



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**INCIDENCIA DE SINDROME METABÓLICO ASOCIADO A  
USO DE BICTEGRAVIR/EMTRICITABINA/TENOFOVIR  
ALAFENAMINA EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIRUS  
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

**INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. NATALIA ALMAZÁN ESTRADA**

TUTOR DE TESIS:

**DR. TIBURCIO MARGARITO SANTOS GONZÁLEZ**



**DR. EDUARDO LICEAGA**

Ciudad Universitaria, CD. MX 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.

## **INDICE**

<b>ABREVIATURAS</b> .....	3
<b>RESUMEN.</b> ....	4
<b>MARCO TEORICO</b> .....	5
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	7
<b>JUSTIFICACIÓN.</b> .....	8
<b>HIPÓTESIS</b> .....	8
<b>OBJETIVOS</b> .....	9
<b>METODOLOGÍA</b> .....	9
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	9
POBLACIÓN .....	10
TAMAÑO DE MUESTRA .....	10
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	11
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS .....	11
PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO .....	14
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	15
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	16
<b>RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS</b> .....	17
<b>RECURSOS DISPONIBLES</b> .....	17
<b>RECURSOS NECESARIO</b> .....	17
<b>RESULTADOS</b> .....	18
<b>DISCUSION</b> .....	20
<b>CONCLUSIONES</b> .....	22
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	24
<b>ANEXOS</b> .....	27

## **Abreviaturas**

**ALAD** Asociación Latinoamericana de Diabetes

**ATP III** Panel III de Tratamiento de Adultos

**BIC** Bictegravir

**DM2** Diabetes Mellitus tipo 2

**ERC** Enfermedad renal crónica

**FID** Federación Internacional de Diabetes

**FTC** Emtricitabina

**HAS** Hipertensión arterial sistémica

**HDL-C** Colesterol de alta densidad

**IMC** Índice de Masa Corporal

**ITRNN** Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos

**INSTI** Inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa

**IP** Inhibidores de la proteasa

**NCEP/ATPIII** Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol

**PVVIH** Persona que vive con Virus de inmunodeficiencia humana

**TAF** Tenofovir alafenamida

**TG** Triglicéridos

**SMet** Síndrome Metabólico

**VIH** Virus de inmunodeficiencia humana

## Resumen.

### INCIDENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADO A USO DE BICTEGRAVIR/EMTRICITABINA/TENOFOVIR EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

**Antecedentes:** El Síndrome Metabólico es una enfermedad definida por la presencia de obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, presión arterial elevada o resistencia a la insulina con glucosa en ayuno alterada. El uso de Bictegravir/ Emtricitabina y Tenofovir alafenamida se ha asociado en diversos estudios a un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus o resistencia a la insulina, al aumento de peso y obesidad central los cuales son componentes principales de síndrome metabólico.

**Objetivo:** Determinar la incidencia de Síndrome Metabólico en los pacientes tratado a base de Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir alafenamida

**Justificación:** Debido a la cantidad de personas que se encuentran en manejo antiretroviral y que el pilar actual de del tratamiento son los inhibidores de integrasa es trascendental evaluar la incidencia de Síndrome metabólico asociado al uso de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida para determinar si este tratamiento condiciona esta enfermedad y realizar intervenciones para prevenir complicaciones

**Material y métodos:** estudio de retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, revisión de 51 expedientes de pacientes de la Clínica de VIH, se recabaran características clínicas y bioquímicas previo a inicio de tratamiento con Inhibidor de Integrasa y después de 52 semanas de tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizará la prueba de Chi Cuadrada.

**Resultado:** Se realizó la revisión de 59 expedientes, con una media de edad de 47 años y del total de la población 49 pacientes (83%) eran de sexo masculino, Se determinó que los pacientes bajo tratamiento a base de BIC/FTC/TAF por al menos 52 semanas presentan una mayor prevalencia de hipertensión (11.9 vs 25.4%  $p=0.008$ ), Así como un aumento de peso de aproximadamente 3 kg (IC95% [69.3±10.24] vs [72.74±12.42]  $p=0.001$ ), de igual manera presentan aumento en el índice de masa corporal (IC95% [25.12±3.83] vs [26.35±4.23]  $p=0.001$ ). En cuanto al resto de parámetros no se determinó aumento en los niveles séricos de glucosa, niveles séricos de colesterol HDL y triglicéridos.

**Conclusiones:** Los pacientes presentan un aumento de peso e índice de masa corporal posterior al inicio del tratamiento antiretroviral y una mayor prevalencia de hipertensión arterial posterior a 52 semanas de inicio de Bictegravir/ Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida.

