

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Efectos adversos tardíos en “vida real” en pacientes VIH+ tratados con nuevos antirretrovirales.

Alumna: Fátima Mabel Buralli

Tutor: Dr. Sergio Lupo.

Cotutora: Corina S. Visca.

Email: fatima_buralli02@hotmail.com

18 de noviembre de 2020.

INDICE

Resumen 3
Introducción 4
Marco teórico 5
Problema 15
Objetivos 15
Materiales y métodos 15
Criterios de Inclusión: 17
Criterios de exclusión: 18
Variables: 18
RESULTADOS 18
Discusión 29
Conclusiones 32
Fortalezas y limitaciones 32
Bibliografía 33
Anexos 37

Resumen

Introducción: si bien la generalización del uso de las drogas antirretrovirales cambió el curso de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana transformándola en una afección crónica, la toxicidad sigue siendo uno de los obstáculos principales para que muchos pacientes no alcancen una adherencia óptima. **Objetivo:** reconocer los efectos sobre el peso corporal y perfil lipídico en los pacientes VIH positivos bajo tratamiento con esquemas basados en inhibidores de la integrasa (II) y tenofovir alafenamida fumarato (TAF). **Materiales y métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal a 78 pacientes asistidos en el Instituto CAICI de Rosario, entre las fechas agosto a noviembre 2020, se analizó el tratamiento y esquema farmacológico, el peso, el índice de masa corporal, y el perfil lipídico de cada paciente en 2019 y 2020 y se buscó la relación entre dichas variables. Para esto se utilizaron tablas de frecuencia y/ o gráficos según la naturaleza de las variables. Para estudiar asociación entre dos variables, se utilizó la Prueba Chi-Cuadrado de asociación considerando un nivel de significación del 10%, para estudiar si los promedios de dos muestras son independientes se utiliza el test-t, y para estudiar diferencias entre los promedios de una variable de un año a otro, se utiliza el test de diferencias de medias apareadas. En ambos casos se considera también un nivel de significación del 10%. **Resultados:** durante el 2020 el fármaco más utilizado fue TAF. Con respecto al TARV se observó durante el 2020 el 61,84% de los pacientes se encontró en tratamiento con esquema basado en INN-II-IP y solo el 39,75% se halló en tratamiento con esquema basado en TAF. En Cuanto al peso se evidenció que el peso promedio de los pacientes tratados con TAF sufrió un aumento de casi el 2% mostrando un nivel de significación estadística del 10% y la misma relación se vió con el IMC de estos pacientes, es decir, se observó que de 2019 a 2020 los pacientes tratados con TAF sufren un aumento significativo del IMC a diferencia del otro grupo estudiado INN-II-IP. Por último, con respecto al perfil lipídico analizado no se evidenciaron cambios significativos al relacionarlo con el TARV. **Conclusiones:** Se evidenció un aumento de peso significativo desde el 2019 al 2020 en los pacientes tratados con esquemas basados en TAF. En el análisis de perfil lipídico la mayoría de aquellos tratados con esquemas basados en TAF y con INN presentaron aumento en estos valores, aunque este aumento no fue estadísticamente significativo y tampoco se relacionó al TARV utilizado por cada paciente. Los pacientes tratados con esquemas basados en II-INN-IP no presentaron alteraciones significativas, excepto cuando se combinó TAF con Inhibidores de la integrasa como elvitegravir y bictegravir.

Palabras clave: VIH, SIDA, TAF, aumento de peso, perfil lipídico, índice de masa corporal.

Introducción

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha cobrado más de 32 millones de vidas a lo largo de todo el mundo, sin embargo, gracias al creciente acceso a la prevención, diagnóstico y tratamiento, tanto del VIH como de las infecciones oportunistas, el pronóstico de la infección ha mejorado dramáticamente, se ha logrado que esto sea un problema crónico, tratable, sostenible en el tiempo y que permite a las personas que conviven con esto tener una vida larga y saludable.

Desde 1996 al 2012, la terapia antirretroviral evitó 6,6 millones de muertes relacionadas con el SIDA en todo el mundo, incluidos 5,5 millones de muertes en países de bajos y medianos ingresos (OMS, 2013). No obstante, la toxicidad directa de las drogas antirretrovirales también contribuye a las complicaciones, sin embargo, cada generación de fármacos se asoció con menor toxicidad. Ya que incluso las toxicidades sutiles pueden resultar en una gran carga de enfermedad cuando los medicamentos se usan por décadas, las pautas de tratamiento ahora recomiendan regímenes basados tanto en su toxicidad a largo plazo como en su potencia antiviral (Deeks, Lewin & Havlir, 2013).

Es por esto que la toxicidad sigue siendo uno de los obstáculos principales para que muchos pacientes no alcancen una adherencia óptima (Lupo, 2014). Debido a que las drogas antirretrovirales tienen un sistema de aprobación relativamente rápida muchos de los efectos adversos recién se describen cuando se generaliza su uso (Lupo, 2011).

Publicaciones recientes sugieren que pueden ocurrir aumento de peso y del índice de masa corporal relacionados a los Inhibidores de Integrasa (II). (Gibson, et al., 2018; Lake, et al 2019)

Sin embargo, recientes estudios han probado la correlación de cambios en el perfil lipídico en pacientes que cambiaron tratamiento pasando de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) a tenofovir alafenamida (TAF), si bien con este último mejoraron los perfiles óseo

y renal frecuentemente alterados por TDF se vió en esta asociación un importante aumento en el perfil lipídico en los tratados con TAF. (Kauppinen, Kivela, Sutinen, 2019)
El presente proyecto de investigación pretende observar si hay efectos adversos a nivel de la esfera metabólica en el seguimiento de nuestros pacientes que fueron estudiados en el 2019, y realizar un relevamiento y actualización de dichos datos haciendo hincapié en los cambios en perfil lipídico, peso e índice de masa corporal y esquema farmacológico. También se evaluará si continúan con mismo esquema o si este fue modificado.

Marco teórico

En Argentina, a finales de 2018, se supo que existían 129.000 personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), de los cuales un 34,7% fueron diagnosticados en etapa avanzada de la enfermedad; se conoce que hay 5.800 nuevos casos por año, y por cada 2,5 varones se infecta 1 mujer.
Un 98% de las transmisiones son por relaciones sexuales, en varones un 56,3% fue por relaciones sexuales con varones. Con respecto al restante, un 42,02% se da por relaciones sexuales con mujeres, un 0,8% por transmisión vía perinatal, un 0,8% por uso de drogas inyectables y un 0,1% la vía de transmisión es desconocida. Con respecto a mujeres un 97,1% fue transmitido por relaciones sexuales con varones, un 2,6% por vía perinatal, un 0,2% por uso de drogas inyectables y un 0,1% de transmisión desconocida.
Por cada 100 personas transexuales, 34 tienen VIH; por cada 100 varones que tienen relaciones sexuales con otros varones, entre 12 a 15 tienen VIH; por cada 100 usuarios de drogas inyectables, 4 a 7 tienen VIH; y de cada 100 trabajadores/as sexuales, 2 a 5 tienen VIH.
Por último, se sabe que de la totalidad un 20% desconoce su diagnóstico, un 80% lo conoce, un 83,5% está en tratamiento antirretroviral y 6 de cada 10 pacientes se atiende en el sistema público (Fundación Huésped, 2018).
El VIH se ha cobrado más de 32 millones de vidas a lo largo de todo el mundo, sin embargo, gracias al creciente acceso a la prevención, diagnóstico y tratamiento, tanto del VIH como de las infecciones oportunistas, se ha logrado que esto sea un problema crónico, tratable, sostenible en el tiempo y que permite a las personas que conviven con esto tener una vida larga y saludable.
En 2018, el 62% de los adultos y el 54% de los niños infectados estaban recibiendo terapia antirretroviral. A pesar de esto, aún, no todos tienen el acceso a los tratamientos, y también, en 2018 se conoció que murieron 77000 personas por causas relacionadas al

VIH y 1,7 millones de personas contrajeron la infección (Organización Mundial de la Salud, 2019).

La implementación inmediata del tratamiento antirretroviral (TARV) busca deprimir la carga viral para alcanzar un mejor perfil inmunológico y, en consecuencia, una mejor evolución clínica, además de disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad (The Insight START Study Group, 2015).

Desde el inicio de esta epidemia, hace ya más de 35 años, el VIH ha infectado alrededor de 88 millones de personas y ocasionado la muerte de 41 millones por el desarrollo de patologías asociadas al SIDA, constituyendo en esta era un severo problema de salud pública mundial (UNAIDS, 2018).

