following switch to integrase inhibitor-based ART</i> . Abstract 669. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections March 4-7, 2019 Seattle, Washington, USA.
NA-ACCORD	Estudio de cohorte observacional de 17 sitios NA-ACCORD; cambios de peso después de 2 y 5 años con INSTI, IP o NNRTI; cambios de peso después de 2 años con DTG, RAL o EVG	E.U.A	Naive	24,001	Aumento de peso después de 2 años: INSTI: +4,9 kg IP: +4,4 kg NNRTI: +3,3 kg	Aumento de peso después de 5 años: INSTI: +6,0 kg IP: +5,1 kg NNRTI: +4,3 kg	Aumento de peso después de 2 años: DTG: +6,0 kg RAL: +4,9 kg EVG: +3,8 kg	*Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro P, et al. <i>Greater weight gain among treatment-naive persons starting integrase inhibitors</i> . Abstract 670. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections March 4-7, 2019 Seattle, Washington, USA.

Mostró aumento de peso estadísticamente significativo e pacientes que cambiaron de NNRTI o IP a TAR basados en INSTI en comparación con pacientes que se mantuvieron con TAR basados en NNRTI

Mostró que el incremento de peso ajustado después del inicio del TAR con un INSTI fue similar entre DTG y RAL, pero mayor que EVG. El incremento de peso con un NNRTI no fue diferente del EVG a los 6 o 18 meses, pero fue menor que el DTG a los 18 meses, y el aumento de peso con un IP fue mayor que el EVG, pero no significativamente diferente al DTG. No pudimos correlacionar las tasas de supresión virológica con las diferencias en el aumento de peso entre los INSTI

Se observó un aumento de peso después de cambiar a un régimen basado en DTG o RAL (mayor con DTG) pero no con EVG.

El incremento de peso se observó más en pacientes con infecciones oportunistas, la asociación con sexo y edad no fue significativa. El incremento de peso se correlacionó positivamente con el tiempo.

Mostró un incremento de peso anual significativo después de cambiar a DTG de un IP o NNRTI y a ECV después de cambiar de un NNRTI (pero no un IP). No hubo diferencia de peso después de cambiar a RAL. El incremento de peso fue más significativo para mujeres, etnia negra, personas mayores de 50 años. Un cambio a cualquier INSTI con TAR así como un cambio con TAR se asociaron a un incremento de peso de manera significativa

Después de 2 años de TAR, DTG produjo un incremento de peso no significativo en comparación con RAL, y ambos llevaron a un aumento de peso significativamente mayor que EVG. A los 5 años, los INSTI combinados dieron lugar a un aumento de peso significativamente mayor en comparación con los NNRTI y un aumento de peso no significativo en comparación con los IP.

TRIO Health Network	Análisis retrospectivo de datos de cohortes observacionales obtenidos de historias clínicas electrónicas y datos de prescripción de pacientes que cambiaron a un INSTI	E.U.A.	Tratados con TAR en supresión virológica	3,468		El uso de INSTI se asoció significativamente con un aumento de peso ≥3% en el análisis bivariado, pero ya no fue significativo en el análisis multivariado.	*McCormsey G, Eron J, Santiago S, et al. <i>Weight gain during treatment among 3,468 treatment-experienced adults with HIV</i> . Abstract 671. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections March 4–7, 2019 Seattle, Washington, USA.
OPERA Cohort	Datos de cohortes de observación obtenidos de registros médicos electrónicos; cambios en el IMC después de cambiar a DTG, EVG, RAL, RPV o DRV / r	E.U.A.	Tratados con TAR en supresión virológica.	10,653		Pequeños aumentos absolutos en el IMC con todos los agentes (estadísticamente significativos para DTG, EVG, RPV); El IMC ajustado aumenta estadísticamente menos con EVG, RAL y DRV / r frente a DTG a los 6 meses, pero solo DRV / r frente a DTG es significativo a los 12 y 24 meses	*Mounzer K, Brunet L, Hsu R, et al. <i>Changes in BMI associated with antiretroviral regimens in treatment-experienced, virologically suppressed individuals living with HIV</i> . Abstract 978. IDWeek 2019 Oct 2–6, 2019 Washington D.C., USA.
U.S Military HIV NHS	Datos de cohortes de observación del personal militar masculino de EE. UU. Cambios en el IMC durante 2 años después del inicio del TAR con IP, NNRTI o INSTI	E.U.A.	En supresión virológica	496		El IMC aumenta más para los INSTI (y los IP) en comparación con los NNRTI cuando el IMC inicial es ≥25 kg / m ² ; no hay diferencia en los aumentos del IMC entre las clases de TAR si el IMC basal <25 kg / m ² o si no se estratifica por el IMC basal	*Kline D, Daniels C, Zu X, et al. <i>Antiretroviral therapy anchor-based trends in body mass index following treatment initiation among military personnel with HIV</i> . Abstract 335. IDWeek 2019 Oct 2–6, 2019 Washington D.C., USA.
WHHS	Datos de cohortes observacionales de mujeres que cambiaron o agregaron un INSTI vs mujeres que permanecieron en un INSTI; Cambios en el peso / IMC / composición corporal 6–12 meses antes y de 6 a 18 meses después del cambio / adición de INSTI frente a permanecer en no INSTI	E.U.A.	Tratado con TAR	1,118		+2,4 kg de aumento de peso con INSTI frente a +0,2 kg con no INSTI (p<0,0001). 22% de los pacientes con aumento de peso ≥7% con INSTI frente al 14% con no INSTI (p <0,0001); + 1,7% de aumento de grasa corporal con INSTI frente a 0,3% con no INSTI (p <0,001); mayores incrementos en la circunferencia de cintura, cadera, brazo y muslo (pero no en la proporción cintura-cadera) con INSTI; sin diferencias entre los INSTI individuales.	*Kerchberger AM, Sheth AN, Angert CD, et al. <i>Weight gain associated with integrase strand transfer inhibitor use in women</i> . <i>Clin Infect Dis</i> . 11 September 2019. Epub ahead of print.
Zimmerman et al	Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes que cambiaron de no INSTI a INSTI; aumento de peso 1 año después del cambio	E.U.A.	Tratados con TAR en supresión virológica	90		Más aumento de peso después del cambio a INSTI (+2,2 kg; p <0,001); El 26% de los pacientes ganó ≥4,5 kg;	*Zimmerman M, DeSimone J, Schafer J. <i>Exploring the prevalence and characteristics of weight gain and other metabolic changes in patients with HIV infection switching to integrase inhibitor containing ART</i> . Abstract 332 / 981. IDWeek 2019 Oct 2–6, 2019 Washington D.C., USA

El uso de INSTI no se asoció con el incremento de peso en los análisis multivariados. Mostró una relación significativa entre el aumento de peso y un diagnóstico psiquiátrico. Sugirió que el incremento de peso con INSTI podía estar relacionado con la escorbación de infecciones psiquiátricas y el uso de medicamentos psiquiátricos que incrementan de peso en población en general.

La mayoría de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad en el momento del cambio a los regímenes de INSTI, se observaron pequeños aumentos en el IMC para todos los esquemas a lo largo del tiempo. Las diferencias aparentes en los cambios del IMC que favorecen EVG / r, RAL y DRV, frente a DTG a corto plazo se atenuaron con un seguimiento más prolongado, observándose diferencias significativas principalmente en aquellos con IMC normal al inicio del estudio.

Mostró que el TAR favorece la modificación en el IMC después del inicio del tratamiento entre el personal militar con infección por VIH

Demostaron que el uso de INSTI se asoció con mayores incrementos en el peso corporal, el IMC y el porcentaje de grasa corporal, así como mayor aumento en la circunferencia cintura-cadera. No hubo diferencias en los cambios por el tipo de INSTI

Mostró aumento significativo en el peso e IMC se produjo una tendencia similar en el incremento de peso para quienes cambiaron a EVG en lugar de DTG, no existió correlación con incremento de peso y cambios en el control del colesterol y glucemia.

El mecanismo preciso por el cual los INsTI pueden estar induciendo el aumento de peso en los PVVIH, no se conoce con exactitud. Al igual que en la población general, el aumento de peso se asocia generalmente con un aumento de la adiposidad o un aumento del tejido adiposo visceral (VAT) (66). Dado que el aumento de VAT se asocia a riesgo cardiometabólico; se conoce que este puede conducir a un perfil proinflamatorio, con potencial para el desarrollo de la resistencia a la insulina y disglucemia en pacientes con obesidad visceral o abdominal (67). De esta manera, la obesidad abdominal está considerada como un marcador de tejido adiposo disfuncional (68).

En la actualidad, no se conoce aún los efectos secundarios de los INsTI en la población mexicana, especialmente aquellos con impacto a nivel metabólico y en el contexto de la distribución de la masa/peso corporal y cómo otros factores como dieta, ejercicio, genéticos que pueden contribuir a su desarrollo. En la actualidad, en nuestro país, no se cuenta con estudios que hayan reportado los eventos adversos asociados como el aumento de peso con el uso de INsTI. Dado que se ha reportado que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestro país puede ser de hasta 44%; resulta de gran interés evaluar si los INsTI, contribuyen con el incremento de peso en PVV que reciben TAR con INsTI.