**Palabras clave:** síndrome metabólico, VIH, Incidencia, Bictegravir

## 1. MARCO TEORICO

El Síndrome Metabólico es una enfermedad protrombótica progresiva, proinflamatoria que se manifiesta a lo largo de un amplio espectro de enfermedades. Se define actualmente por la presencia de 3 de 5 de los siguientes criterios: obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 94 en [hombres] u 88 en [mujeres]), dislipidemia aterogénica: triglicéridos séricos (TG) mayores de 150 mg / dL o lipoproteínas de alta densidad séricas menores de 40 mg / dl (hombres) o menos de 50 mg / dL (mujeres), presión arterial elevada (> 130/85 mm Hg) o resistencia a la insulina con glucosa en ayuno alterada (o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia).<sup>1</sup> La ALAD recomienda utilizar en la práctica clínica la definición previa, sin embargo, para estudios epidemiológicos es recomendable identificar también el Síndrome Metabólico con el criterio de ATPIII con el fin de poder comparar los resultados.<sup>2</sup>

El síndrome metabólico se asocia con hipertensión, apnea obstructiva del sueño, enfermedad del hígado graso, gota y síndrome de ovario poliquístico. Aumenta dos veces el riesgo de enfermedad cardiovascular y, en pacientes sin diabetes, aumenta cinco veces el riesgo de diabetes tipo 2.<sup>3</sup> De igual manera un metaanálisis de seis estudios informó que el síndrome metabólico está estrechamente relacionado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres (riesgo relativo: 1.89, IC 95% 1.34–2.67)<sup>4</sup>. En la Tabla 1 se resumen los criterios de Síndrome Metabólico de acuerdo a cada sociedad.

En México en el año 2004, Aguilar-Salinas informó una prevalencia ajustada por edad de SMet de 13.6 % con el criterio de la Organización Mundial de la Salud y de 26.6 % con el criterio NCEP-ATPIII en personas de 20 a 69 años de edad.<sup>5</sup> Sin embargo en 2014 se realizó un estudio transversal en Coahuila para determinar frecuencia, se concluyó que la frecuencia del SMet fue del 52,3 % (56 % mujeres y 46,4 % hombres). Mientras que la frecuencia del SMet fue de 50 % en DM2, 42% en HTA, 80 % DM2 + HTA y 28,2 % sin DM o HTA. La frecuencia del tabaquismo fue del 27,8 % y fue un factor de riesgo importante para la totalidad de pacientes con SMet.<sup>6</sup>

### 1.1 Infección por Virus de inmunodeficiencia Humana y Síndrome metabólico.

En México desde 1983 cuando se notificó el primer caso de VIH hasta el primer trimestre de 2022 se ha reportado 336,515 casos de PVVIH, actualmente 208 697 personas viven con VIH y se han notificado 3,636 personas de reciente diagnóstico en 2022<sup>7</sup>. Según los datos aportados por el INEGI hasta mayo de 2021 se registraron 113 788 personas en tratamiento antirretroviral en la plataforma del Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Anti Retro Virales de la Secretaría de Salud<sup>8</sup>.

Al momento en esta población se ha reportado una mayor prevalencia e incidencia de síndrome metabólico, Camps-Vilaró y colaboradores reportaron en Madrid que las PVVIH presentan una concentración de triglicéridos, una prevalencia de síndrome metabólico y diabetes más elevadas comparadas con la población en general<sup>9</sup>. La mayoría de los estudios epidemiológicos son realizados en el continente Europeo, al momento en México no se ha realizado un estudio para determinar la prevalencia del síndrome metabólico en esta población; en Latinoamérica el estudio más grande fue realizado en Colombia en 2008, en el cual Guevara, informo una prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATPIII de 15,4% en PVVIH con tratamiento antiretroviral<sup>10</sup>.

### 1.2 Inhibidores de integrasa y alteraciones metabólicas

La introducción de la terapia antirretroviral ha revolucionado la atención del VIH. Las PVVIH tratadas con TARV sobreviven más tiempo con una esperanza de vida que se acerca a la de la población general. A pesar de las mejoras en los resultados virológicos, el TARV se ha asociado con numerosas alteraciones metabólicas, incluidos trastornos de la distribución y/o el volumen del tejido adiposo, dislipidemia, hiperglucemia y resistencia a la insulina multiorgánica<sup>11</sup>.

Los inhibidores de integrasa, se han asociado con el aumento de peso en PVVIH tanto en entornos que no han recibido TARV como en los que han pasado por TARV previo<sup>12-15</sup>. En cuanto a las Américas, las PVVIH aumentan de peso considerablemente después del inicio del TARV, sin embargo a pesar de las diferencias ambientales y culturales, en América Latina, y los latinos y no latinos en los Estados Unidos comparten trayectorias de IMC similares y altas probabilidades

de tener sobrepeso y obesidad con el tiempo<sup>16</sup>. El uso de INSTI se asoció con un mayor riesgo de diabetes mellitus o hiperglucemia de nueva aparición en los seis meses posteriores al inicio<sup>11</sup>, en cuanto a Bictegravir se reportó el caso de 3 pacientes que desarrollaron hiperglucemia y cetoacidosis a los pocos meses de haber cambiado o iniciado este esquema de tratamiento<sup>17</sup>.