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Es un lentivirus perteneciente a la familia Retroviridae, descubierto en 1983 en Francia. Es un virus ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse al genoma de la célula que infecta, esto es sumamente importante ya que es una de las razones que no permite al paciente curarse, sino someterse a un tratamiento crónico de por vida (Chavez Rodriguez, & Castillo Moreno, 2013).

HISTORIA

A finales de los años 70´ se comenzaron a detectar casos esporádicos de infección por Cándida Albicans en esófago y boca, algunos pacientes presentaban una erupción cutánea en el cuerpo que correspondía a una forma agresiva del Sarcoma de Kapossi, y sobre todo se observaron neumonías por Pneumocystis Jiroveci (en aquel entonces carinii), un hongo conocido por infectar organismos sumamente inmunocomprometidos, estos casos se vieron de manera aislada en Francia, Portugal, Haití, y Estados Unidos y no se tuvieron muy en cuenta (Miranda Gómez, Nápoles Pérez, 2009).

Poco después a partir de 1981 empezaron a verse y recopilarse datos de pacientes desde 1978 en adelante que presentaban estas y otras enfermedades como infecciones por citomegalovirus, linfadenopatía crónica, linfoma no Hodking indiferenciado y difuso, entre otras, pero todos los casos tenían una característica común: inmunidad disminuida y fundamentalmente la población de linfocitos TCD4.

Debido a que estos primeros casos fueron de pacientes homosexuales se tomó como una enfermedad restringida a este grupo, pero pronto empezaron a verse situaciones clínicas vinculadas a una inmunidad deprimida y la aparición de infecciones en personas que

habían recibido transfusiones de sangre o que habían sido hemoderivados sin antecedentes de homosexualidad, en personas drogadictas que compartían agujas, y también en niños hijos de madres enfermas, de esta forma se establecieron los grupos más susceptibles (Chávez Rodriguez, Castillo Moreno, 2013; Miranda Gómez, Nápoles Pérez, 2009).

En 1982, durante un encuentro de la Food and Drug Administration (FDA), Bruce Voeller, ex director de la National Gay Task Force, propuso llamar a la nueva enfermedad Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, SIDA (Miranda Gómez, Nápoles Pérez, 2009).

Desde allí, distintos equipos comenzaron a buscar un virus asociado a la inmunodeficiencia adquirida, como el HTLV (virus linfotrópico de células T humano) productor de un tipo de leucemia, en 1983, en el Instituto Pasteur de París, un equipo dedicado a la investigación de la relación entre retrovirus y cáncer dirigido por J.C. Chermann, F. Barre-Sinoussi, y L. Montagnier halló un candidato al que llamó virus asociado a linfadenopatía (LAV).

Por último, en 1984 de R. Gallo, descubridor del HTVL , confirmó el aislamiento del virus y lo denominó virus linfotrópico T humano tipo III (HTLV III), pero debido a la importancia de su descubrimiento el virus adquiere su denominación definitiva, human Inmunodeficiency virus, VIH (Chavez Rodriguez, & Castillo Moreno, 2013).

Posteriormente fue identificado el VIH-2 y se descubrió que era capaz de producir un cuadro clínico similar al del SIDA, pero con menor agresividad (Balarezo López, 2015).

FISIOPATOLOGÍA

Existen distintas vías de transmisión de la infección por VIH. La transmisión sexual constituye la causa predominante de esta enfermedad en todo el mundo, siendo responsable de más del 75% de los casos de infección por VIH. Actualmente, las relaciones heterosexuales sin protección representan la forma principal de extensión en Sudamérica, África y el Caribe; mientras que en Norteamérica y Europa la transmisión sexual entre varones corresponde a la mayor proporción de casos de VIH (Del Rio, Curran, 2012). Otras formas de contagio conocidas son: la transmisión vertical (madre - hijo) durante el embarazo, el parto o la lactancia; el consumo de drogas intravenosas (que causa un tercio de las infecciones en el mundo); y las transfusiones de sangre

contaminadas con VIH o la transmisión nosocomial por jeringas o agujas no esterilizadas, casi exclusivamente en países en desarrollo (Salomòn, Quarlery & Gómez, 2008).

Una vez que ingresa a el organismo, el virus primero se fija a los receptores específicos del linfocito TCD4 , luego procede a fusionarse con la membrana del mismo, esto le permite ingresar a la célula, una vez dentro libera a la transcriptasa inversa enzima que le permite pasar de ARN a ADN para así poder entrar al núcleo y combinarse con su ADN, esto lo logra gracias a la integrasa otra enzima que libera el virus para integrar su ADN al genoma de la célula, por último el virus se multiplica dando como resultado copias del virus primitivas aún no infectivos, estas salen del linfocito, destruyéndolo, hacia el exterior donde liberan a la proteasa, otra enzima que les permitirá volverse maduros e infectar otras células. En cada una de las etapas de este proceso del virus en las células inmunitarias están destinados los tratamientos antirretrovirales a intervenir.

La infección por VIH es un proceso crónico que implica una producción elevada y constante de nuevos viriones, con la consecuente destrucción de linfocitos TCD4, conocido como efecto citopático (Kumar, et.al., 2015). El evento cardinal en la progresión de la enfermedad es la replicación viral mientras que el evento determinante del desarrollo de inmunodeficiencia es la pérdida linfocitaria (Stocker, et.al., 2000).

Existen hoy en día identificados dos tipos de virus el VIH-1 y el VIH-2, el primero de ellos corresponde al virus descubierto originalmente en la década de los 80´, es más virulento e infeccioso que el VIH-2 y el responsable de la mayoría de las infecciones del mismo en el mundo, el VIH-2 es menos contagioso y se encuentra confinado en países de África occidental (Chavez Rodriguez & Castillo Moreno, 2013), a diferencia del VIH-1 que se encuentra difundido en todo el mundo (Kumar, Abbas & Aster, 2015).

HISTORIA NATURAL VIH

EL VIH causa una infección de evolución crónica, caracterizada por un progresivo deterioro inmunológico con etapas clínicamente silentes y otras fases con floridas manifestaciones clínicas (Cahn & Krolewiecki, 2006). Desde el punto de vista clínico, la evolución de la infección por VIH incluye un síndrome agudo de variable intensidad (enfermedad inicial), un período intermedio de prolongada latencia (infección asintomática), otro que incluye enfermedades infecciosas menores, alteraciones mucocutáneas y síntomas generales (enfermedad moderada) y una etapa evolucionada

caracterizada por la susceptibilidad a adquirir infecciones oportunistas y ciertas neoplasias (Lupo, 2003).

Fase aguda o síndrome retroviral agudo: de semanas de duración, donde el virus se disemina e invade tejidos y órganos, en especial los ganglios. Durante esta fase el paciente puede permanecer asintomático o presentar un síndrome mononucleósico caracterizado por fiebre, adenopatías generalizadas, enantema facial y, en ocasiones, un exantema morbiliforme transitorio, entre otros signos y síntomas. Se acompaña de niveles elevados de carga viral y una importante caída en el recuento de linfocitos T CD4 circulantes por lo que es posible que se presenten enfermedades oportunistas. El laboratorio se caracteriza por presentar linfopenia marcada, con depleción de linfocitos T y linfocitos atípicos en sangre periférica. Uno a tres meses después del inicio de los síntomas aparece una respuesta de anticuerpos específica contra el VIH-1, coincidente con una declinación significativa de los niveles de carga viral, desaparición del antígeno p24 y recuperación parcial de los linfocitos T CD4. En esta fase la detección de anticuerpos por serología es negativa, fase también conocida como periodo de ventana.

Fase intermedia o crónica: con replicación viral activa, aunque a velocidad baja, cambios patológicos mínimos y varios años de duración. En casi todos los pacientes es posible detectar y cuantificar la carga viral. Este nivel de equilibrio tiene valor pronóstico, es estable durante períodos discretos de tiempo y es muy variable de un individuo a otro. Los pacientes suelen estar asintomáticos, con o sin adenopatías, y pueden presentar trombocitopenia o trastornos neurológicos centrales o periféricos. La carga viral y, en mayor medida, la cifra de linfocitos TCD4 son los mejores marcadores pronósticos de progresión clínica y mortalidad si no se efectúan intervenciones terapéuticas. El propio VIH, o con mayor probabilidad, la hiperactivación crónica del sistema inmunitario y la inflamación crónica es probablemente responsable de que se aceleren procesos fisiopatológicos asociados al envejecimiento, como el deterioro cognitivo, la arteriosclerosis o un incremento de determinados tipos de neoplasias.