2. Planteamiento del problema

De acuerdo con algunos estudios recientes, el uso de INsTI se asocia con el incremento de peso en algunos grupos étnicos de pacientes que viven con infección por VIH (PVV). Dado que el número de usuarios de INsTI a nivel mundial, ha aumentado en los últimos años (debido a su alta barrera genética, potencia y menos toxicidad a nivel de metabolismo lipídico); existe en la actualidad una preocupación por los eventos secundarios asociados a este incremento de peso, ya que puede contribuir a la resistencia a la insulina y síndrome metabólico y eventos cardiovasculares. Por otra parte, el aumento de peso en los PVVIH puede representar un obstáculo para alcanzar la adherencia al TAR y en consiguiente la supresión virológica en los pacientes con VIH. Aunque diversos estudios han asociado de manera convincente el incremento de peso con el uso de los INsTI, este tipo de estudios, se han centrado principalmente en las poblaciones caucásicas asiáticas y africanas, pero no en poblaciones hispanas, las cuales se ven subrepresentadas.

3. Justificación

Si bien los tratamientos antirretrovirales basados en el uso de los INsTI, ofrecen beneficios en términos de tolerancia, alta barrera genética, eficacia y potencia para suprimir la carga viral del VIH, además de la baja toxicidad sobre el perfil lipídico de los PVVIH; también pueden inducir efectos secundarios a nivel metabólico con impacto negativo, como la ganancia de peso y el riesgo inminente a desarrollar enfermedades cardiovasculares concomitantes. De manera importante, el aumento de peso puede conllevar al riesgo de padecimiento de enfermedades concomitantes como Diabetes mellitus, resistencia a la insulina y desarrollo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, aún con características sociodemográficas e historia farmacológica similar en términos del TAR, no todos los pacientes que reciben INsTI aumentan de peso, lo que sugiere que existen otros factores genéticos/étnicos que pueden tener una contribución particular. Dado que el problema del sobrepeso y la obesidad en población mexicana puede alcanzar hasta una prevalencia del 40%, resulta de gran utilidad conocer si en la población de PVVIH de México, el uso de los INsTI como BIC o DTG inducen aumento de peso. El conocer este tipo de información, podría contribuir en la selección y ajuste del régimen antirretroviral más adecuado para los pacientes, minimizando otros eventos concomitantes asociados. De esta manera, se podría obtener ciertos beneficios indirectos de la optimización del TAR, a fin de mantener la adherencia al TAR en estos pacientes, como parte de los esfuerzos para el cumplimiento de las metas 90-90-90 que recomienda ONUSIDA para poner fin a la epidemia de VIH para el año 2030.

4. Pregunta de investigación

¿El uso de los inhibidores de integrasa (INsTI) como bictegravir (BIC) o dolutegravir (DTG) induce incremento de peso en los PVVIH?

5. Hipótesis

El uso de los inhibidores de integrasa (INsTI) como bictegravir (BIC) o dolutegravir (DTG) induce incremento de peso en los PVVIH

6. Objetivos

Objetivo General

Evaluar los cambios en el peso corporal de los pacientes con infección por VIH y que reciben TAR de primera línea con INsTI que contiene BIC o DTG.

Objetivos específicos

- 1) Observar y registrar los cambios en el peso corporal de los pacientes en los primeros 3 meses de su tratamiento.
- 2) Evaluar si el aumento de peso está más asociado con algún INsTI en particular.
- 3) Evaluar si la carga viral basal (CV), el conteo de linfocitos T CD4+, o los parámetros de laboratorio basales, pueden asociarse al desenlace en términos de aumento de peso.

7. Pacientes, y métodos: Población o universo de estudio, periodo, lugar. Plan de trabajo

Lugar donde se realizará la investigación

Para fines de desarrollo de la presente tesis, una parte del Protocolo originalmente registrado, se llevará a cabo en el Servicio de Infectología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Amor” del CMN S.XXI; en colaboración con la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, UMAE Hospital de Pediatría, CMN s.XXI. Para fines del protocolo completo el análisis de los resultados se contará con la colaboración de dos investigadores especialistas en Genética Médica del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” y de la Unidad de Investigación del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” IAP, Sede Periférica de la Facultad de Medicina, UNAM.

Duración del estudio: 4 meses

Universo del estudio

Pacientes Adultos (mayores de 18 años), ambos géneros que acepten participar en el estudio, mexicanos de nacimiento (al menos tres generaciones nacidas en México), con diagnóstico confirmado de la infección por VIH, atendidos en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Amor” del CMN S.XXI., y que, al momento del reclutamiento, cuenten con 12 meses de tratamiento antirretroviral que incluya INsTI y que acepten participar en el presente estudio.

8. Diseño del estudio.

Nuestro enfoque para probar la hipótesis planteada, se basa en un estudio descriptivo, longitudinal analítico, comparativo y ambispectivo.

9. Criterios de selección Criterios de inclusión Criterios de no inclusión. Criterios de eliminación

Criterios de Inclusión: Pacientes Adultos (mayores de 18 años), ambos géneros que acepten participar en el estudio, mexicanos de nacimiento (al menos tres generaciones nacidas en México). Pacientes que cumplan con la definición de caso confirmado de la infección por VIH y que se encuentren en TAR que incluya un INsTI (DTG, BIC) al menos 12 meses, pacientes con expediente de laboratorio y clínico completo, pacientes con datos antropométricos basales. Pacientes que después de 12 meses de TAR con INsTI, cuenten con registro completo de su peso corporal. Pacientes que acepten participar y que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Pacientes embarazadas con infección confirmada por VIH. Pacientes menores de 18 años. Pacientes con TAR que no incluya INsTI, pacientes con expediente de laboratorio y clínico incompleto, pacientes sin datos antropométricos basales. Pacientes de ascendencia extranjera. Pacientes con endocrinopatía conocida (hipertiroidismo, hipotiroidismo, Enfermedad de Cushing, Síndrome de ovario poliquístico, pacientes que se encuentren con tratamiento con esteroides. Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

Criterios de eliminación de casos y controles: Pacientes que presenten falla virológica que amerite el cambio de TAR, de INsTI a NNRTI, NRTI, IP u otro distinto, durante el seguimiento.

10. Tamaño de la Muestra y Análisis estadístico

Para fines del desarrollo de esta tesis, se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Sin embargo, para el protocolo completo, se calculó un tamaño de muestra mediante el empleo del programa Open Epi (69), en el cual se consideró:

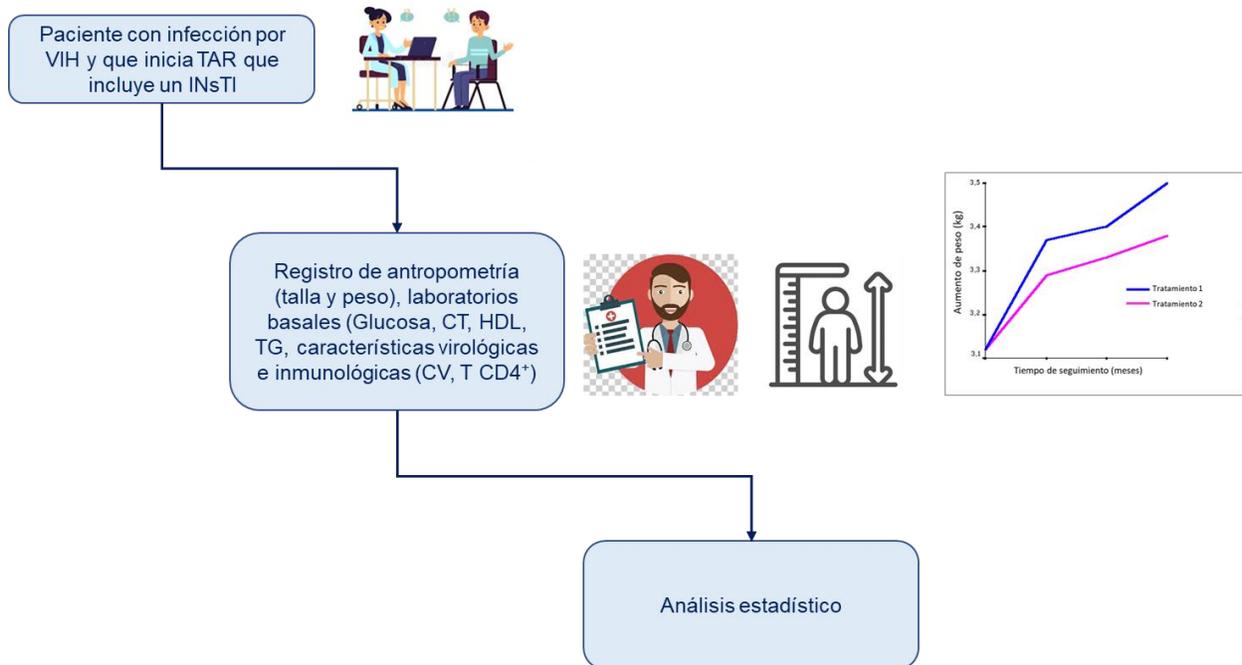
Nivel de confianza a dos colas $(1-\alpha) = 95\%$; Potencia (% de probabilidad de detección) = 90%; Razón de controles por caso = 1; Proporción hipotética de casos por exposición = 44% (Considerando la prevalencia del 44% reportada en la literatura en casos) (70); OR = 2.0 (Valor menos extremo a ser detectado y con base a lo previamente reportado en la literatura) (71). Se requieren 184 pacientes casos y 184 pacientes controles; dando un total de 368 pacientes, que ajustado y considerando un 20% de pérdidas resulta en un tamaño de muestra de 442 pacientes.