De igual manera los INSTI se asociaron con una mayor incidencia de hipertensión que los ITRNN, pero las tasas fueron similares a las de los IP en general, en participantes sin tratamiento previo y con tratamiento previo dentro del estudio RESPOND<sup>18</sup>.

Asociado a dislipidemia en pacientes naive a los cuales se les inicio tratamiento a base de INSTI se evidencio que Raltegravir, Dolutegravir y Bictegravir producen un ligero aumento de los lípidos. En los ensayos de cambio, el cambio de régimen basado en un IP potenciado o efavirenz a Raltegravir, Dolutegravir y Bictegravir se asocia con disminuciones clínicamente significativas en los lípidos, por lo anterior se considera que Bictegravir tienen perfiles de lípidos superiores en comparación con IP potenciado, efavirenz, en estudios realizados en participantes sin tratamiento previo<sup>19</sup>.

A pesar de que el uso de INSTI predispone a un aumento en los componentes del síndrome metabólico de manera individual, en el estudio REPRIEVE de los 1848 participantes del estudio que se encontraban en un régimen basado en INSTI, este tratamiento no se asoció a mayores probabilidades de síndrome metabólico<sup>20</sup>.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los tratamientos antiretroviral basados en Inhibidores de integrasa se asocian a alteraciones metabólicas, esto fue reportado en los ensayos clínicos, los cuales forman parte de los criterios de síndrome metabólico. Por lo que nos realizamos la siguiente pregunta ¿Cuál es la incidencia de síndrome metabólico en personas que viven con VIH que se encuentran en tratamiento a base de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida?



### **3. JUSTIFICACIÓN.**

El síndrome metabólico es una entidad que se asocia con múltiples factores que condicionan aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedades crónicas como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, las cuales son un problema de salud y son causa de muerte en los países desarrollados y en la mayor parte de los países de vías de desarrollo, como México.

La infección por Virus de Inmunodeficiencia humana es un estado proinflamatorio, y la introducción de la terapia antirretroviral ha aumentado la esperanza de vida, que se acerca a la de la población general, debido a esto esta población presenta un mayor riesgo de presentar enfermedades crónicas la cuales ya se reportan en estudios previos y estas condicionan disminución en calidad de vida.

Debido a la cantidad de personas que se encuentran en manejo antirretroviral y que el pilar actual de del tratamiento son los inhibidores de integrasa es trascendental evaluar la incidencia de Síndrome metabólico asociado al uso de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida para determinar si este tratamiento condiciona esta enfermedad y realizar intervenciones para prevenir complicaciones, con esto se lograra mejoría en la atención del paciente, así como prevenir complicaciones logrando mejorar la calidad de vida de esta población que es vulnerable.

### **4. HIPÓTESIS**

Los pacientes que viven con VIH y se encuentran en tratamiento a base de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida presentarán mayor incidencia de síndrome metabólico comparada a estudios previos

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 General.**

- Determinar la incidencia de Síndrome Metabólico en los pacientes bajo tratamiento con Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir alafenamida posterior a 52 o más semanas.

### **5.2 Específicos.**

- Cuantificar el aumento de peso asociado al uso de Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir alafenamida posterior a 52 o más semanas de inicio del tratamiento
- Establecer la incidencia de resistencia a la insulina o diabetes mellitus en pacientes con tratamiento a base de al uso de Bictegravir/Emtricitabina y Tenofovir alafenamida posterior a 52 o más semanas de inicio del tratamiento
- Determinar la incidencia de dislipidemia aterogénica en pacientes tratados con Bictegravir/Emtricitabina y Tenofovir alafenamida posterior a 52 o más semanas de inicio del tratamiento

## **6. Metodología**

### **6.1 Tipo y diseño del estudio**

Se trata de un estudio de retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo que se realizará en el periodo de Enero a Agosto de 2022 en la Clínica de VIH del servicio de Infectología del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga de la Secretaria de Salud ubicado en la alcaldía Cuauhtémoc de la Ciudad de México.

## 6.2 Población de Estudio

Revisión de Expedientes de los 200 paciente que se encuentran activos y en tratamiento a base de Bictegravir/Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida de la Clínica de VIH del servicio de Infectología del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga de la Secretaria de Salud.