Fase final avanzada: que clínicamente corresponde al denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA, con una duración de meses a años de acuerdo con la respuesta al tratamiento. La severidad puede ser estadificada a partir de la clasificación de los CDC (Centers for Disease Control), según la cifra de linfocitos T CD4 y de las

complicaciones clínicas asociadas a VIH que se manifiesten (Castro, et.al.,1993).

Categoría A: Se incluye a los pacientes con primoinfección o síndrome antirretroviral agudo, asintomáticos o con linfadenopatías generalizadas persistentes.

Categoría B: Se incluye a los pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debido a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH o cuyo manejo y tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por el VIH (pero sin limitarse a éstos). Se incluyen:

● Angiomatosis bacilar.

● Candidiasis orofaríngea.

● Candidiasis vulvovaginal persistente, recurrente o con poca respuesta terapéutica.

● Displasia cervical moderada a severa.

● Carcinoma cervical in situ.

● Síntomas constitucionales como fiebre mayor o igual a 38,5 º o diarrea más de un mes.

● Leucoplasia oral vellosa.

● Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

● Listeriosis.

● Enfermedad inflamatoria pélvica.

●Neuropatía periférica.

Categoría C: se incluye a los pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las enfermedades marcadoras de SIDA:

● Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.

● Candidiasis esofágica.

● Carcinoma de cérvix invasivo.

● Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).

● Criptococosis extrapulmonar.

● Criptosporidiosis, con diarrea de más de un mes.

● Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a un mes.

● Retinitis por citomegalovirus.

● Encefalopatía por VIH

● Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad.

● Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).

● Isosporidiasis crónica (> 1 mes).

● Sarcoma de Kaposi.

● Linfoma de Burkitt o equivalente.

● Linfoma inmunoblástico o equivalente.

● Linfoma cerebral primario.

● Infección por M. avium intracellulare o M. kansasii diseminada o extrapulmonar.

● Tuberculosis pulmonar.

● Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.

● Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.

● Neumonía por Pneumocystis Jiroveci.

● Neumonía recurrente.

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis recurrente por especies de Salmonella diferentes de S. typhi.
- Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.
- Wasting síndrome.(Lupo, 2011)

Tanto los pacientes con un recuento menor a 200 CD4 (A3, B3,C3) como aquellos con manifestaciones clínicas definidoras se consideran afectos de SIDA (Castro, et.al., 1993).

No todos los pacientes infectados con VIH evolucionan inexorablemente a SIDA. Se ha reportado que un 5-8% de pacientes, a pesar de haber estado infectados con VIH por un mínimo de 7 años y de nunca haber recibido terapia antirretroviral, nunca desarrollan infecciones oportunistas y mantienen un número normal de linfocitos CD4 (Pantaleo, Menzo, Vaccarezza, et.al, 1995).

El diagnóstico de la infección por el virus del VIH se basa en las manifestaciones clínicas, la epidemiología y las pruebas de laboratorio, mediante la detección de anticuerpos contra el virus (pruebas indirectas) o la puesta en evidencia del propio virus (DNA proviral; RNA plasmático del virus) (Snoja, 2013). El test serológico estándar para detección de anticuerpos es un Enzimoinmunoensayo (ELISA). La positividad de un ELISA, que es sumamente sensible, requiere de la reconfirmación mediante una prueba de mayor especificidad como la de Western blot (WB), que demuestra la existencia de varias bandas de proteínas producidas contra el virus como la p24, pg41 o gp120 y 160. Si no se encuentra ninguna banda el resultado es negativo (García, Povedano & Molina, 2012).

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En el año 1985 se introduce el primer tratamiento antirretroviral efectivo denominado AZT (zidovudina), un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (INTI). Con este fármaco se inició el control de la enfermedad. A él le siguieron otros inhibidores de la transcriptasa inversa, esta vez no análogos de los nucleósidos (INNTI). El TARV mejora la salud, prolonga la vida y minimiza el riesgo de transmisión (Deeks, Lewin & Havlir, 2013).

A finales de los años 90 se introdujeron los inhibidores de la proteasa (IP), que dieron un cambio importante en el pronóstico de esta enfermedad, al asociarse con los nucleósidos, surgiendo el concepto de terapéutica antirretroviral de alta eficacia (TAAE). Desde 1996 cuando se publicaron los primeros estudios con combinaciones triples de drogas se produjo una rápida disminución de la morbimortalidad por el SIDA. Desde 1996 al 2012, la terapia antirretroviral evitó 6,6 millones de muertes relacionadas con el SIDA en todo el mundo, incluidos 5,5 millones de muertes en países de bajos y medianos ingresos (OMS, 2013).

Actualmente en un típico joven adulto que adquiere VIH se espera que esté en terapia por al menos 50 años. La exposición acumulativa a las drogas TARV sumado a un estado de inflamación crónica, se espera que produzca efectos en la salud y el envejecimiento.

En la actualidad la recomendación es iniciar el TARV en todas las personas con diagnóstico de VIH independientemente de su estatus inmunológico. En la mayoría de las personas que sostienen el TARV de manera prolongada es posible lograr la supresión viral. El retraso en el inicio del tratamiento como la interrupción de este favorece la progresión de la enfermedad y se asocia a una mayor morbi-mortalidad. Excepto en los casos de mujeres embarazadas o en caso de inmunodepresión severa o presencia de enfermedades marcadoras, el inicio del TARV no es una urgencia. En todo caso, el inicio del TARV debe ser consensuado con la persona VIH + (VIH positivo), debiendo este estar informado de los riesgos y beneficios de este, de la necesidad de adherencia a las tomas y a los controles, como de la conducta ante olvido de tomas entre otros temas.

La toxicidad directa de las drogas antirretrovirales también contribuye a las complicaciones, sin embargo, cada generación de fármacos se asoció con menor toxicidad. Ya que incluso las toxicidades sutiles pueden resultar en una gran carga de enfermedad cuando los medicamentos se usan por décadas, las pautas de tratamiento ahora recomiendan regímenes basados tanto en su toxicidad a largo plazo como en su potencia antiviral (Deeks, Lewin & Havlir, 2013).

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa: tenofovir

Es un análogo nucleótido de la transcriptasa inversa, el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) fue aprobado por las autoridades reguladoras de drogas americana y europea y estuvo disponible para el tratamiento de la infección por VIH a partir del 2002. De allí en adelante fue incluido dentro de los regímenes más recomendados y dentro del grupo de fármacos del que forma parte ha sido por muchos años el más utilizado, gracias a su gran eficacia y buena tolerancia. (Cid-Silva- .et.al.-, 2019).

Dentro de los efectos adversos más comunes se puede mencionar náuseas, vómitos, diarrea y cefalea, aumento de transaminasas y CPK. Los de mayor gravedad, fueron la nefrotoxicidad, produce disfunción tubular y las alteraciones óseas (osteopenia), que traduce en una disminución en la densidad de la masa ósea, por altos niveles de circulación de este en sangre. (Lupo, 2011)

Sin embargo, se detectó en los regímenes que contenían TDF una mejoría en parámetros del perfil lipídico lo que contaba como una ventaja para su utilización. A pesar de esto, estas cuestiones de gravedad llevaron a la búsqueda de una alternativa por lo que en 2015 surgió el tenofovir alafenamida fumarato (TAF), un nuevo profármaco oral del TDF, que se incorporó a los regímenes con emtricitabina, elvitegravir / cobicistat (Genvoya) y también se encuentra en combinación con bictegravir y emtricitabina (Bictarvy). Se vio que estas combinaciones tenían menor impacto en función renal y mineral ósea a diferencia de los tratamientos con TDF, se cree que es gracias a la reducción en la dosis que se logra con TAF que permite alcanzar los mismos niveles terapéuticos del TDF pero sin generar tan altas concentraciones en plasma.

Recientemente se probó que si bien el tratamiento con TAF era más seguro con respecto a parámetros renales y óseo si generó alteraciones en el perfil lipídico desplegando un aumento en los parámetros de colesterol total y LDL que llevan a convertir su uso en una controversia en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, sobrepeso u obesidad. (Cid-Silva- .et.al.-, 2019)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) varios estudios han demostrado que, en comparación con la población general, las personas VIH+ tienen mayor probabilidad de desarrollar ciertas enfermedades no transmisibles, incluyendo enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal y cáncer. Es menester estudiar los efectos adversos causados

por el TARV dentro de la esfera metabólica en dichos pacientes debido a la poca evidencia sobre estos parámetros en nuevos fármacos.

Se necesitan más estudios para comprender el mecanismo que explica la diferencia observada en el aumento de peso entre los regímenes basados en INTI y entre estos regímenes y los regímenes basados en INNTI o IP (Bourgi, 2019).

Problema

¿Pueden los nuevos antirretrovirales producir efectos adversos a nivel metabólico no detectados en ensayos clínicos? Haciendo hincapié en peso, índice de masa corporal (IMC), colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Continuación de relevamiento de datos que comenzó en 2019 en Instituto CAICI.