Análisis estadístico

Para fines de la tesis los datos recabados se analizaron mediante la prueba *t* de *Student* para las comparaciones de variables continuas (parámetros basales: CV, conteo de células T CD4+, niveles plasmáticos de glucosa, Colesterol, TG, HDL).

La figura 5 resume el flujograma de trabajo a realizar en la presente propuesta.

Figura 5. Flujograma de trabajo



11. Definición de las variables

Tabla 3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
DEPENDIENTE					
Aumento de peso	Ganancia de peso corporal mayor al 10%, respecto del valor basal de peso corporal (en kg), debido a un incremento en la cantidad de grasa corporal que tiene una persona.	Ganancia de peso corporal mayor al 10%, respecto del valor basal de peso corporal (en kg), previo al inicio del tratamiento antirretroviral con INsTI. Puede evaluarse mediante el incremento en el índice de masa corporal (IMC). El IMC se obtiene mediante la división del peso en kilogramos entre la estatura en metros cuadrados.	Cuantitativa	Continua	Insuficiencia ponderal < 18.5 Intervalo normal 18.5 - 24.9 Sobrepeso ≥ 25 Pre obesidad 25.0-29.9 Obesidad ≥ 30, Obesidad clase I 30.0-34.9 Obesidad clase II 35-39.9 Obesidad clase III ≥ 40.0
INDEPENDIENTES					
Género	Sexo asignado al momento del nacimiento y/o reasignado durante la vida adulta	Sexo asignado al momento del nacimiento y/o reasignado durante la vida adulta	Cualitativa	Nominal (Politómica)	Hombre Mujer Trans
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.	Cuantitativa	Discreta	___ años
Ocupación	Principal actividad realizada por el derechohabiente que puede tener o no remuneración económica.	Actividad realizada obtenida del interrogatorio directo	Cualitativa	Nominal (Politómica)	Empleado Comerciante Estudiante Desempleado Jubilado Otro, especificar_
Estado civil	Condición de cada persona en relación con derechos y obligaciones civiles.	Condición civil obtenida por interrogatorio directo	Cualitativa	Nominal (Politómica)	soltero casado, unión libre viudo divorciado separado

Escolaridad	Cumplimiento de cada uno de los ramos en que se estructura el sistema educativo formal.	Grado o último año de estudio aprobado obtenido del interrogatorio directo al paciente	Cualitativa	Ordinal	Sin instrucción: analfabeta: si ___no, Primaria incompleta, 3) Primaria completa, Secundaria incompleta, Secundaria completa, 6) Preparatoria o equivalente incompleto, 7) Preparatoria o equivalente completo, Profesional, Posgrado
TAR con INsTI	TAR es el tratamiento de personas infectadas con el VIH con fármacos anti-VIH.	Consiste en combinación de fármacos que suprimen la replicación del VIH. Se utiliza una combinación de fármacos para aumentar la potencia y reducir la probabilidad de desarrollar resistencia actualmente las guías recomiendan esquemas que cuenten con Inhibidores de Integrasa.	Cualitativa	Nominal (Dicotómica)	Triumeq® (DTG/ABC/3TC) Bictarvy® (BIC/FTC/TAF)

12. Consideraciones éticas

Este estudio se realizó con base en los principios éticos de las declaraciones internacionales para preservar la beneficencia, justicia y autonomía de los sujetos participantes en una investigación, así como los preceptos éticos establecidos en el comité de Helsinki II en el año 1975 y Edimburgo 2000, que cumple a su vez con la normativa propuesta por la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud (72), en relación a los aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose a los artículos 13,14, 16, 17, 18 y 23 entre otros. Dicha investigación, de acuerdo al artículo 17 de esta Ley, se considera como tipo II, investigación con riesgo mínimo, solo, se realizará una encuesta de factores de riesgo y una toma de muestra no invasiva, respetando lineamientos importantes como son el anonimato y confidencialidad, así como respetando las normas internacionales, nacionales y locales en materia de investigación en seres humanos. Los principios éticos fundamentales, en cuanto a la conducta ética a seguir, se aplicarán eficazmente de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y las actualizaciones subsecuentes de 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2004, 2008 y la última en 2013, (72). Asimismo, la presente investigación se circunscribe en el marco del apartado 9 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2014, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual (73), la cual establece los términos en los que debe conducirse la Investigación en materia de Infecciones de transmisión sexual. Para la vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, se requiere la realización de investigación básica, clínica, epidemiológica y operativa, con atención particular a los factores, condiciones de riesgo y población con prácticas de riesgo. Los estudios e investigaciones se deben efectuar con base en los principios éticos, científicos y conforme a las disposiciones jurídicas aplicables. De acuerdo con el Proyecto de modificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-168- SSA1-1998 (74) del expediente clínico, para quedar como PROY-NOM-004-SSA3-2009, DEL EXPEDIENTE CLINICO, se establece “la naturaleza del expediente clínico y con ello, su carácter instrumental, en tanto herramienta esencial del trabajo médico y así también, de su finalidad primordial dejar constancia de la información clínica. En términos de las disposiciones jurídicas aplicables en vigor, se reconocen los derechos de titularidad del paciente, la aportación intelectual del médico, el secreto profesional, la protección de datos personales, la libertad prescriptiva, la libertad terapéutica y los derechos de los terceros insertos en la relación jurídica médico-paciente. Asimismo, se establece en el apartado 5.1., que los prestadores de servicios médicos de carácter público, social y privado estarán obligados a integrar y conservar

el expediente clínico en los términos previstos en la presente Norma; asimismo los establecimientos, serán solidariamente responsables, respecto del cumplimiento de esta obligación por cuanto hace al personal que preste sus servicios en los mismos, independientemente de la forma en que fuere contratado dicho personal (75). De conformidad a lo previsto en los artículos 317 y 318 de la Ley General de Salud, al artículo 91 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación, las notas médicas contenidas en el expediente clínico, las elaborará el personal médico, de Servicios de Atención Médica y al Decreto por el que se da a conocer la forma oficial de certificado de defunción y en el caso aplicable, muerte fetal. Asimismo, de conformidad al apartado 5.13., el expediente clínico se integrará atendiendo a los servicios prestados de: consulta externa (general y especializada), urgencias y hospitalización (75). La recopilación de los datos se realizó únicamente con fines científicos, por lo que estos permanecerán protegidos, garantizando la privacidad de los participantes, teniendo acceso a los mismos únicamente por parte del Médico adscrito a cargo de su atención y el equipo de investigadores del estudio. Una vez que este estudio sea publicado y/o expuesto no se proporcionaran datos acerca de su identidad, siendo manejado esto mediante la asignación de un número registrado en nuestra base de datos. En ningún momento del estudio, aun cuando este sea publicado y/o expuesto en conferencias, congresos o seminarios académicos, podrán proporcionarse datos acerca de la identidad del paciente, siendo manejado esto mediante la asignación de un número o folio registrado en nuestra base de datos. La recopilación de datos se realizó únicamente a través del instrumento de recolección de Datos, el cual asignó un folio interno al paciente y se registró mediante las iniciales del paciente y el número de seguridad social (NSS).

Método utilizado para obtener el consentimiento informado

Los pacientes seleccionados para el presente estudio, proporcionaron su consentimiento informado (Carta de consentimiento informado para la participación en la presente propuesta y protocolos de investigación (adultos), asentando su firma para participar en el presente estudio. Se explicó de forma detallada al paciente la finalidad del estudio, con todas las implicaciones que para el participante tiene la inclusión en el mismo, sin riesgo de detrimento alguno al no tratarse de tomas de muestras invasivas. Se hizo uso del consentimiento informado de acuerdo al formato de protocolos del IMSS Clave 2810-003-002. En la carta de consentimiento informado se incluyó la fecha y la firma del médico que lo evaluó clínicamente y quien forma parte del grupo de Investigación del protocolo. Las Cartas de Consentimiento Informado, así como el Cuestionario de Recolección de datos,

una vez firmados y llenados; son resguardados bajo condiciones estrictas de seguridad, en la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría, CMN s. XXI. Estos estarán disponibles en caso de Auditoría.

Riesgos físicos, sociales o legales a los que pueden verse sometidos los pacientes

Con base en la nula intervención sobre los participantes, con toma de muestra sangre única, excluyendo cualquier método invasivo, el presente estudio no implicó riesgo físico, social o legal para el participante.

Medidas generales para todos los Investigadores participantes

Derivado de la emergencia sanitaria por COVID-19 y con el objeto de atender las medidas de prevención de infecciones por SARS-CoV-2/COVID-19 y de otras infecciones, y de esta manera disminuir el riesgo de su transmisión a nivel comunitario, en los centros de atención a la salud de todos los niveles, se atenderán las recomendaciones del *Proceso de Prevención de Infecciones para las personas con Covid-19 (enfermedad por SARS-CoV-2), contactos y personal de la salud (76)* independientemente del trabajo con pacientes con VIH. En este contexto, todo el personal de salud que manipule y transporte las muestras de sangre, deberá utilizar precauciones estándar durante la exploración del paciente, entre las que se incluye realizar la higiene de manos antes y después de cada consulta, entrevista y exploración del paciente. Si existe contaminación con las manos durante la manipulación de la muestra, se debe realizar higiene de manos. Asimismo, el personal de Investigación realizará el lavado de manos de acuerdo a la figura 6.