## 6.3 Tamaño de muestra.

Utilizando la fórmula de población finita, determinando un Intervalo de confianza de 90%, Prevalencia de 15% y error de 10% se obtuvo una muestra de 51 pacientes.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 N p q}{E^2 (N - 1) + Z_{\alpha}^2 p q} = \frac{(1.645_{0.10}^2)(0.5)(0.5)(200)}{(0.1^2)(200 - 1) + ((1.645_{0.10}^2)(0.5)(0.5))} = 51$$

## **6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de Inclusión**

- Expediente de pacientes mayores de 18 años
- Expediente de pacientes en tratamiento a base de Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir alafenamida por mínimo 52 semanas
- Expedientes de pacientes que se encuentren en seguimiento por la clínica de VIH

### **Criterios de Exclusión**

- Expediente de pacientes que se encuentren en Tratamiento a base de Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir alafenamida por menos de 52 semanas
- Expediente de pacientes que hayan realizado cambio a otra clínica
- Expediente de pacientes que no hayan acudido a consulta en el último año

### **Criterios de eliminación**

- Expediente de pacientes con imposibilidad de para poder realizar medición de peso y talla
- Expediente de pacientes quienes no cuenten con laboratorios completos
- Expediente de pacientes que no cuenten con laboratorios previos al inicio de Bictegravir/Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida.

## **6.5 Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Unidad de Medición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Codificación</b>
<b>Bictegravir, Emtricitabina y Tenofovir alafenamida</b>	Tratamiento antiretroviral conformado por un inhibidor de integrasa y dos análogos no nucleosidos de la transcriptasa reversa	Si/No	Cualitativa	1 Si 2 No
<b>Síndrome metabólico</b>	Presencia de 3 de 5 de los siguientes criterios: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, presión arterial elevada o resistencia a la insulina con glucosa en ayuno alterada	Si/No	Cualitativa	1 Si 2 No
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta el momento en que se hace el cálculo.	Años	Cuantitativa	No aplica
<b>Sexo</b>	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Masculino/ Femenino	Cualitativa	1 Masculino 2 Femenino
<b>Peso corporal</b>	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Kg	Cuantitativa	No aplica
<b>Talla</b>	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Metros	Cuantitativa	No aplica
<b>Índice de masa corporal</b>	Es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Kg/m <sup>2</sup>	Cuantitativa	1 Desnutrición 2 Normal 3 sobrepeso 4 Obesidad
<b>Glucemia</b>	Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma en ayuno.	mg/dl	Cuantitativa	No aplica
<b>Hipertrigliceridemia</b>	Concentración de tri ésteres de ácidos grasos y glicerol en suero.	mg/dl	Cuantitativa	No aplica
<b>HDL-C</b>	Concentración de lipoproteínas de alta densidad que se encarga de transportar el colesterol al hígado.	mg/dl	Cuantitativa	No aplica
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e	mmHg	Cuantitativa	No aplica

	hipertrofia de la pared vascular que conduce a la elevación de la presión arterial sistémica			
<b>Perímetro abdominal</b>	Es la medición de la distancia alrededor del abdomen al nivel del ombligo.	cm	Cuantitativa	No aplica
<b>Tiempo del diagnóstico de VIH</b>	Número de años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad	Años	Cuantitativa	No aplica

## **6.6 Procedimientos.**

1. Este protocolo se realizará previa aceptación del comité de Bioética
2. Se realizará la búsqueda de expedientes de pacientes activos y en tratamiento a base de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida en la Clínica de VIH de la Unidad 405 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
3. Se incluirán a expedientes de pacientes que cumplan con criterios de inclusión
4. Se recabaran datos personales y clínicos mediante revisión de expedientes
5. Se obtienen datos clínicos y bioquímicos previos al inicio de tratamiento a base de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida y al menos 52 semanas después de su uso.
6. Los datos serán utilizados para la creación de base de datos.

## **6.7 Análisis estadístico**

Los datos obtenidos se analizaran con el programa SPSS versión 24.

Se realizará estadística descriptiva, para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizará media y desviación estándar, mientras que, para las variables con distribución asimétrica, se empleará mediana y percentiles [P25, P75].

Para variables cualitativas: frecuencias y se calculará incidencia de síndrome metabólico.

Se realizará cálculo de Chi cuadrada para determinar la relación entre la Incidencia de síndrome metabólico y el uso de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida.

## 7 Cronograma de actividades

	2021	2022									
	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias documentales											
Elaboración de marco teórico											
Elaboración del planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis, criterios de inclusión y exclusión											
Presentación del protocolo a comité de investigación											
Revisión de expedientes clínicos											
Organización y Análisis de los resultados											
Elaboración de discusión y conclusiones											
Redacción del Borrador Trabajo Final											
Revisión y corrección del Borrador											



## **8 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto de esta tesis se adaptó a los principios de bioéticas que justifican la investigación médica para la salud en seres humano; la cual se desarrolló en base a los artículos 100, 101, 102 y 103 de la Ley General de Salud, en el título quinto, capítulo único, así como en el decreto de la Ley General de Salud en Materia de la Investigación para la Salud en su título primero, capítulo único, artículos 1° al 33°. Los procedimientos de bioseguridad en el desarrollo de esta investigación se apegaron legalmente en el título cuarto, capítulo 1, artículos 75 al 84 de dicho Reglamento (Ley General de salud, 2002). También se apegan a la declaración de Helsinki.