Objetivos

- *General*

Reconocer los efectos sobre el peso corporal y perfil lipídico en los pacientes VIH positivos bajo tratamiento con esquemas basados en inhibidores de la integrasa (II) y tenofovir alafenamida fumarato (TAF).

- *Específicos*

- Caracterizar a los pacientes bajo estudio según peso e IMC. Determinar si dichas variables presentan asociación con el TARV y si sufrieron alteraciones de un año a otro según tipo de tratamiento.

- Caracterizar el perfil lipídico de los pacientes VIH+ según TARV 2020.

- Identificar alteraciones del año 2019 al año 2020 en el perfil lipídico de los pacientes VIH+ según TARV 2020.

- Caracterizar a los pacientes bajo estudio según valores de CD4 y CD8 y determinar si dichas variables sufren alteraciones de un año a otro.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional y descriptivo de tipo transversal. Los datos fueron recabados a partir de las historias clínicas de un grupo de pacientes VIH+ asistidos

en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI) de la ciudad de Rosario, entre las fechas agosto a noviembre 2020 que fueron participantes del estudio durante 2019. Posteriormente se volcaron en una planilla de Microsoft Excel para su procesamiento en el software estadístico R Studio.

Participantes.

Se trabajó con una población objetivo, que quedó conformada por la totalidad de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y que asistieron a la consulta en el rango del periodo a estudiar y cuyas historias clínicas se encontraron disponibles para la recolección de los datos. La muestra quedó conformada por un total de 78 pacientes.

La recolección de datos se realizo en un consultorio del Instituto CAICI de la ciudad de Rosario. Para asegurar la anonimidad se codificó cada paciente con el número de Historia Clínica que les fue otorgado en el Instituto CAICI. Se identifica a los participantes por número de historia clínica, sexo y edad.

Procedimiento.

Los resultados fueron expresados en tablas de frecuencia y/ o gráficos según la naturaleza de las variables. Para las variables cualitativas se utilizaron gráficos de torta o gráficos de barras y sus correspondientes tablas de frecuencia. Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central, como son la media o la mediana, y sus correspondientes medidas de dispersión, como son el desvío estándar (SD) y el rango intercuartílico (IQR).

Para estudiar asociación entre dos variables, se utilizó la Prueba Chi-Cuadrado de asociación considerando un nivel de significación del 10%, es decir, se consideró que la asociación entre dos variables es estadísticamente significativa cuando la probabilidad asociada al test es inferior a 0.10 ($p < 0.10$).

Para estudiar si los promedios de dos muestras son independientes se utiliza el test-t para muestras independientes y para estudiar diferencias entre los promedios de una variable de un año a otro, se utiliza el test de diferencias de medias apareadas. En ambos casos se considera también un nivel de significación del 10%.

De cada paciente se determinó el peso corporal, índice de masa corporal, valores de perfil lipídico que incluye colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, y por último tratamiento, todos los parámetros se evaluaron planteando una comparación entre 2019 y 2020.

Índice de masa corporal (IMC): Es un indicador antropométrico utilizado para detectar obesidad, una enfermedad crónica caracterizada por la acumulación excesiva de grasa corporal, lo cual se asocia a riesgo para la salud, especialmente en el área cardiovascular. El IMC es un parámetro ampliamente utilizado para clasificar la adiposidad corporal global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1995), valores de IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m^2 son coincidentes con un peso corporal saludable en adultos. Clasificación en: normo peso (20-24 kg/m^2), sobrepeso (25-29 kg/m^2) y obesos (30 o más kg/m^2).

Sin embargo, el IMC no proporciona información acerca de la distribución de la grasa corporal. Esto es un aspecto de relevancia, ya que se ha establecido que el lugar de depósito y la distribución de la grasa en el cuerpo representa un riesgo diferente, correspondiendo al tejido adiposo abdominal y más específicamente al tejido adiposo peri visceral (mesenterio, omentos) el que se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, y cáncer, entre otras (Lee, Huxley, Wildman & Woodward, 2008).

Perfil lipídico: Es un parámetro de laboratorio que permite medir el valor de estos lípidos en sangre, ya que un aumento es sus valores normales se asocia con mayor riesgo de ateroesclerosis y por lo tanto lo convierte en un factor de riesgo cardiovascular independientemente del peso corporal. Se toman como valores normales de referencia en colesterol total <200mg/dl, colesterol LDL <100mg/dl y triglicéridos <150mg/dl (Mora Rojas, Arenas, Gómez, Portillo, Arapayù, Vanni,2020).

Criterios de Inclusión:

- Pacientes VIH+ que participaron en el estudio 2019 y cuya historia clínica se encontró disponible para la recolección de datos.
- Pacientes VIH (+) con ELISA (+) y carga viral o Western Blot reactivo confirmatorio.
- Pacientes mayores de 16 y menores de 75 años.
- Pacientes que hayan iniciado TARV en un período no menor a 6 meses.

- Pacientes que reciben TARV basados en esquemas con Inhibidores nucleósidos, Inhibidores no nucleósidos e inhibidores de la integrasa.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no participaron en el estudio realizado en 2019 o cuya historia clínica no se encontró disponible.

- Pacientes que la edad no sea entre 16 y 75 años.

- Pacientes que no hayan iniciado el TARV o lo hayan recibido por un período menor a 6 meses.

Variables:

- Fármaco. Variable cualitativa nominal. ATAZANAVIR, CABOTEGRAVIR, DARUNAVIR, DOLUTEGRAVIR, EFAVIRENZ, ELVITEGRAVIR, RALTEGRAVIR, RILPIVIRINA, TAF.
- TARV. Variable cualitativa nominal. II (inhibidores de integrasa), IP (inhibidores de proteasa), INN (inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa), TAF (tenofovir alafenamida).
- Sexo. Variable cualitativa nominal. F (femenino), M (masculino), T(transexual).
- Edad. Variable cuantitativa discreta, medida en años.
- Peso. Variable cuantitativa continua, medida en Kg.
- IMC. Variable cuantitativa continua, medida en Kg/m^2.
- Colesterolemia total. Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl.
- Colesterolemia LDL. Variable cuantitativa continua, expresada mg/dl.
- Triglicéridemia. Variable cuantitativa continua, expresada en mg/dl.
- Valor de CD4. Variable cuantitativa discreta, medida en plasma expresada ml^3.
- Valor de CD8. Variable cuantitativa discreta, medida en plasma expresada ml^3.

RESULTADOS

A fin de responder a los objetivos específicos de esta tesina, se tomó información a partir de las historias clínicas de 78 pacientes HIV+ del Instituto CAICI de la ciudad de Rosario tratados con nuevos antirretrovirales en 2019 y su actualización en 2020.

A continuación, se realiza una comparación de los fármacos de los esquemas de TARV de los pacientes HIV+ para los años 2019 y 2020. Se consideran 76 pacientes bajo estudio, ya que se desconoce la información del fármaco y tratamiento para 2 pacientes de la muestra bajo estudio.

Tabla1: fármacos de los esquemas de TARV 2019 de pacientes HIV+.

	Familia TARV 2019				
FARMACO	**II**	**INN**	**IP**	**TAF**	**Total**
ATAZANAVIR	-	-	3	-	3
CABOTEGRAVIR	1	-		-	1
DARUNAVIR	-	-	2	-	2
DOLUTEGRAVIR	9	-	-	-	9
EFAVIRENZ	-	29	-	-	29
ELVITEGRAVIR	2	-	-	-	2
RALTEGRAVIR	7	-	-	-	7
RILPIVIRINA	-	3	-	-	3
TAF	-	-	-	20	20
Total	**19**	**32**	**5**	**20**	**76**

En la Tabla 1 se observa que los esquemas basados en INN representan el 42,11% del total, mientras que los basados en TAF representan el 26,32%, los esquemas basados en II representan el 25% y los esquemas basados en IP sólo el 6,57%.

Durante el año 2019, el fármaco utilizado con mayor frecuencia fue “efavirenz” con un porcentaje del 38,15% y en segundo lugar se encuentra el TAF con un 26,31% del total.