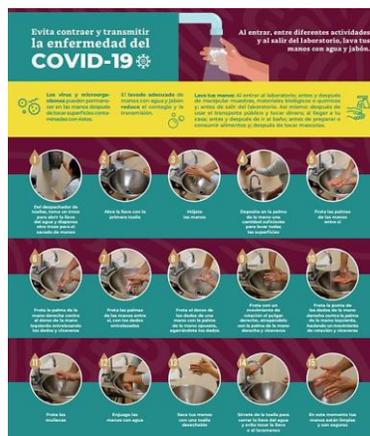


Figura 6. Técnica ilustrada del lavado de manos para el personal de laboratorio. Modificada de:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/552386/Lavado_correcto_de_manos.pdf

Medidas de protección para el personal de salud que entra en contacto con los pacientes con diagnóstico reciente de la infección por VIH.

Con el fin de disminuir el riesgo de contagio asociado a exposición laboral, estas medidas se aplicarán eficazmente de acuerdo al Lineamiento técnico de la Guía de Práctica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la exposición laboral al VIH en trabajadores de la salud (77). Asimismo, es importante mencionar que los Médicos Infectólogos participantes, han sido capacitado para la toma, obtención y manipulación de muestras sanguíneas infectocontagiosas, **en condiciones bioseguras**. Asimismo, todas las áreas de trabajo, deberán contar con procesos estrictos de limpieza y desinfección en estricto apego al Proceso de Prevención de Infecciones para las personas con Covid-19 (enfermedad por SARSCoV-2), contactos y personal de la salud (78).

13. RESULTADOS

En el periodo en el que se llevó a cabo la presente tesis, se entrevistaron un total de 110 pacientes, de los cuales solo 64 cumplieron los criterios de inclusión. En la tabla 4, se muestran los valores clínicos y de laboratorio basales de los pacientes de este estudio. Es posible apreciar que el 95.31% de los pacientes estudiados, corresponde al género masculino y un 4.68% por mujeres. Estos pacientes mostraron una mediana de edad de 28 años y aunque mostraron niveles normoglucémicos y niveles normales de Colesterol total y TG antes del inicio del TAR, estos presentaron dislipidemia a expensas de la disminución de HDL ($37 \text{ mg/dL} \pm 9.22$). Por otra parte, los pacientes mostraban cargas virales superiores a las 10,000 cop/mL, con una mediana de en el conteo de células T CD4+ 318 ± 223.94 . Estos dos últimos parámetros reflejan que el paciente presentaba deterioro inmunológico, con elevado riesgo de transmisión de la infección por las elevadas cargas virales de VIH. Ninguno de estos pacientes mostró alguna otra coinfección viral acompañante de VIH.

Tabla 4. Características clínicas basales de los pacientes estudiados.

Característica	Mediana \pm DE
Género	
Femenino (3/64)	4.68 %
Masculino (61/64)	95.31 %
Edad	28 ± 12.15
Glucosa [mg/dL]	88 ± 11.03
Colesterol [mg/dL]	152 ± 63.32
HDL [mg/dL]	37 ± 9.22
TG [mg/mL]	117 ± 81.26
CV cop/mL log 10	4.33 ± 1.76
Células T CD4+ [cel/ μ L]	318 ± 223.94

Por otra parte, la figura 7, muestra que en la mayor parte de los pacientes (37.5% no fue posible estadificar clínicamente la infección por VIH. Sin embargo, otro porcentaje importante (34.37%) es diagnosticado en la etapa A2 de la infección, seguido por la etapa A3, C3 y B2, según la clasificación de los CDC (79).

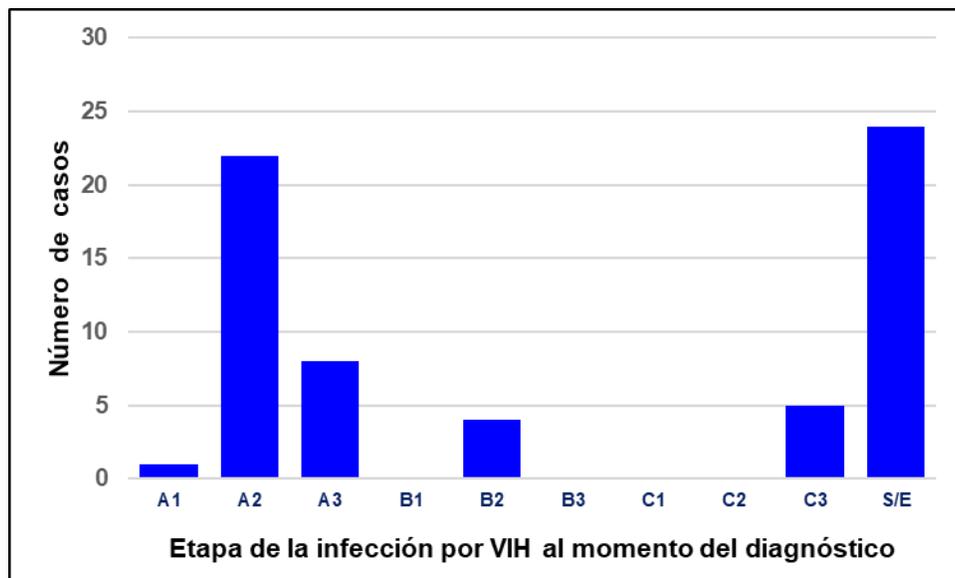


Figura 7. Estadificación de la infección por VIH en los pacientes de este estudio, al momento del diagnóstico. Se analizaron 64 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 64 pacientes analizados, 34 (53.12%) iniciaron TAR con DTG, mientras que 30 (46.87%) iniciaron con BIC. Los cambios en el peso corporal de los pacientes, fueron registrados durante los primeros 3 meses de inicio del TAR con BIC o DTG. Como se puede observar en la gráfica de la figura 8, los pacientes que reciben régimen de TAR que incluye BIC, tienden a mostrar un aumento de peso más pronunciado, que los pacientes que recibieron régimen de TAR que incluyó DTG. Estos cambios de peso inducidos por BIC o DTG, no mostraron una diferencia significativa entre ellos, a los 3 meses de seguimiento y posteriores al inicio del TAR ($p = 0.73$). Aunque solo es posible ver una tendencia, es importante seguir observando estos cambios por lo menos durante el primer año de TAR, a fin de visualizar si estos cambios muestran algún cambio significativo o si tienen algún impacto en el desarrollo de otras comorbilidades como diabetes mellitus o síndrome metabólico.

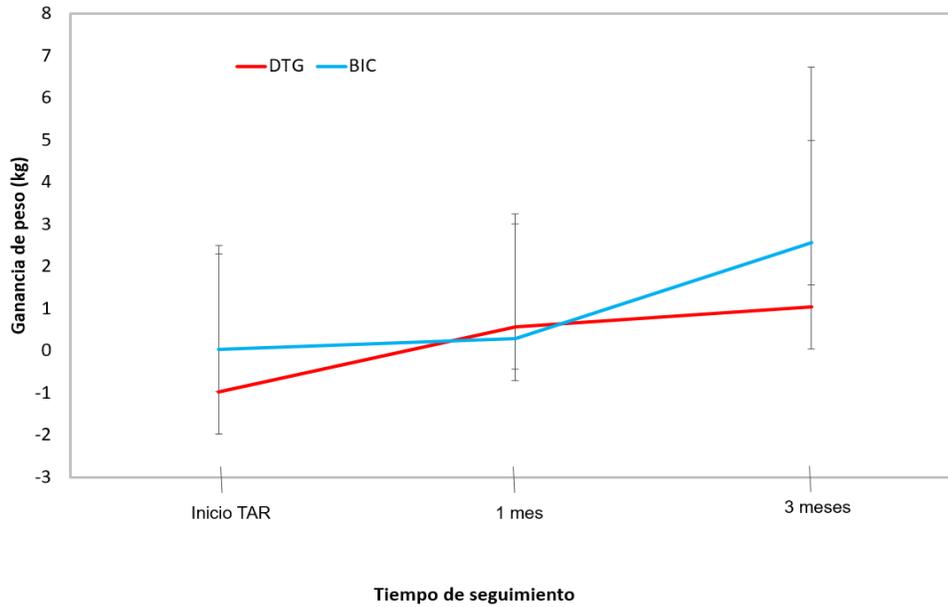


Figura 8. Cambios en el peso corporal en los pacientes que recibieron TAR con BIC y DTG. Las diferencias en las tendencias a los 3 meses de inicio de TAR, no mostraron alguna diferencia significativa con la prueba de *t* de Student ($p = 0.73$).