Según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud clasifica a esta investigación como investigación sin riesgo, debido a que en estos estudios se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio debido a que se realizará revisión de expedientes.

Todos los datos que se recaban en este estudio serán estrictamente confidenciales, serán manejados por el investigador y tutor en una base de datos que será protegida con una contraseña que conocerán solo los dos investigadores. Esta información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación.

En la publicación de los resultados la investigación, se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

## **9. Relevancia y expectativas.**

Con los resultados del presente protocolo se espera determinar si el cambio del antiretroviral o inicio de este esquema condiciona la presencia de síndrome metabólico y por ende determinar si este tratamiento aumenta el riesgo de alteraciones metabólicas que condicionan una menor calidad de vida así como disminución en la esperanza de vida en las personas que viven con VIH

Elaborar una tesis para obtener título de especialista en Infectología

## **10. Recursos disponibles**

Recursos Humanos:

Dra. Natalia Almazán Estrada: Encargada de realizar planteamiento del problema, redacción del título, objetivos de investigación justificación, revisión bibliográfica, elaboración de marco teórico, recolección de datos, procesamiento de datos, análisis de datos, redacción del borrador del trabajo final y realizar correcciones correspondientes.

Dr. Tiburcio Margarito Santos González: encargado de apoyar a realizar pregunta de investigación, redacción del título, análisis estadístico, resultados, discusión, revisión y corrección del borrador del trabajo final.

Recursos materiales:

Internet

Expedientes clínicos del archivo clínico de la Unidad 405 de Infectología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Hojas de notas/blancas

Sistema de laboratorio (Infolab)

Recursos financieros

Servicio de Internet

## **11. Recursos necesarios**

Recursos humanos. No se requiere.

Recursos materiales: Formato de captura de datos del expediente clínico, computadora personal, software IBM SPSS Statistics, Expedientes clínicos del archivo clínico de la Unidad 405 de Infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Recursos financieros. Presupuesto de protocolo: \$10.00 m.n. Gasto realizado por investigador principal.

## **12. Resultados**

Se realizó la revisión de 66 expedientes que cumplían con los criterios de criterios de inclusión, excluyendo 7 expedientes por no contar con resultados de laboratorio completos para realizar análisis estadístico, incluyendo 59 expedientes. Las edades de los pacientes seleccionados fueron entre 27 a 74 años, con una media de 47 años, del total de la población 49 pacientes (83%) eran de sexo masculino, en cuanto al tiempo de diagnóstico de la infección por VIH se obtuvo una media de 11 años y la para duración del tratamiento a base de Bictegravir, emtricitabina y Tenofovir alafenamida se obtuvo una media de 2.54 años, las características demográficas se observan en la Tabla 1.

**BIC/TAF/FTC (n=59)**

<b>Sexo</b>	
<b>Hombre</b>	49 (83%)
<b>Edad (años)</b>	47 (27-74)
<b>Tiempo de Diagnostico VIH (años)</b>	11 (1-22)
<b>Duración del tratamiento</b>	2.54 (1-3)

Tabla 1. Características demográficas de la población

Se determinó que los pacientes bajo tratamiento a base de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida por al menos 52 semanas presentan una mayor prevalencia de hipertensión (11.9 vs 25.4% p=0.008), y no se reportó un incremento en los niveles de colesterol de alta densidad. (Tabla 2).

	Previo al inicio de BIC/TAF/FTC N (%)	Más de 52 semanas de inicio de BIC/TAF/FTC N (%)	p
<b>Dislipidemia aterogénica (HDLc)</b>	24 (45.3)	23 (43.4)	0.999
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	7 (11.9)	15 (25.4%)	<b>0.008</b>

Tabla 2. Contraste de hipótesis en las variables cualitativas entre pacientes previo a uso de BIC/TAF/TDS y después de 52 semanas.

En lo que respecta a los componentes del síndrome metabólico previo al uso de Bictegravir/ Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida comparadas después de por lo menos 52 semanas de inicio de esta terapia se identificó que los pacientes presentan un aumento de peso de aproximadamente 3 kg (IC95% [69.3±10.24] vs [72.74±12.42] p=0.001), de igual manera presentan aumento en el índice de masa corporal (IC95% [25.12±3.83] vs [26.35±4.23] p=0.001), a pesar de este aumento de peso no es posible determinar el perímetro abdominal debido a que en ningún paciente se realizó la medición de este parámetro. En cuanto al resto de parámetros no se determinó aumento en los niveles séricos de glucosa (IC95% [95±14.89] vs

[92.61±10.09] p=0.230); en cuanto a la dislipidemia no se observó cambios significativos en los niveles séricos de colesterol HDL y triglicéridos. Estos datos se observan en la Tabla 3