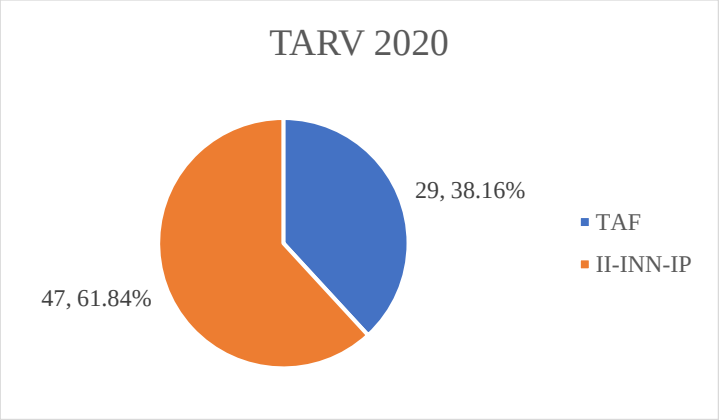
Tabla 2: fármacos de los esquemas de TARV 2020 de pacientes HIV+.

	Familia TARV 2020				
Fármaco	**II**	**INN**	**IP**	**TAF**	**Total**
ATAZANAVIR	-	-	2	-	2
CABOTEGRAVIR	1	-	-	-	1
DARUNAVIR	-	1	2	-	3
DOLUTEGRAVIR	9	-	-	-	9
EFAVIRENZ	-	23	-	1	24
ELVITEGRAVIR	1	-	-	-	1
RALTEGRAVIR	3	-	-	-	3
RILPIVIRINA	-	5	-	-	5
TAF	-	-	-	28	28
Total	**14**	**29**	**4**	**29**	**76**

En el año 2020 se observa la misma cantidad de pacientes tratados con esquemas basados en INN y esquemas basados en TAF. En dicho año, el fármaco más utilizado pasó a ser TAF representando el 38,15% del total, en segundo lugar se ubica “efavirenz” con un 30,26%. Sólo el 5,26% de los pacientes son tratados con un esquema basado en IP. Cabe destacar que en 2020 la diferencia se debe a la utilización de nuevos esquemas basados en TAF que se encuentra junto a Bictegravir y Emtricitabina (Bictarvy) y a Cobicistat y Emtricitabina (Genvoya) ya utilizado durante 2019.

Dado que el objetivo principal es poder comparar el perfil de los pacientes tratados con esquemas basados en TAF vs el perfil de pacientes tratados con esquemas basados en otros fármacos, los esquemas II, INN e IP van a ser considerados como un solo grupo llamado II-INN-IP.

Gráfico 1: distribución de pacientes según TARV 2020.



En el Gráfico 1 se observa que en el año 2020 el 61,84% (47) de los 76 pacientes fueron tratados con esquemas basados en fármacos que pertenecen a los II-INN-IP y el 39,75% (29) utilizaron esquemas basados en TAF.

A continuación, se presenta la caracterización de la muestra de pacientes bajo estudio según sexo, edad y TARV 2020.

Tabla 3: distribución de pacientes según sexo, edad y TARV 2020.

				TARV 2020			
Variable	Categorías	Valores faltantes	Total	II-INN-IP	TAF	P-Value	Test
n			78	47	29		
Sexo, n (%)	F	0	17 (21.8)	12 (25.5)	5 (17.2)	0.576	Chi-squared
	M		61 (78.2)	35 (74.5)	24 (82.8)		
Edad, mean (SD)		0	48.0 (11.9)	47.7 (11.2)	49.1 (13.4)	0.639	Two Sample T-test

En la Tabla 3 se observa que en el 78,20% (61) de los pacientes bajo estudio son de sexo masculino y el 21,80% (17) son de sexo femenino. Las distribuciones según sexo dentro del grupo de pacientes tratados con esquemas basados en fármacos que pertenecen a II-INN-IP y dentro del grupo de pacientes tratados con esquemas basados en TAF son similares. En base a la evidencia muestral, el sexo de los pacientes no presenta asociación con el TARV 2020.

La edad promedio de los pacientes bajo estudio es de 48 años, con una desviación estándar de 11,90 años. Dentro del grupo de pacientes tratados con esquemas basados en TAF se observa un promedio de edad levemente superior al promedio general, 49,10 años con una desviación estándar de 13,40 años, mientras que la edad promedio de los pacientes tratados con esquemas basados en fármacos del grupo II-INN-IP es de 47,70 años, con una desviación estándar de 11,20 años. Sin embargo, al considerarse un nivel de significación del 10%, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las edades promedio de los pacientes tratados con esquemas de fármacos basados en fármacos del grupo II-INN-IP y pacientes tratados con esquemas de fármacos basados en TAF.

A continuación, se presenta el análisis de la variable peso tanto para el año 2019 como para el año 2020.

Tabla 4: análisis del peso de los pacientes en 2019 y 2020.

			TARV 2020			
	Valores faltantes	Total	II-INN-IP	TAF	P-Value	Test
Peso 2019, mean (SD)	1	77.0 (13.7)	76.8 (14.9)	77.8 (11.9)	0.753	Two Sample T-test
Peso 2020, mean (SD)	1	78.2 (14.8)	77.8 (16.0)	79.3 (13.2)	0.663	Two Sample T-test

En la Tabla 4 se observa que en el año 2019 el peso promedio de los pacientes bajo estudio fue de 77 kg con una desviación estándar de 13,70 kg. Dentro del grupo de pacientes tratados con fármacos basados en el grupo de II-INN-IP se observa un peso promedio inferior al promedio general, 76,80 Kg con una desviación estándar de 14,90 Kg. Para los pacientes tratados con fármacos basados en TAF, el peso promedio en el año 2019 fue de 77,80 Kg, con una desviación estándar de 11,90 Kg.

En el año 2020 se observa un aumento en el peso promedio de los pacientes, el mismo ascendió a 78,20 Kg con una desviación estándar de 14,80 Kg. Dentro del grupo de pacientes II-INN-IP el peso promedio en el año 2020 fue 77,80 Kg con una desviación

estándar de 16 Kg y para los pacientes tratados con fármacos basados en TAF, el peso promedio en el año 2020 fue 79,30 Kg, con una desviación estándar de 13,20 Kg.

Tanto en el año 2019 como en el año 2020, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el peso promedio de los pacientes tratados con fármacos basados en II-INN-IP y pacientes tratados con fármacos basados en TAF.

Para continuar, para cada grupo de fármacos se desea estudiar si la variación que hubo del año 2019 al año 2020 en el peso de los pacientes es estadísticamente significativa o se debe al azar. Se presentan dichos resultados en la Tabla 5.

Tabla 5: variación del peso según grupo de fármaco.

Variable	TARV	n	Media 2019	Media 2020	Estadística	P-value
Peso 2019 vs 2020	TAF	29	77.759	79.266	-1.825	0.079
	II-INN-IP	46	76.776	777.72	-0.566	0.574
IMC 2019 vs 2020	TAF	29	25.753	26.253	-1.803	0.082
	II-INN-IP	45	26.579	26839	-0.623	0.537

En la Tabla 5, se observa que el peso promedio de los pacientes tratados con esquemas basados en TAF sufrió un aumento de casi el 2% al pasar de 77,76 Kg en 2019 a 79,27 Kg en 2020. En base a la evidencia muestral y considerando un nivel de significación del 10%, los pacientes tratados con esquemas de fármacos basados en TAF aumentan su peso de un año a otro, mientras que para los pacientes tratados con fármacos basados en II-INN-IP no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peso promedio de un año a otro.

A continuación se presenta el análisis del IMC de los pacientes según tratamiento para el año 2020. Para esto, se realiza la agrupación de la variable IMC en tres grupos: IMC < 25 Kg/m^2, IMC entre 25 y 30 Kg/m^2 e IMC >30 Kg/m^2.

Tabla 6: distribución de pacientes según grupo de IMC y TARV 2020.

			TARV 2020			
Variable	Categorías	Total	II-INN-IP	TAF	P-Value	Test
Rango IMC 2020, n (%)	IMC <25	31 (39.7)	20 (42.6)	10 (34.5)	0.349	Chi-squared
	25 <= IMC <30	30 (38.5)	15 (31.9)	14 (48.3)		
	IMC >=30	17 (21.8)	12 (25.5)	5 (17.2)		

En la Tabla 6, se observa que el 39,70% (31) de los pacientes bajo estudio presentan un IMC menor a 25 Kg/m^2, el 38,50% (30) un IMC entre 25 y 30 Kg/m^2 y el 21,80% (17)

un IMC mayor o igual a 30 Kg/m^2. Se observa, además, que el 48,30% (14) de los pacientes tratados con esquemas de fármacos basados en TAF presentan un IMC entre 25 y 30 Kg/m^2, mientras que dicho porcentaje desciende a 31,90% (15) en pacientes tratados con esquemas de fármacos basados en II-INN-IP. Sin embargo, al estudiar asociación entre el grupo de IMC y el TARV 2020, no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

Al analizar a la variable IMC sin realizar agrupaciones, se obtuvieron los mismos resultados que para la variable peso. Es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de IMC de pacientes tratados con esquemas basados en TAF y los pacientes tratados con esquemas basados en fármacos del grupo II-INN-IP, tanto en el año 2019 como en el año 2020. Sin embargo, se observa que de 2019 a 2020 los pacientes tratados con esquemas basados en TAF sufren un aumento de IMC significativo, mientras que los pacientes del otro grupo no.