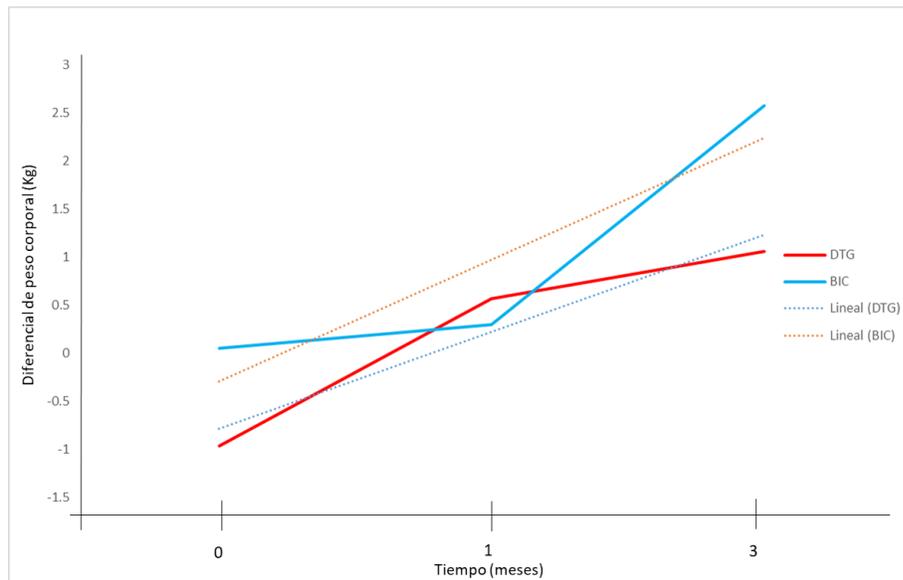


Figura 9 Tendencias en los cambios de peso corporal en los pacientes que recibieron TAR con BIC y DTG, durante los 3 meses de inicio de TAR.

14. DISCUSIÓN

En este trabajo se analizaron los cambios en el peso corporal en pacientes con diagnóstico confirmado de la infección por VIH y que iniciaron con una primera línea de tratamiento antirretroviral con inhibidores de la integrasa (INsTI) dolutegravir (DTG) o bictegravir (BIC). El TAR basado en los INsTI mencionados, es altamente efectivo al suprimir de manera sostenida la replicación del VIH, permitiendo la restitución inmune y limitando en gran medida la progresión a Sida (80). En principio, la infección por VIH se caracteriza por un estado catabólico, acompañado de una significativa pérdida de peso. Sin embargo, desde la introducción de los INsTI como primera línea de TAR, los pacientes tienden a recuperar un peso saludable e incluso llegan a desarrollar sobrepeso y obesidad a tasas equiparables a las observadas en la población general (81). Este restablecimiento del equilibrio en el peso corporal tras el inicio de un TAR efectivo, requiere de distinguir entre el aumento de peso excesivo y los trastornos específicos de reparto de la grasa corporal, como la lipodistrofia asociada al TAR. De hecho, diversos ensayos clínicos han documentado que los INsTI, están relacionados con el aumento de peso reportado entre los PVVIH (82).

Uno de los primeros estudios que investigó las diferencias en el aumento de peso con INSTI frente a otros antirretrovirales fue el estudio STARTMRK, donde el INSTI, raltegravir (RAL), se asoció con aumentos similares en el IMC en comparación con el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI), efavirenz (EFV), después de 156 semanas de TAR (83).

Múltiples estudios sugieren que el aumento de peso con DTG puede ser peor que con otros INSTI. A este respecto, nuestros resultados también demostraron esta tendencia.

Dos estudios observaron aumentos de peso de 3-4 kg entre los que tomaban DTG (110, 111), y un análisis post hoc de NEAT-002 mostró un aumento de peso significativo, aunque pequeño (<1 kg), después de cambiar de un IP / r a DTG (84). El riesgo más alto se observó entre los que cambiaron de DRV frente a otros IP.

Los datos más convincentes provienen de los ensayos aleatorios en Camerún (Nuevas estrategias de seguimiento y antirretrovirales en adultos infectados por el VIH en países de bajos ingresos; NAMSAL) y Sudáfrica (ADVANCE). El estudio NAMSAL aleatorizó a 613 PLWH sin tratamiento previo a recibir DTG / emtricitabina (FTC) / tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o EFV / FTC / TDF, y el estudio ADVANCE asignó al azar a 1.053 PVV sin tratamiento previo a EFV / FTC / TDF, DTG + FTC / TDF o DTG + FTC / tenofovir alafenamida (TAF). En ambos estudios, los participantes asignados al azar a DTG ganaron más peso que los que recibieron EFV (85). En el estudio ADVANCE, DTG + FTC / TAF se asoció de forma independiente con

un aumento $\geq 10\%$ en el peso corporal y la obesidad emergente del tratamiento.

En un estudio de no inferioridad de DTG / ABC / 3TC frente a BIC / FTC / TAF para PLWH que no habían recibido TAR, la mediana de las ganancias de peso después de 96 semanas fue de 2,4 kg y 3,6 kg, respectivamente (86). Y, en un estudio de no inferioridad de DTG + FTC / TAF frente a BIC / FTC / TAF para PLWH sin tratamiento previo, la mediana de los cambios en el peso corporal después de 96 semanas fue de 3,9 kg y 3,5 kg, respectivamente. Por último, en el análisis agrupado de Sax, et al, no hubo diferencias significativas entre el aumento de peso de los participantes en DTG frente a BIC (87).

Varios estudios anteriores investigaron regímenes RAL versus regímenes no INSTI. En ACTG 5226s, el subconjunto de estudio de A5227, los investigadores no encontraron diferencias en la grasa central o periférica (incluido el tejido adiposo visceral (VAT)) después de 96 semanas entre los 2 IP, ATV / ro DRV / r, frente a RAL. La relación de IVA a tejido adiposo total se mantuvo sin cambios a pesar de un aumento significativo en el IMC en los 3 grupos, lo que sugiere que la ganancia de grasa se generalizó y se distribuyó proporcionalmente en los compartimentos visceral y subcutáneo, incluso con RAL (88).

Ha habido varios estudios recientes que investigan INSTI más modernos. En Debroy, et al, un mayor aumento de la masa de grasa en el tronco y las piernas se asoció con el uso anual de INSTI, aunque los tamaños del efecto fueron pequeños (ambos $+ < 0,1\%$) en los modelos combinados de efectos mixtos por sexo. En modelos estratificados por sexo, el uso de INSTI por año sólo se asoció significativamente con aumentos en la masa grasa del tronco y las extremidades para los hombres (con un tamaño del efecto similar al de los modelos de sexo combinado) (89).

Dolutegravir inhibe la unión de la hormona estimulante de melanocitos α marcada radiactivamente al receptor de melanocortina 4 recombinante humano, que participa en la regulación de homeostasis energética y la ingesta de alimentos (90).

Otra posible explicación que se destacó en el estudio de salud Trio es que los INSTI pueden estar asociados con una exacerbación de trastornos neuropsiquiátricos y el uso posterior de medicamentos psiquiátricos que se sabe que aumentan el peso en la población general (91). En ese análisis de Trio, la presencia de trastornos neuropsiquiátricos fue el único factor asociado independientemente con un aumento de peso de $\geq 3\%$ durante 1 año de TAR supresor continuo en individuos con experiencia en el tratamiento.

Otra posible hipótesis es que el aumento de peso y las complicaciones metabólicas posteriores pueden deberse a una integridad intestinal alterada, posiblemente debido a cambios en el microbioma intestinal. De hecho, en A5260s, encontraron que los niveles previos al tratamiento de la proteína de unión a ácidos grasos

intestinales, un marcador de la integridad intestinal, eran un predictor independiente del aumento de peso y del tejido adiposo visceral para las PVVIH en TAR (92). Sin embargo, el efecto diferencial de INSTI sobre la disfunción intestinal sigue sin estar claro.

En los PVV un posible mecanismo asociado al aumento de peso es el fenómeno del retorno a la salud especialmente en aquellos con enfermedad avanzada; aunque el retorno a la salud no es un fenómeno completamente entendido, pero probablemente sea por el efecto de la disminución de la inflamación y el catabolismo acelerado. El tratamiento para VIH puede acelerar la aparición de infecciones oportunistas y gastrointestinales y esta alteración afecta negativamente el apetito y la absorción de nutrientes (93). Cómo sabemos la clase más nueva de antirretrovirales para las personas que viven con el VIH son los INSTI

Al comienzo de la epidemia de VIH, el aumento de peso entre las PVVS, especialmente entre las que tenían un índice de masa corporal (IMC) bajo, un recuento bajo de CD4 y un ARN del VIH alto, se asoció con una mejor supervivencia y recuperación inmunológica (94) y, por lo tanto, fue considerado un "retorno a la salud". En este contexto, nuestro estudio requiere de confirmar si existe esta asociación.

Sin embargo, la mediana del IMC y la prevalencia de la obesidad basal entre las PVV que inician el TARV han aumentado constantemente (95), y muchas personas aumentan de peso en exceso, lo que conduce a una obesidad postratamiento. El aumento de peso en este contexto aumenta el riesgo de comorbilidades asociadas como diabetes y enfermedades cardiovasculares (96).

Desde 2007, se han introducido cinco INSTI los cuales tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables, que contribuyen tanto a su eficacia como a su facilidad de uso, aprobados para la simplificación del TAR en pacientes con supresión virológica sin resistencia al INSTI, así como en personas con resistencia antirretroviral como parte de un régimen antirretroviral optimizado. Debido a su eficacia, seguridad y facilidad de uso, las pautas de tratamiento del VIH recomiendan los INSTI orales como componentes preferidos de la terapia antirretroviral para las personas que inician la terapia. (97).

Los factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo y la dislipidemia, así como la inflamación y la activación inmunitaria relacionadas con el VIH, son causas bien descritas de comorbilidades cardiometabólicas entre las PVVIH tratados con TAR. Sin embargo, la obesidad y el aumento de peso después del inicio del TAR se están convirtiendo en problemas cada vez más reconocidos en nuestro paradigma moderno de tratamiento del VIH (98).