	Previo al inicio de BIC/TAF/FTC		Más de 52 semanas de inicio de BIC/TAF/FTC		p
	$\bar{x}$ (DE)	IC 95%	$\bar{x}$ (DE)	IC 95%	
<b>Peso (Kg)</b>	69.30 (10.24)	66.83;71.77	72.94 (12.42)	69.94;75.94	<b>0.001</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.12 (3.83)	24.28;26.12	26.35 (4.22)	25.33;27,37	<b>0.001</b>
<b>Glucosa (mg/d)</b>	95.05 (14.89)	91.04;99.06	92.61 (10.09)	89.89;95.33	0.230
<b>Triglicéridos (mg/d)</b>	180.92(100.35)	154.87;206.97	174.98(99.22)	149.22;200.74	0.672
<b>Colesterol HDL (mg/d)</b>	52.24 (42.43)	40.87;63.66	42.99 (11.36)	39.9;46.05	0.126

Tabla 3. Contraste de hipótesis en las variables cuantitativas entre pacientes previo a uso de BIC/TAF/TDS y después de 52 semanas.

### 13. Discusión

El Síndrome Metabólico es una enfermedad protrombótica progresiva y proinflamatoria que condiciona múltiples complicaciones, principalmente cardiovasculares; si a esto agregamos que la persona vive con Virus de inmunodeficiencia humana, que de igual manera es un estado proinflamatorio, el riesgo cardiovascular aumenta y la posibilidad de presentar comorbilidades es mayor, por lo que el identificar de manera temprana los componentes del síndrome metabólico condicionaría un impacto directo en la calidad de vida en esta población.

En este estudio se tuvo como objetivo determinar la incidencia de Síndrome metabólico asociado al uso de Bictegravir/ Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida utilizando los criterios de ATP III, debido a que esta definición es la que la mayoría

de los estudios epidemiológicos utilizan, esto permite comparar los resultados de nuestra población, sin embargo debido a la ausencia de medición del perímetro abdominal en toda la población estudiada, no es posible calcular esta incidencia ni la prevalencia del síndrome metabólico.

En cuanto a las características epidemiológicas en nuestro estudio se reportó que el sexo predominante son los hombres con un 83%, lo cual es similar a la epidemiología reportada a nivel nacional, con una edad promedio de 47 años y una medida de duración de tratamiento a base de Bictegravir/ Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida de 2.54 años.

En nuestra población se evidencia un aumento de peso posterior a 52 semanas de inicio de esquema antiretroviral a base de inhibidor de integrasa de aproximadamente 3.4 Kg (IC95% [69.3±10.24] vs [72.74±12.42]  $p=0.001$ ), acompañada de aumento en el índice de masa corporal (IC95% [25.12±3.83] vs [26.35±4.23]  $p=0.001$ ), lo cual coincide con los estudios iniciales realizados con Bictegravir y confirma que posterior al cambio de tratamiento o inicio de este en un paciente independientemente de su sexo y edad presentarán un incremento en el peso y por ende incremento en el Índice de masa corporal. Esto nos permite realizar intervenciones como el envío a nutrición y realizar plan de ejercicio en los pacientes para limitar este incremento y con ello las complicaciones posteriores.

En cuanto al desarrollo de comorbilidades el uso de Bictegravir/Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida se asoció al desarrollo de hipertensión arterial sistémica (11.9 vs 25.4%  $p=0.008$ ), esto concuerda con el estudio de RESPOND<sup>18</sup>. Aunque es probable que otros factores epidemiológicos influyan en el desarrollo de esta patología, el inicio de esta terapia es un factor que favorece su desarrollo. Por todo lo anterior se debe hacerse hincapié en la determinación de tensión arterial en cada consulta médica y en cuanto se detecte la primer elevación de esta cifra, posterior a descartar causas de elevación transitoria, realizar bitácoras de tensión arterial en casa acompañada de medidas higiénico dietéticas, para inicio de tratamiento médico temprano, disminuyendo las complicaciones y el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

En este estudio no se evidencio elevación de los niveles séricos de glucosa, colesterol o triglicéridos posterior al inicio de medicamento antiretroviral a base de inhibidor de integrasa, se observó leve disminución la cual no es significativa, por lo anterior este medicamento puede utilizarse con cierta seguridad en las personas que viven con Virus de inmunodeficiencia humana sobre todo en el tipo de población de México la cual tiene altas tasas de prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y dislipidemia mixta, sin ameritar cambio de tratamiento antirretroviral en caso de desarrollar estas patologías o estar presentes previo al inicio del mismo. A pesar de estaos resultados se deberán continuar los controles regulares de estos parámetros antes citados para identificar descontrol y realizar medidas preventivas.