Se presenta ahora la caracterización de pacientes bajo estudio según perfil lipídico de los mismos.

Tabla 7: perfil lipídico de los pacientes en 2020.

			TARV 2020			
Variable	Categorías	Total	II-INN-IP	TAF	P-Value	Test
Colesterol, n (%)	>200 mg/dl	27 (34.6)	15 (31.9)	12 (41.4)	0.555	Chi-squared
	OK	51 (65.4)	32 (68.1)	17 (58.6)		
Colesterol LDL, n (%)	>100 mg/dl	45 (57.7)	27 (57.4)	18 (62.1)	0.874	Chi-squared
	OK	33 (42.3)	20 (42.6)	11 (37.9)		
Triglicéridos, n (%)	>150 mg/dl	9 (11.5)	6 (12.8)	3 (10.3)	1000	Fisher's exact
	OK	69 (88.5)	41 (87.2)	26 (89.7)		

En la Tabla 7 puede observarse que el 34,60% (27) de los pacientes bajo estudio presentan un resultado de colesterol total por encima de 200 mg/dl en el año 2020. Dicho porcentaje asciende a 41,40% (12) si se considera a los pacientes tratados con fármacos basados en TAF y disminuye a 31,90% (15) si se considera a los pacientes tratados con fármacos basados en II-INN-IP.

Por otro lado, puede observarse que el 57,70% (45) del total de pacientes bajo estudio presenta colesterol LDL por encima de 100 mg/dl en el año 2020. Dicho porcentaje asciende a 62,10% (18) si se considera a los pacientes tratados con fármacos basados en TAF y es muy similar si se considera a los pacientes tratados con fármacos basados en II-

INN-IP, donde el porcentaje de pacientes con colesterol LDL por encima de 100 es de 57,40% (27).

Respecto a la variable triglicéridos, se observa que apenas el 11,50% (9) de los pacientes bajo estudio presentan un resultado de triglicéridos por encima de 150 mg/dl en el año 2020. Al considerar a los pacientes tratados con TAF se observa que este porcentaje desciende a 10,30% (3) y aumenta a 12,80% (6) en el grupo de pacientes tratados con fármacos basados en II-INN-IP.

Si bien se observaron algunas diferencias según tratamiento en la muestra de pacientes bajo estudio, en ninguno de los casos dichas diferencias resultaron estadísticamente significativas. En consecuencia, existe suficiente evidencia muestral para concluir que las variables grupo de colesterol total, grupo de colesterol LDL y grupo de triglicéridos no presentan asociación con la variable TARV 2020.

Dado que se cuenta con los valores de dichas variables tanto para el año 2019 como para el año 2020, se desea conocer si los promedios de dichas variables difiren según tratamiento. Para esto, se utiliza el test de medias para muestras independientes para comparar los promedios de las variables colesterol total y colesterol LDL y se utiliza el test de Kruskal-Wallis para comparar las medianas de la variable triglicéridos, dado que la misma no tiene distribución normal.

Tabla 8: Perfil lipídico de los pacientes en 2019 y 2020.

			TARV 2020			
Variable	Valores faltantes	Total	II-INN-IP	TAF	P-Value	Test
Colesterol total 2019, mean (SD)	7	187.3 (35.6)	184.3 (35.4)	195.6 (33.9)	0.190	Two Sample T-test
Colesterol total 2020, mean (SD)	7	188.1 (40.0)	187.3 (43.6)	193.2 (32.9)	0.524	Two Sample T-test
Colesterol LDL 2019, mean (SD)	9	109.4 (31.2)	106.8 (31.8)	116.7 (28.6)	0.191	Two Sample T-test
Colesterol LDL 2020, mean (SD)	7	113.7 (34.8)	114.3 (39.1)	116.5 (24.4)	0.771	Two Sample T-test
Triglicéridos 2019, median [Q1,Q3]	11	114.0 [74.5,176.5]	105.0 [74.0,169.0]	121.0 [86.0,211.8]	0.497	Kruskal-Wallis
Triglicéridos 2020, median [Q1,Q3]	8	129.0 [84.0,177.5]	129.0 [84.0,180.2]	126.0 [88.8,167.0]	0.880	Kruskal-Wallis

Normality test reports non-normal: distributions for: Triglicéridos 2019, Triglicéridos 2020.

En la Tabla 8 se observa que el promedio de colesterol total en 2019 es de 184,30 mg/dl con una desviación estándar de 35,40 mg/dl para los pacientes II-INN-IP y de 195,60 mg/dl con una desviación estándar de 33,90 mg/dl para los pacientes tratados con TAF. Si bien hay una diferencia de más de 10 mg/dl entre los promedios de ambos grupos, la misma no resulta estadísticamente significativa dado que la probabilidad asociada al test que compara dichos promedios es 0,19. Lo mismo ocurre en el año 2020, donde se observa un promedio de colesterol total de 187,30 mg/dl, con una desviación estándar de

43,60 mg/dl, para los pacientes tratados bajo esquemas II-INN-IP y un promedio de 193,20 mg/dl, con una desviación estándar de 32,90 mg/dl, para los pacientes tratados con esquemas de fármacos basados en TAF.

Al estudiar la variable colesterol LDL, se observa que la misma en 2019 presenta un promedio de 106,80 mg/dl, con una desviación estándar de 31,80 mg/dl, para los pacientes tratados con II-INN-IP y un promedio de 116,70 mg/dl, con una desviación estándar de 28,60 mg/dl para los pacientes tratados con TAF. Nuevamente, si bien se observa una diferencia de 10 puntos entre los promedios de ambos grupos, la misma no resulta estadísticamente significativa.

Por último, se observa el 50% de los pacientes bajo tratamiento II-INN-IP presenta un valor de triglicéridos por debajo de 105 mg/dl en 2019, mientras que el 50% de los pacientes tratados con esquemas de fármacos basados en TAF, en el mismo año presenta un valor de triglicéridos por debajo de 121 mg/dl. En el año 2020 la mediana para el primer grupo es de 129 mg/dl y para el segundo grupo de 126 mg/dl. Nuevamente, tanto en 2019 como en 2020, las diferencias observadas en las medianas de ambos grupos no resultaron estadísticamente significativas.

En los resultados anteriores pareciera observarse diferencias de un año a otro sobre la misma variable. En consecuencia, se realiza un análisis para estudiar si el perfil lipídico de los pacientes de cada tratamiento sufre alteraciones de un año a otro.

Tabla 9: variaciones en el perfil lipídico de los pacientes del año 2019 a 2020.

Variable	TARV	n	Media 2019	Media 2020	Estadística	P-value
Colesterol total 2019 vs 2020	TAF	27	195.593	193.222	0.245	0.809
	II-INN-IP	42	184.310	187.310	-0.418	0.678
Colesterol LDL 2019 vs 2020	TAF	24	117.417	114.917	0.537	0.596
	II-INN-IP	40	106.750	110.775	-0.732	0.469
Triglicéridos 2019 vs 2020	TAF	23	163.043	151.435	0.635	0.532
	II-INN-IP	39	129.410	144.872	-1163	0.252

En la Tabla 9 se observa que el colesterol total promedio mostró una leve diferencia de 2,37 mg/dl para los pacientes tratados con TAF, disminuyendo de 195,59 mg/dl en 2019 a 193,22 mg/dl en 2020 y aumentó 3 mg/dl para los pacientes tratados con fármacos basados en II-INN-IP, pasando de un colesterol total promedio de 184,31 mg/dl en 2019 a un promedio de 187,31 mg/dl en 2020. Dichas diferencias no resultaron

estadísticamente significativas, tanto para pacientes tratados bajo esquemas basados en TAF como para pacientes tratados bajo esquemas basados en II-INN-IP.

Respecto a la variable colesterol LDL, se observa una disminución de apenas 2 mg/dl para pacientes tratados bajo esquemas basados en TAF y un aumento de apenas 3 mg/dl para pacientes tratados bajo esquemas basados en II-INN-IP. Nuevamente, las diferencias encontradas de un año a otro no resultan estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos de pacientes.

Por último, se observa que el promedio de la variable triglicéridos desciende de 163,04 mg/dl en el año 2019 a 151,44 mg/dl en el año 2020 para los pacientes tratados con TAF y aumenta de 129,41 mg/dl en el año 2019 a 144,87 mg/dl en el año 2020 para los pacientes tratados con fármacos basados en II-INN-IP. Sin embargo, dichas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Para continuar se presentan los valores CD4 y CD8 de los pacientes tratados con nuevos antirretrovirales para los años 2019 y 2020.