Como sabemos la los PVVIH cuentan con una sobrepeso mayor gracias al TAR, sin embargo; se ha documentado una alta prevalencia de enfermedades metabólicas (dislipidemias, resistencia a la insulina, diabetes) y que podrían estar parcialmente relacionadas con el TAR.

15. CONCLUSIONES

En resumen, el uso de los INsTI para el control de la infección por VIH, tiende a asociarse con el aumento de peso. Este incremento en el peso corporal, parece ser más pronunciado en los pacientes tratados con dolutegravir (DTG). Aunque se ha sugerido que el aumento de la adiposidad y la adipogénesis *de novo* en la grasa visceral (VAT), la acumulación de VAT preferentemente en la región abdominal y / o dentro y alrededor de los órganos viscerales (como el hígado y el corazón) y / o en depósitos de grasa ectópica; como algunos de los mecanismos que subyacen en las bases de este aumento de peso; este fenómeno requiere mayor investigación. A este respecto, resulta imperativo considerar estos cambios específicos en la composición corporal.

Finalmente, si el aumento de peso después del inicio del TAR basado en INsTI, aumenta el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular, forma parte de las preguntas de investigación a abordar en futuros estudios.

16. REFERENCIAS.

1. Delgado R. Características virológicas del VIH [Virological characteristics of HIV]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(1):58-65. doi: 10.1016/j.eimc.2010.10.001.
2. Brew BJ, Garber JY. Neurologic sequelae of primary HIV infection. *Hand Clin Neurol*. 2018; 152:65-74. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00006-2.
3. ONUSIDA, 2018. UNAIDS. Fact Sheet—Latest Statistics on the Status of the AIDS Epidemic (2018). Disponible en: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (Acceso: 10/Junio/2021).
4. Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity*. 2007; 27(3):406-16. doi: 10.1016/j.immuni.2007.08.010.
5. ONUSIDA, 2020. UNAIDS. HOJA INFORMATIVA 2021. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
6. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15035. doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
7. <https://cdn.rcsb.org/pdb101/learn/resources/structural-biology-of-hiv/index.html#da>
8. <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/infographics/hiv-life-cycle>
9. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8(4):311-7. doi: 10.1097/COH.0b013e328361fa66.
10. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Nov 1;2(11): a006965. doi: 10.1101/cshperspect. a006965.
11. Waitt C, Low N, Van de Perre P, Lyons F, Loutfy M, Aebi-Popp K. Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV*. 2018 Sep;5(9): e531-e536. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30098-5.

12. Calabrese SK, Mayer KH. Providers should discuss U=U with all patients living with HIV. *Lancet HIV*. 2019 Apr;6(4): e211-e213. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30030-X.
13. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, Natarajan V, Lempicki RA, Adelsberger JW, Miller KD, Kovacs JA, Polis MA, Walker RE, Falloon J, Masur H, Gee D, Baseler M, Dimitrov DS, Fauci AS, Lane HC. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(26):15109-14. doi: 10.1073/pnas.96.26.15109.
14. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16(12):745-759. doi: 10.1038/s41569-019-0219-9.
15. Sattler FR, He J, Letendre S, Wilson C, Sanders C, Heaton R, Ellis R, Franklin D, Aldrovandi G, Marra CM, Clifford D, Morelli S, Grant I, McCutchan JA; CHARTER Group. Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68(3): 281-288. doi: 10.1097/QAI.0000000000000458.
16. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014; 384(9939):258-2571. doi: 10.1016/S0140-6736(14)601641.
17. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2019; 11(4):372-387. doi: 10.1007/s40506-019-00203-7.
18. Kumar S, Samaras K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:705. doi: 10.3389/fendo.2018.00705
19. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. México: Censida/Secretaría de Salud. Fecha de publicación 19 de junio de 2019. PRIMERA EDICIÓN. ISBN 970-721-012-5.
20. Rutherford GW, Anglemyer A. Initiating antiretroviral therapy in HIV-infected patients with >500 CD4 cells/ μ L provides more benefit than delaying treatment. *Evid Based Med*. 2016; 21(1):26. doi: 10.1136/ebmed-2015-110307.
21. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, Mills EJ, Meintjes G, Vitoria M, Doherty M, Shubber Z. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018; 32(1):17-23. doi: 10.1097/QAD.0000000000001671.

22. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD, INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
23. Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, McComsey GA, Palella FJ, Tassiopoulos K, Erlandson KM. Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(9): e471-e477. doi: 10.1093/cid/ciaa177.
24. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA, Currier JS. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(11): ofy201. doi: 10.1093/ofid/ofy201.
25. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Altoff KN, Gill J, Rabkin CS, Gange SJ, Horberg MA, Margolick J, Li J, Wong C, Willig A, Lima VD, Crane H, Thorne J, Silverberg M, Kirk G, Mathews WC, Sterling TR, Lake J, Koethe JR; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD). Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc.* 2020; 23(4): e25484. doi: 10.1002/jia2.25484.
26. Martínez-Sanz J, Blanco JR, Muriel A, Pérez-Elías MJ, Rubio-Martín R, Berenguer J, Peraire J, Bernal E, Martínez OJ, Serrano-Villar S, Moreno S; CoRIS. Weight changes after antiretroviral therapy initiation in CoRIS (Spain): a prospective multicentre cohort study. *J Int AIDS Soc.* 2021 May; 24(5):e25732. doi: 10.1002/jia2.25732.
27. Waters L, Assoumou L, Rusconi S, Domingo P, Gompels M, de Wit S, Raffi F, Stefan C, Rockstroh J, Katlama C, Behrens G, Gatell J, Pozniak A, Martinez E. Switch to dolutegravir (DTG) from aboosted protease inhibitor (PI/r) associated with significant weight gain over 48 weeks in NEAT-022, a randomised 96-week trial [abstract P102]. In: HIV Glasgow, Glasgow, UK, 28–31 October 2018.
28. Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S, Peeters M, Calmy A, Delaporte E. NAMSAL ANRS 12313 Study Group. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med.* 2019; 381(9): 816-826. doi: 10.1056/NEJMoa1904340.
29. Venter WDF, 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, Arulappan N, Hill A. 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. *Lancet HIV*. 2020;7(10): e666-e676. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30241-1.

30. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Ester S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink HJ, Post FA, Waters L, Koethe JR. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6):1379-1389. doi: 10.1093/cid/ciz999.

31. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, Hagins D, Ramgopal MN, Antinori A, Wei X, Acosta R, Collins SE, Brainard D, Martin H. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019; 6(6): e355-e363. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30077-3.

32. Shah S, Hindley L, Hill A. Are New Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain? *Drugs*. 2021; 81(3):299-315. doi: 10.1007/s40265-020-01457-y.

33. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020 Apr; 17(2):138-150. doi: 10.1007/s11904-020-00483-5.

34. Lake JE, Trevillyan J. Impact of Integrase inhibitors and tenofovir alafenamide on weight gain in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021 May 1;16(3):148-151. doi: 10.1097/COH.0000000000000680. PMID: 33797433.

35. Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, Rose C, Morichon R, Atlan M, Le Grand R, Desjardins D, Katlama C, Fève B, Lambotte O, Capeau J, Béréziat V, Lagathu C. The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir Exert Proadipogenic and Profibrotic Effects and Induce Insulin Resistance in Human/Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10): e549-e560. doi: 10.1093/cid/ciaa259.

36. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet*. 2009; 10(7):431-42. doi: 10.1038/nrg2594.

37. OMS, 2021. Obesidad y sobrepeso. Publicado el 9 de junio de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

38. Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. *RevMed Inst*

Mex Seguro Soc. 2015; 53(2):240-9.

39. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020. Disponible en: <https://www.insp.mx/produccion-editorial/novedades-editoriales/ensanut-2018-nacionales>
40. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions- but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017; 107(4):833-839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104.
41. Béténé A, Dooko C, De Wit S, Neuhaus J, Palfreeman A, Pepe R, Pankow JS, Neaton JD; INSIGHTSMART; ESPRIT Study Groups. Interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, and the development of type 2 diabetes among HIV-positive patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67(5):538-46. doi: 10.1097/QAI.0000000000000354.
42. Worm SW, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, Monforte Ad, Pradier C, Thiebaut R, Law M, Rickenbach M, De Wit S, Lundgren JD, Friis-Møller N. Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals: data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A: D) study. *Diabetes Care*. 2009; 32(3):474-80. doi: 10.2337/dc08-1394.
43. Rao SG, Galaviz KI, Gay HC, Wei J, Armstrong WS, Del Rio C, Narayan KMV, Ali MK. Factors Associated With Excess Myocardial Infarction Risk in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 81(2):224-230. doi: 10.1097/QAI.0000000000001996.
44. Chen S, Jain M, Jhangiani S, Akdemir ZC, Campeau PM, Klein RF, Nielson C, Dai H, Muzny DM, Boerwinkle E, Gibbs RA, Orwoll ES, Lupski JR, Posey JE, Lee B. Genetic Burden Contributing to Extremely Low or High Bone Mineral Density in a Senior Male Population From the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *JBMR Plus*. 2020; 4(3): e10335. doi: 10.1002/jbm4.10335.
45. OpenEpi. Disponible en: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>
46. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad*. 2019; 5(1):41-43.
47. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43(4): 773-785. doi: 10.1007/s00261-018-1475-6.
48. OSSE An Online Sample Size Estimator. 2006. Disponible en: <http://osse.bii.a-star.edu.sg/index.php>

49. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire(IPAQ) - Short Form. 2004.
50. Dang AK, Nguyen LH, Nguyen AQ, Tran BX, Tran TT, Latkin CA, Zhang MWB, Ho RCM. Physical activity among HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy in Hanoi and Nam Dinh, Vietnam: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018; 8(5): e020688. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020688.
51. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(6):836-42. doi: 10.1086/500398.
52. Colecraft E. HIV/AIDS: nutritional implications and impact on human development. *Proc Nutr Soc*. 2008; 67(1):109-13. doi: 10.1017/S0029665108006095.
53. Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, McComsey GA, Palella FJ, Tassiopoulos K, Erlandson KM. Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9): e471-e477. doi: 10.1093/cid/ciaa177. PMID: 32099991; PMCID: PMC7713693.
54. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381:803–15.
55. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis* 2019.
56. Debroy P, Sim M, Erlandson KM, et al. Progressive increases in fat mass occur in adults living with HIV on antiretroviral therapy, but patterns differ by sex and anatomic depot. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74:1028–34
57. Nookaew I, Svensson PA, Jacobson P, et al. Adipose tissue resting energy expenditure and expression of genes involved in mitochondrial function are higher in women than in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98
58. Adler ES, Hollis JH, Clarke IJ, Grattan DR, Oldfield BJ. Neurochemical characterization and sexual dimorphism of projections from the brain to abdominal and subcutaneous white adipose tissue in the rat. *J Neurosci* 2012; 32:15913–21.
59. European Medicines Agency. European Medicines Agency Assessment Report of Dolutegravir (Tivicay) Available at: www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tivicay-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed 9 December 2019.

60. Burns JE, Stirrup OT, Dunn D, et al. No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV. *AIDS* 2020; 34:109–14. Kumar S, Samaras K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:705. doi: 10.3389/fendo.2018.00705
61. SSA, 2020a. Proceso de Prevención de Infecciones para las personas con Covid-19 (enfermedad por SARS-CoV-2), contactos y personal de la salud. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Proceso_De_Prevencio%CC%81n_COVID-19.pdf
62. Eckard AR, McComsey GA. Weight gain and integrase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Feb;33(1):10-19. doi: 10.1097/QCO.0000000000000616. PMID: 31789693; PMCID: PMC7433018.
63. Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, Avedissian SN, Fletcher CV. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2020 Nov;80(16):1649-1676. doi: 10.1007/s40265-020-01379-9. PMID: 32860583; PMCID: PMC7572875.
64. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020 Apr;17(2):138-150. doi: 10.1007/s11904-020-00483-5. PMID: 32072466; PMCID: PMC7719267.
65. Achhra AC, Sabin C, Ryom L, Hatleberg C, Antonella d'Aminio M, de Wit S Et al. Body Mass Index and the Risk of Serious Non-AIDS Events and All-Cause Mortality in Treated HIV-Positive Individuals: D: A: D Cohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78(5):579–88.
66. Bares SH, Smeaton LM, Xu A, Godfrey C, McComsey GA. HIV-Infected Women Gain More Weight than HIV-Infected Men Following the Initiation of Antiretroviral Therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(9):1162–9. doi:10.1089/jwh.2017.6717.
67. Fourman LT, Kileel EM, Hubbard J, Holmes T, Anderson EJ, Looby SE et al. Comparison of visceral fat measurement by dual-energy X-ray absorptiometry to computed tomography in HIV and non-HIV. *Nutr Diabetes*. 2019;9(1):6. doi:10.1038/s41387-019-0073-1.
68. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, Brown TT, Moser C, Sugar CA et al. Changes in Waist Circumference in HIV-Infected Individuals Initiating a Raltegravir or Protease Inhibitor Regimen: Effects of Sex and Race. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11).
69. NOM-039-SSA2-2014, NORMA Oficial Mexicana, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual. Disponible en:

http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5485035

70. Ley General de Salud, promulgada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última Reforma publicada en el DOF el 12 de julio de 2018.
71. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Última actualización en 2013, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
72. NOM-039-SSA2-2014, NORMA Oficial Mexicana, para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5485035
73. PROY-NOM-004-SSA3-2009, DEL EXPEDIENTE CLINICO, Publicado en el DOF el 20 de Julio de 2010. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4168/Salud1/Salud1.htm>
74. NORMA Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
75. Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.
76. GPC, 2017 para la Prevención, diagnóstico y tratamiento de la exposición laboral al VIH en trabajadores de la salud. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, 16/03/2017.
77. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
78. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, Natarajan V, Lempicki RA, Adelsberger JW, Miller KD, Kovacs JA, Polis MA, Walker RE, Falloon J, Masur H, Gee D, Baseler M, Dimitrov DS, Fauci AS, Lane HC. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(26):15109-14. doi: 10.1073/pnas.96.26.15109.
79. Kumar S, Samaras K. The impact of weight gain during HIV treatment on risk of pre-diabetes, diabetes mellitus, cardiovascular disease, and mortality. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:705.
80. McCormick CL, Francis AM, Iliffe K, et al. Increasing obesity in treated female HIV patients from sub-Saharan Africa: potential causes and possible targets for intervention. *Front Immunol* 2014; 5:507.
81. Bares SH, Smeaton LM, Xu A, Godfrey C, McComsey GA. HIV-infected women gain more weight than HIV-infected men following the initiation of antiretroviral therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27:1162–9.

82. Bhagwat P, Ofotokun I, McComsey GA, et al. Changes in waist circumference in HIV-infected individuals initiating a raltegravir or protease inhibitor regimen: effects of sex and race. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy201.
83. Waters L, Assoumou L, Rusconi S, et al. *Switch to dolutegravir (DTG) from a boosted protease inhibitor (PI/r) associated with significant weight gain over 48 weeks in NEAT-022, a randomised 96-week trial* [abstract P102]. In: HIV Glasgow, Glasgow, UK, 28–31 October 2018.
84. Norwood J, Turner M, 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; 76:527–31.
85. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect? *AIDS* 2017; 31:1499–500.
86. Hernandez D, Kalichman S, Cherry C, Kalichman M, Washington C, Grebler T. Dietary intake and overweight and obesity among persons living with HIV in Atlanta, Georgia. *AIDS Care* 2017; 29:767–71.
87. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. CISAI Study Group Weight gain: a possible side effect of all antiretrovirals. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx239
88. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381:803–15.
89. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. 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. *Lancet* 2017; 390:2063–72.
90. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, 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. *Lancet* 2017; 390:2073–82.
91. Jacobson K, Ogbuagu O. Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naive human immunodeficiency virus-infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor-based regimens in a real-world clinical setting: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13016
92. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J*

Virus Erad 2019; 5:41–3.

93. Hare CB, Coll J, Ruane P, et al. *The phas3 DISCOVER study: daily F/TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis [abstract 104LB]. In: et al., Seattle, WA, 4–7 March 2019*
94. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381(9):803–15
95. Wood BR. Do Integrase Inhibitors Cause Weight Gain? *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 17;70(7):1275-1277. doi: 10.1093/cid/ciz410. PMID: 31100105.
96. Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, Avedissian SN, Fletcher CV. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs.* 2020 Nov;80(16):1649-1676. doi: 10.1007/s40265-020-01379-9. PMID: 32860583; PMCID: PMC7572875.
97. Ruderman SA, Crane HM, Nance RM, Whitney BM, Harding BN, Mayer KH, Moore RD, Eron JJ, Geng E, Mathews WC, Rodriguez B, Willig AL, Burkholder GA, Lindström S, Wood BR, Collier AC, Vannappagari V, Henegar C, Van Wyk J, Curtis L, Saag MS, Kitahata MM, Delaney JAC. Brief Report: Weight Gain Following ART Initiation in ART-Naïve People Living With HIV in the Current Treatment Era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021 Mar 1;86(3):339-343. doi: 10.1097/QAI.0000000000002556. PMID: 33148997; PMCID: PMC7878311.
98. Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, Fellahi S, Bastard JP, Vigouroux C, Boccara F, Capeau J. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Sep;18(9):829-840. doi: 10.1080/14740338.2019.1644317. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31304808.

17. ANEXOS

Instrumentos y encuestas a utilizar para la tesis y el protocolo



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIALUNIDAD DE EDUCACIÓN,
INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN
SALUD

**Carta de consentimiento informado para participación
en protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:

Contribución de los polimorfismos rs4731426 (LEP), Gln223Arg (LEPR), rs9939609 (FTO), rs2241766 ADIPOQ en el incremento de peso de los pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores e integrasa"

Patrocinador externo (si aplica):

NINGUNO

Lugar y fecha:

Número de registro institucional:

PENDIENTE

Justificación y objetivo del estudio:

Le estamos invitando a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en: la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional s. XXI., el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional s. XXI., el Hospital General de Zona 48 "San Pedro Xalpa", el Hospital General Regional 72 "Tlalnepantla", la Facultad de Medicina de la UNAM y el Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).