En cuanto a la medición del perímetro abdominal su cuantificación es importante debido a que esta medida está relacionada a la cantidad de grasa visceral, la cual se asocia de manera fisiopatológica con una mayor resistencia a la insulina, un menor tamaño de partículas HDL-C, un aumento en el número de partículas de lipoproteínas de baja densidad y de lipoproteínas de muy baja densidad, además de estimular la gluconeogénesis hepática y la activación del sistema renina angiotensina aldosterona, ambos predisponen a Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial sistémica respectivamente. Debido a que se reportó que el manejo con Bictegravir/Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida se asoció al desarrollo de hipertensión, la determinación de perímetro abdominal además de diagnosticar síndrome metabólico también ayudará a definir e inicio de medidas preventivas para evitar el desarrollo de estas enfermedades crónicas.

#### **14. Conclusiones**

Este estudio tenía como objetivo determinar la incidencia de síndrome metabólico en las personas que viven con VIH y se encuentran en tratamiento antiretroviral a base de inhibidor de integrasa, sin embargo debido a la falta de la cuantificación del perímetro abdominal esto no se pudo llevar a cabo. Lo que podemos concluir es que lo pacientes presentan un aumento de peso e índice de masa corporal posterior al inicio del tratamiento antiretroviral y una mayor prevalencia de hipertensión

arterial posterior a 52 semanas de inicio de Bictegravir/ Emtricitabina/ Tenofovir alafenamida.

De igual manera se hace la recomendación de realizar la cuantificación del perímetro abdominal dentro de las medidas antropométrica en la consulta externa, lo anterior con la finalidad de identificar obesidad central, como medida preventiva temprana para realiza intervenciones higiénico dietéticas en un tiempo adecuado y prevenir el desarrollo de otras comorbilidades que condicionan disminución en la calidad y esperanza de vida en la población que vive con VIH.



## 15. Referencias bibliográficas

1. Dommermuth R, Ewing K. Metabolic Syndrome, Systems Thinking in Heart Disease. *Prim Care Clin Office Pract* 2018; 45 (1): 109–129
2. Sinay I, Costa J, Suverza A, et al. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. 2010
3. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2016; 26 (4): 364-373
4. Yang X, Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol.* 2019; 9(744): 1:14
5. Wachter-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Méd Méx* 2009; 145 (5): 384-391
6. Trujillo-Hernandez B, Trujillo-Magallón E, Brizuela-Araujo CA, et al. Frecuencia del síndrome metabólico y factores de riesgo en adultos con y sin diabetes mellitus e hipertensión arterial. *Rev. Salud Pública* 2017; 19 (5): 609-616
7. DIRECCIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES. SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE VIH INFORME HISTÓRICO DE VIH 1ER TRIMESTRE 2022. Mexico [Internet]. [Consultado 4 abril de 2022]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/750178/Informe\\_Hist\\_rico\\_VIH\\_DVEET\\_1er\\_TRIMESTRE\\_2022\\_Frev.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/750178/Informe_Hist_rico_VIH_DVEET_1er_TRIMESTRE_2022_Frev.pdf)
8. INEGI. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL VIH/SIDA [Internet]. [Consultado 2 marzo 2022], Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP\\_L\\_UCHAVSSIDA\\_21.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_L_UCHAVSSIDA_21.pdf).
9. Camps-Vilaró A, Pérez Fernández s, et al. Comparación estandarizada de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en personas con VIH población general en España. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(Supl 1):119-124

10. Guevara FO, Cañon B, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados con VIH. *Acta Med Colomb.* 2008; 33 (4): 282-288.
11. O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodriguez L, et al. Integrase Strand Transfer Inhibitors are Associated with Incident Diabetes Mellitus in People with HIV. *Clin Infect Dis.* 2022 (2): 1-6.
12. 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.* 2020; 71(6):1379–89.
13. 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(5):527–31.
14. Lake JE, Wu K, Bares SH, et al. Risk factors for weight gain following switch to integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(9):471-477.
15. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, et al. 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): 1-8.
16. Coelho LE, Jenkins CA, Shepherd BE, et al. Weight gain post-ART in HIV+ Latinos/as differs in the USA, Haiti, and Latin America. *Lancet Reg Health Am.* 2022; 8:1-20.
17. Nolan NS, Adamson S, Reeds D, O'Halloran JA. Bictegravir-Based Antiretroviral Therapy-Associated Accelerated Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(5): 1-3.
18. Byonanebye DM, Polizzotto MN, Neesgaard B, et al. Incidence of hypertension in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral regimens in the RESPOND cohort consortium. *HIV Med.* 2022; 23(8):895-910.
19. Saumoy M, Sanchez-Quesada JL, Ordoñez-Llanos J, Podzamczar D. Do All Integrase Strand Transfer Inhibitors Have the Same Lipid Profile? Review of

Randomised Controlled Trials in Naïve and Switch Scenarios in HIV-Infected Patients. *J Clin Med.* 2021;10(16): 1-16

20. Kileel EM, Malvestutto C, et al. Assessment of Obesity and Cardiometabolic Status by Integrase Inhibitor Use in REPRIEVE: A Propensity-Weighted Analysis of a Multinational Primary Cardiovascular Prevention Cohort of People With Human Immunodeficiency Virus. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(12): 1-13.