Tabla 10: valores CD4 y CD8 en el año 2019 y 2020 para pacientes tratados con nuevos antirretrovirales.

Variable	Nº pacientes	Promedio	Desvio	Valor mínimo	Valor máximo	Mediana	Moda
CD4 2019	77	793.80	±390.18	138	2575	755	552
CD4 2020	75	758.21	±385.27	113	2076	672	651
CD8 2019	74	834.01	±340.71	212	1962	755.50	706
CD8 2020	75	819.52	±346.88	147	1908	759	614

Como se observa en la Tabla 10, las estadísticas resúmenes de cada variable fueron calculadas a partir de diferentes tamaños muestrales, dado que se desconoce el valor de la variable para algunos pacientes.

Con respecto al valor absoluto de linfocitos TCD4, en la Tabla 10 se observa que para el año 2019 el recuento varía entre 138 y 2575 por ml^3, observándose un valor promedio de 793,80 por ml^3, con una desviación estándar de 390,18 por ml^3. Además, se observa que el 50% de los pacientes presenta un valor menor a 755 por ml^3 y que el valor más frecuente es 552 por ml^3. Durante el año 2020, dicha variable toma valores entre 113 y 2076 por ml^3, observándose un promedio de 758,21 por ml^3, con una desviación estándar de 385,27

por ml^3. En el año 2020, el 50% de los pacientes presentó un valor de CD4 menor a 672 por ml^3, siendo el valor más frecuente 651 por ml^3.

Respecto a los linfocitos TCD8, se observa que el recuento varía entre 212 y 1962 para el año 2019 y entre 147 y 1908 por ml^3 para el año 2020. El valor promedio de CD8 en 2019 fue 834,01 por ml^3, con una desviación estándar de 340,71 por ml^3 y en 2020 dicho promedio mostró una disminución a 819,52 por ml^3, con una desviación estándar de 346,88 por ml^3.

Se desea estudiar si las diferencias encontradas de un año a otro son estadísticamente significativas. A continuación, se presentan los resultados de las pruebas de hipótesis que busca determinar si los promedios de CD4 y CD8 sufrieron modificaciones de un año a otro. Para esto, se deja afuera a aquellos pacientes para los cuales no se conoce el valor de la variable en ambos años.

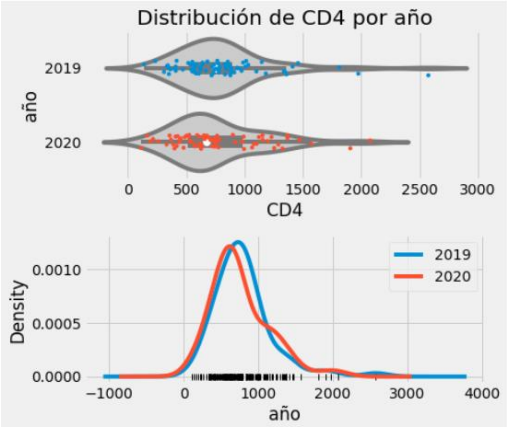
Tabla 11: Resultado de la prueba de hipótesis para contrastar si los promedios de CD4 y CD8 son los mismos en 2019 y 2020.

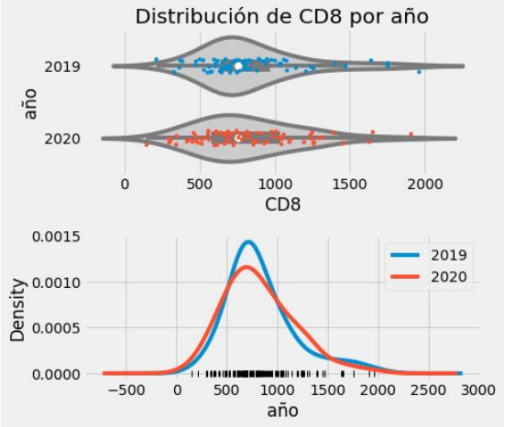
Variable	N	Promedio 2019	Promedio 2020	Estadística	P-value
CD4	74	787.554	759.378	0.914	0.364
CD8	71	831.986	826.930	0.169	0.866

En base a la evidencia muestral y considerando un nivel de significación del 5%, no se observan diferencias estadísticamente significativas en los promedios de CD4 y CD8 entre los años 2019 y 2020.

Se presenta a continuación, el gráfico y resultado del test de Kolmogorov–Smirnov que permite analizar si la distribución de CD4 y CD8 en el año 2020 difiere de la distribución en el año 2019.

Gráfico 2: distribuciones de CD4 y CD8 en 2019 y 2020.





En el Gráfico 2 se observa que las distribuciones de CD4 y CD8 son asimétricas hacia la derecha tanto en 2019 como en 2020. Dichas distribuciones parecieran comportase de manera similar de un año a otro y como se mencionó anteriormente, el centro de la distribución es el mismo de un año a otro.

Al realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la misma resultó no significativa tanto para CD4 (p-value=0.42), como para CD8 (p-value=0.81). Es decir, en base a la evidencia muestral y considerando un nivel de significación del 10%, la distribución de CD4 y CD8 no sufre alteraciones de un año a otro.

Por último, se desea investigar si el recuento de CD4 y CD8 difiere según TARV en los años 2019 y 2020.

Tabla 12: valores de CD4 y CD8 según TARV 2020.

			TARV 2020			
Variable	Valores faltantes	Total	II-INN-IP	TAF	P-Value	Test
CD4 2019, median [Q1,Q3]	1	755.0 [566.0,897.0]	780.0 [574.0,967.5]	720.0 [556.0,872.0]	0.395	Kruskal-Wallis
CD4 2020, mean (SD)	3	758.2 (385.3)	748.1 (377.4)	781.2 (414.6)	0.731	Two Sample T-test
CD8 2019, median [Q1,Q3]	4	755.5 [636.5,970.8]	754.5 [645.5,941.5]	749.0 [621.0,1039.0]	0.969	Kruskal-Wallis
CD8 2020, median [Q1,Q3]	3	759.0 [580.0,1034.0]	708.0 [589.5,888.5]	930.0 [515.0,1195.0]	0.173	Kruskal-Wallis

Normality test reports non-normal: distributions for: CD4 2019, CD8 2019, CD8 2020.

En la Tabla 12 se observa que en el año 2019 el 50% de los pacientes bajo estudio presenta un recuento de CD4 inferior a 755 por ml^3. Al observar a los pacientes tratados bajo esquemas basados en TAF en dicho año se observa que el 50% presenta un valor de CD4 inferior a 720 por ml^3, mientras que el 50% de los pacientes tratados con fármacos del grupo II-INN-IP presenta un valor de CD4 de al menos 780 por ml^3 durante el mismo año.

En el año 2020, el promedio general de CD4 fue de 758,2 por ml^3 con una desviación estándar de 385,3. Para el grupo de pacientes tratados con TAF se observó un promedio de 781,2 por ml^3 y para el grupo de pacientes tratados con esquemas basados en II-INN-IP se observó un promedio de 748,1 por ml^3 con una desviación estándar de 377,4.

Considerando la variable CD8, el 50% de los pacientes bajo estudio presentó un valor por debajo de 755,5 por ml^3 en el año 2019 y por debajo de 759 por ml^3 en el año 2020.

En el año 2019, el 50% de los pacientes tratados con TAF presentó valores de CD8 por debajo de 754,5 por ml^3 y el 50% de los pacientes tratados con II-INN-IP presentó valores de CD8 por debajo de 749 por ml^3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de ambos grupos en el año 2019. Lo mismo ocurre en el año 2020, donde la mediana de CD8 para el grupo de pacientes tratados con TAF fue de 930 por ml^3 y la mediana de CD8 para el grupo de pacientes tratados con II-INN-IP fue de 708 por ml^3.

En base a la evidencia muestral y considerando un nivel de significación del 10%, las medidas de tendencia central de las variables CD4 y CD8 no difieren según tratamiento, tanto en 2019 como en 2020.

Discusión

La generalización del uso de las drogas antirretrovirales cambió el curso de la infección por VIH transformándola en una afección crónica con una expectativa de vida similar a la población general. La proporción de pacientes que llegan a edades avanzadas aumentó en forma considerable, observándose las comorbilidades propias de esa etapa más precoces en los pacientes seropositivos. (Antiretroviral Therapy Cohort 2008).