Usted ha sido invitado a este estudio, ya que ha sido diagnosticado con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y se encuentra bajo tratamiento antirretroviral para controlar la infección. Consideramos que Usted es un buen candidato (a) para participar en el presente estudio ya que su tratamiento antirretroviral indicado es Triumeq® o Bictarvy®. Este proyecto de investigación tiene como objetivo identificar factores genéticos que se asocian con el incremento de peso después de iniciar el tratamiento con estos medicamentos.

Si bien Triumeq® o Bictarvy® son fármacos antirretrovirales que le van a ayudar a suprimir la cantidad de virus presente en su sangre y que han mostrado ser bien tolerados; entre los efectos secundarios que pueden producir está el aumento de peso, el cual puede presentarse entre 12-30% de los pacientes, dependiendo ciertos factores como edad, género, dieta, ejercicio, estilo de vida y algo que llamaremos "variabilidad genética" de cada individuo. En la actualidad, no se conoce mucho sobre el panorama de los efectos secundarios de Triumeq® o Bictarvy® en la población mexicana. Sin embargo, desde hace algún tiempo se ha estado reportando que el tratamiento con estos fármacos genera aumento de peso, lo cual puede predisponer al desarrollo de Diabetes mellitus tipo II y enfermedades cardiovasculares. Es por ello que nos interesa conocer la variabilidad genética que puede asociarse al aumento de peso en los pacientes con infección por VIH y que reciben Triumeq® o Bictarvy®, con la finalidad de complementarla información para la detección oportuna de este efecto secundario. Los estudios que nos permiten lograr este propósito son conocidos como "Genotipificación de polimorfismos", los cuales nos permitirán conocer a profundidad por qué hay pacientes que aumentan de peso después de iniciar su tratamiento con Triumeq® o Bictarvy®. **Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea dar su consentimiento de participación en la investigación.**

Procedimientos:

En el caso de que usted acepte participar, en este Protocolo, se le tomarán datos clínicos de su padecimiento actual de infección VIH, a partir del expediente clínico y de laboratorio, empleando un cuestionario que será llenado por el médico tratante, quien además le tomará en el consultorio de su Hospital, una muestra única, de 4 mL de sangre venosa (que equivale a 1 cucharada de sangre) en uno de sus brazos. **Es importante mencionarle que no haremos más de un piquete en el brazo.** Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en la toma de la muestra de sangre. Esta muestra de sangre será usada para realizar el estudio de biología molecular conocido como "Genotipificación de polimorfismos", el cual nos permitirá conocer a profundidad por qué hay pacientes que aumentan de peso después de iniciar su tratamiento con Triumeq® o Bictarvy®. Su muestra será cuidadosamente resguardada en la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, del CMNs XXI, por 2 años a partir del momento de la toma. La muestra de sangre será usada para este estudio y al término del mismo, la muestra de sangre y su contenido, será destruido. Asimismo, y si usted lo autoriza, la muestra sobrante también puede ser destinada a otros estudios futuros (Pruebas diagnósticas o serológicas).

Posibles riesgos y molestias:

Su participación no implica riesgos. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son **mínimas**. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia en el brazo, es posible que se le pueda formar un moretón. No obstante, la muestra de sangre para nuestro estudio será tomada **por personal capacitado** para ello y solo por motivos relacionados con su enfermedad. Cabe mencionar que, nosotros estamos en coordinación con el personal médico y la Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, para tomar la muestra.

Posibles beneficios que recibirá al participaren el estudio:

Usted no recibirá un beneficio directo de manera económica. Este estudio se ofrece al paciente derechohabiente IMSS con VIH que toma Triumeq® o Bictarvy®, con la finalidad de conocer mejor sus efectos y contribuir al área de conocimiento. Los resultados serán ingresados a una base de datos. Estos estudios serán realizados con fines meramente académicos y de investigación, con lo que se contribuirá con el conocimiento acerca de la infección por VIH, sin ningún lucro por ello.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Los **médicos internistas e Infectólogos tratantes**, que lo estén atendiendo a usted y dando seguimiento clínico a su enfermedad, podrán conocer el resultado de su estudio, además de que ellos **serán quienes decidirán los ajustes en el manejo de su tratamiento**, que consideren pertinentes y que comentarán en su momento, con usted. Los resultados de este estudio, se entregarán alrededor de 8 meses después de la toma de sangre venosa. Los médicos tratantes son los únicos capacitados y con la autoridad para entregarle a usted sus resultados y decidir las conductas médicas a seguir en relación a las alternativas del tratamiento.

Participación o retiro:

Le reiteramos que **su participación en esta investigación es completamente voluntaria**. Si usted decide no participar, esto no afectará la atención que recibe del Instituto, lo único que debe hacer es notificarnos para proceder a la destrucción de su muestra sanguínea.

Privacidad y confidencialidad:

En el momento que usted acepte participar en este estudio se le asignará un número de folio con el cual todos los datos y la información que lo identifique, serán resguardados por el investigador responsable. **Ninguna persona ajena al proyecto, podrá acceder a ellos**. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual estará protegida y oculta. **Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos**, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por **2 años** tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Dra. Ericka Nelly Pompa Mera, erickanelly@yahoo.com.mx Tel. 55 56276900 ext. 22407

Colaboradores:

Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil, correo: suria_loza@yahoo.com Tel. 55 56276900 ext. 21547

Dra. Mireya Núñez Armendáriz, correo: mire_invierno@hotmail.com Tel 55 56276900 ext.21547

Dr. Edgar Pérez Barragán, correo: edgar.pbarragan@gmail.com Tel. 55 2629 2190

Dra. Yancy Linares Velázquez, correo: yancy.linares@imss.gob.mx Tel. 55 32 71 27 88

Dr. Iván Martínez Ascencio, correo: cima.dr@gmail.com Tel. 55 32 71 27 88

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx y comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Nombre, dirección, relación y
firma

Nombre, dirección, relación y
firma

Testigo 1

Testigo 2

Clave: 2810-009-013



INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

“Contribución de los polimorfismos rs4731426 (LEP), Gln223Arg (LEPR), rs9939609 (FTO) y rs2241766(ADIPOQ) en el incremento de peso de los pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa”

Fecha: _____

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Iniciales: _____ NSS: _____

Fecha y lugar de nacimiento: _____

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Años cumplidos: _____

Sexo: Hombre Mujer Trans

Estado Civil: _____

Escolaridad: _____ Ocupación actual: _____

Fecha de diagnóstico de la infección por VIH: _____

ANTROPOMETRÍA BASAL (antes del inicio del TAR)	Peso corporal (kg)	
	Talla o estatura (m)	
	IMC kg/cm ²	
Fecha: _____		
ANTROPOMETRÍA (a los 12 meses de TAR)	Peso corporal (kg)	
	Talla o estatura (m)	
	IMC kg/cm ²	
Fecha: _____		

Incremento neto en el peso (+Kg): _____

COMORBILIDADES

Diabetes mellitus	_____	Sobrepeso	_____
Hipertensión	_____	Obesidad	_____
Enfermedad cardiovascular	_____	Hipertiroidismo	_____
Cáncer	_____	Hipotiroidismo	_____
Ovario poliquístico	_____	ITS	_____
Síndrome metabólico	_____	Tabaquismo	_____
Hepatitis A, B o C	_____		

LABORATORIO BASAL

Parámetros de Laboratorio	VALOR
GLUCOSA mg/dl	
TRIGLICÉRIDOS mg/dL	
COLESTEROL TOTAL mg/dL	
VLDL mg/dL	
LDL mg/dL	
HDL mg/dL	
Leptina sérica	
LDH [UI/L]	
AST [UI/L]	
ALT [UI/L]	

BH	VALOR
Hemoglobina g/L	
Plaquetas	
Monocitos %	
Neutrófilos %	
Eosinófilos %	
Basófilos %	
Linfocitos %	
Hematocrito	
VCM	
HCM	
CHCM	

Inmunología y Biología molecular	VALOR
LINFOCITOS T CD4+ [cel/ μ L]	
LINFOCITOS T CD8+ [cel/ μ L]	
Carga viral basal	

LABORATORIO (12 meses después del inicio del tratamiento)

Parámetros de Laboratorio	VALOR
GLUCOSA mg/dL	
TRIGLICÉRIDOS mg/dL	
COLESTEROL TOTAL mg/dL	
VLDL mg/dL	
LDL mg/dL	
HDL mg/dL	
Leptina sérica	
LDH [U/L]	
AST [U/L]	
ALT [U/L]	

BH	VALOR
Hemoglobina g/L	
Plaquetas	
Monocitos %	
Neutrófilos %	
Eosinófilos %	
Basófilos %	
Linfocitos %	
Hematocrito	
VCM	
HCM	
CHCM	

Inmunología y Biología molecular	VALOR
LINFOCITOS T CD4+ [cel/ μ L]	
LINFOCITOS T CD8+ [cel/ μ L]	
Carga viral	
Fecha:	

Historia farmacológica de TAR:

Fecha:	Nombre del esquema de TAR

TAR actual: Bictarvy® Triumeq® Fecha de inicio: _____

CRONOGRAMA

“Cambios en el peso corporal en pacientes con infección por VIH, tratados con inhibidores de integrasa”

ACTIVIDAD	2021			
	MESES			
	1	2	3	4
Elaboración del Protocolo				
Registro del Protocolo				
Selección de los pacientes				
Reclutamiento y entrevistas a los pacientes				
Elaboración de bases de datos clínicos de los pacientes				
Análisis estadístico				
Elaboración de la Tesis				