## 16. Anexos

*Tabla 1. Criterios de Síndrome Metabólico.*

Asociación	Definición	Resistencia a la Insulina	Obesidad	Dislipidemia	Hipertensión	Otro
<i>OMS (1998)</i>	Resistencia a la insulina o DM2 + 2 de los siguientes	DM2 o Glucosa en ayuno > 110 mg/dL o prueba de tolerancia oral (75gr) a la glucosa 2h > 140 mg/dL	Relación cintura/cadera > 0.9 M, > 0.85 F o IMC > 30 kg / m <sup>2</sup>	TG ≥150 mg/dL y/o HDL-C <35 mg/dL en M o <39 mg/dl en F	≥140 / 90 mm Hg	Microalbuminuria
<i>EGIR (1999)</i>	Resistencia a la insulina + 2 o más	Glucosa en ayunas > 110 mg/dl, no DM2	Circunferencia de la cintura ≥94 cm M ≥80 cm F	TG ≥150 mg /dL y / o HDL-C <39 mg/dL en hombres o mujeres	PAS ≥140 PAD ≥90 o tratado	Ninguna
<i>NCEP/ATPIII (2001)</i>	Tres criterios o más	Glucosa > 110 mg/dL (modificado en 2004 > 100 mg/dL), DM2	Circunferencia de la cintura ≥102 cm M ≥88 cm F	TG ≥150 mg /dL, HDL-C <40 mg/dL en H o <50 mg/dL en M	≥130/85 mm Hg	Ninguna
<i>AACE (2003)</i>	Resistencia a la insulina + cualquiera de los otros criterios	Glucosa en ayunas > 110 mg/dl, no DM2	IMC ≥25 kg / m <sup>2</sup>	TG ≥150 mg/dL y HDL-C <40 mg/dL en H o <50 mg/dL en M	≥130 / 85 mm Hg	Antecedentes familiares de DM, SOP, estilo de vida sedentario, etc.
<i>AHA/NHLBI/ADA Updated NCEP/ATPIII (2004)</i>	Tres o más de los criterios	> 100 mg / dL o en terapia	Circunferencia de la cintura ≥102 cm M ≥88 cm F	TG ≥150 mg/dL y HDL-C <40 mg/dL en M o <50 mg/dL en M o en terapia	PAS ≥130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o en tratamiento	
<i>IDF (2005)</i>	Obesidad + 2 de los siguientes	> 100 mg / dL, diabetes	Circunferencia de la cintura ≥94 cm M ≥80 cm F	TG ≥150 mg/dL y HDL-C <40 mg/dL en H o <50 mg/dL en M o en terapia	PAS ≥130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o en tratamiento	
<i>ALAD (2010)</i>	Obesidad + 2 de los siguientes	Glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl o DM2	Perímetro de cintura ≥ 94cm en hombres y ≥ 88cm en mujeres	Triglicéridos >150 mg/dl o HDLc menor a 40mg/dl H o menor a 50 mg/dl en M	PAS ≥130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o en tratamiento	

Abreviaturas: AHA American Heart Association; IMC, índice de masa corporal; PAD presión arterial Diastólica, PAS Presión arterial sistólica, M masculino, F femenino, NHLBI Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, SOP síndrome de Ovario Poliquistico , TG Triglicéridos HDL-C colesterol HDL, DM2 Diabetes Mellitus, AACE Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, IDF Federación Internacional de Diabetes, ALAD Asociación Latinoamericana de Diabetes, EGIR Grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina. Tabla tomada de Sinay I, Costa J, Suverza A, et al. Consenso



## Instrumento de recolección de datos

### INCIDENCIA DE SINDROME METABÓLICO ASOCIADO AL USO DE BICTEGRAVIR/EMTRICITABINA/TENOFOVIR EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Folio \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

ECU: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Fecha de cita de seguimiento \_\_\_\_\_

Antecedentes de Importancia:

Año de diagnóstico de infección por VIH: \_\_\_\_\_

Esquema de tratamiento actual y tiempo de inicio: \_\_\_\_\_

Hipertensión arterial SI \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Diabetes mellitus tipo 2 Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Dislipidemia Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Parámetros Antropométricos y tensión arterial:

Parámetro	Inicial	Segunda determinación
Tensión arterial (mmHg)		
Talla (m)		
Peso (Kg)		
IMC		
Perímetro abdominal (cm)		

Parámetros de laboratorio.

Parámetro	Inicial	Segunda determinación
-----------	---------	-----------------------

Glucosa (mg/dl)		
Hb glucosilada (%)		
Colesterol total (mg/dl)		
Colesterol HDL (mg/dl)		
Triglicéridos (mg/dl)		