La obesidad y el sobrepeso son muy comunes en la población general produciendo en consecuencia un aumento en el riesgo de muerte y aparición de factores de riesgo asociados. En las personas que conviven con el VIH se ha observado una ganancia de peso en los últimos tres años. Los ensayos clínicos y los estudios de cohortes han mostrado tasas variables de aumento de peso en personas que toman inhibidores de la integrasa, especialmente junto con tenofovir alafenamida (TAF). Por el contrario, existe

alguna evidencia de que tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y efavirenz inhiben el aumento de peso (Carr, 2020). En el presente trabajo se pudo observar que del 2019 al 2020 hay un aumento en el peso promedio de los pacientes estudiados mayor para aquellos con esquemas basados en TAF, pero no se pudo demostrar significancia estadística. Sin embargo si se pudo comprobar dentro del grupo de pacientes con esquemas basados en TAF de 2019 a 2020 cuya variación en el peso fue de casi el 2% con un nivel de significancia del 10% concluyendo que en estos pacientes el aumento de peso se relaciona con el esquema utilizado en coincidencia con lo planteado por Carr en el la Conferencia de Glasgow de HIV 2020 ya que en Bictarvy (TAF/FTC/bictegravir) encontramos un II junto con TAF dando cuenta de que esta asociación generaría un aumento en el peso, no así en aquellos con esquemas basados en II-INN-IP. Cabe destacar que no se tuvieron en cuenta las cuestiones alimentarias y dietéticas de cada paciente que podrían también diferir los resultados. Por otro lado también sucede frecuentemente que el paciente bajo TARV especialmente aquellos bajo esquema basado en II presentan ganancia de peso que los devuelve a un valor normal para la población general lo que implica que no presentan sobrepeso u obesidad (Carr, 2020). En efecto en este trabajo se observó una diferencia ajustada en cuanto a los valores de IMC donde el 39,07% presentan un IMC menor a 25Kg/m2 y un 38,50% un IMC entre 25 y 30Kg/m2 de los cuales un 48,30% presenta un esquema basado en TAF, solo un 21,08% presentó un IMC mayor a 30Kg/m2 lo cual coincide con lo planteado por Carr donde es muy probable que el aumento de peso en los pacientes en realidad los haya regresado a valores normales de IMC lo cual se considera un valor menor a 25Kg/m2, sin embargo este trabajo mostró que al igual que en la variable del peso si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de IMC y el TARV, si se observó que de 2019 a 2020 los pacientes tratados con esquemas basados en TAF sufren un aumento del IMC significativo a diferencia de los pacientes tratados con el otro grupo II-INN-IP.

En el estudio ADVANCE , que comparó dos combinaciones basadas en dolutegravir con el tratamiento basado en efavirenz, los participantes que recibieron dolutegravir aumentaron de peso, especialmente si también recibieron TAF. Pero la cantidad de peso que ganaron significó que después de dos años pesaran lo mismo que sus homólogos VIH negativos, según los hallazgos de dos estudios de población general en Sudáfrica (McCann, et.al. 2019). Pero para lograr un aumento de peso que podría ponerlos en mayor riesgo de muerte, las personas con VIH en el rango de peso normal necesitarían aumentar

más de 15 kg, un orden de magnitud más alto que el aumento de peso observado en la mayoría de los ensayos clínicos y estudios de cohortes (Carr, 2020). En este sentido en este trabajo se observó que tanto para 2019 como para 2020 la desviación estándar dentro de los pesos promedio de los pacientes no superó los 15kg por lo que iría en concordancia respecto a lo planteado por Carr.

Con respecto al perfil lipídico este trabajo no evidenció diferencias significativas con respecto a este perfil a diferencia de lo que si sucedió con el peso corporal y el IMC. Es decir, los pacientes cuyos esquemas 2020 se basaron en TAF y en INN si bien durante este año presentaron aumento en el perfil lipídico por sobre valores normales no fue estadísticamente significativo. Contrariamente a esto la tesis planteada por Cid Silva donde se realizaron tres estudios comparativos donde en uno de ellos se evaluó las modificaciones en el perfil lipídico de los pacientes VIH naive y pretratados que iniciaron tratamiento con EVG/c/FTC/TAF (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TAF) y EVG/cobicistat/FTC/TDF desde enero 2015 hasta enero 2018. Los pacientes que iniciaron tratamiento con EVG/c/FTC/TAF tuvieron un empeoramiento de los valores de colesterol total, LDL-C y triglicéridos tras 48 semanas de tratamiento; no hubo cambios significativos en estos parámetros en el grupo a tratamiento con EVG/c/FTC/TDF. En el seguimiento de los pacientes del grupo con EVG/c/FTC/TAF se comprobó que un alto porcentaje tuvo niveles de lípidos por encima del rango normal a las 48 semanas (un 63,1% niveles por encima del rango normal de colesterol total, un 56,2% de LDL-C) y un 11,9% de los pacientes en este grupo tuvieron que recibir fármacos hipolipemiantes (Cid Silva, 2019).

Por otro lado también se realizó un estudio en el que se comparó un grupo de casos de 446 personas que cambiaron a un régimen que contenía TAF con un grupo de control de 162 personas que permanecieron en un régimen sin TAF, específicamente, abacavir / dolutegravir / lamivudina (nombre comercial: Triumeq) y evaluó el aumento de peso, el IMC y los efectos secundarios metabólicos. Este estudio reveló que los participantes del grupo de casos mostraron un aumento de peso significativamente mayor en comparación con los del grupo de control, pero, aunque el IMC fue más alto después de 12 meses entre el grupo de casos que el grupo de control, no se encontraron tasas más altas de diabetes, dislipidemia o hipertensión en el grupo de casos en comparación con el grupo de control (Darnell, Karis, Qin y Hill, 2020). Este estudio si bien es de una clase diferente al aquí presentado, revela resultados similares, donde se vio un cambio significativo en el

aumento de peso e IMC sobre todo en pacientes tratados con TAF, pero no se observaron cambios significativos en cuanto a el aumento de los valores de laboratorio en el perfil lipídico. Tal vez esto se deba a el tiempo de uso del fármaco.

En el 11th IAS Conference on HIV Science realizado entre el 18 y el 21 de julio del reciente año se presentaron los resultados del estudio SALSA del cual participó el Instituto CAICI , donde se demostró que simplificando el TARV a dos drogas (lamivudina/dolutegravir) se mantuvo la eficacia virológica e inmunológica y no se verificó aumento de peso u otros efectos adversos significativos. Estos resultados sumados a otros en el mismo sentido indican que los tratamientos duales son el futuro de las nuevas estrategias de tratamiento antiretroviral.(11th IAS Conference, 2021)

Conclusiones

Se evidenció un aumento de peso significativo desde el 2019 al 2020 en los pacientes tratados con esquemas basados en TAF.

En el análisis de perfil lipídico la mayoría de aquellos tratados con esquemas basados en TAF y con INN presentaron aumento en estos valores, aunque este aumento no fue estadísticamente significativo y tampoco se relacionó al TARV utilizado por cada paciente.

Los pacientes tratados con esquemas basados en II-INN-IP no presentaron alteraciones significativas, excepto cuando se combinó TAF con Inhibidores de la integrasa como elvitegravir y bictegravir.

Los hallazgos de este estudio sugieren establecer estrategias de cambios de estilo de vida para evitar el sobrepeso, un factor de riesgo cardiovascular relacionado al TARV.

Fortalezas y limitaciones.

- La principal fortaleza de este estudio fue la ventaja que proporciono el poder realizar un seguimiento de los pacientes desde el 2019 al 2020 permitiendo evidenciar la evolución de estos y ver un panorama mas amplio con respecto a la información recolectada.

- La principal limitación fue el número de pacientes estudiados ya que se esperaba que fueran más, pero en algunos casos las historias clínicas o la información requerida no se encontraba disponible.

Bibliografía

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. (2008). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet*, *372*(9635), 293-299.

Balarezo López, G. (2015) Algunos aspectos de la historia social del SIDA en los inicios de la epidemia. *Desde el Sur, 4 (1),* 92-107.

Bourgi, K. (2019) Greater weight gain among treatment - naive persons starting intregrase inhibitors. *Clinical Infectous diseases, 70 (7),* 1267-1274.

Cahn, P. & Krolewiecki, A. (2006) Infección por HIV: historia natural. *Actualizaciones en SIDA,14 (54),* 120-125.

Castro KG; Ward JW; Slutsker L; Buehler JW; Jaffe HW & Berkelman RL. (1993). Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adult. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS. *Clinical Infectous Diseases, 17 (4),* 802-810.

Chávez Rodríguez. E, Castillo Moreno. RC (2013). Revision bibliográfica sobre HIV/SIDA. *Multimed, 17 (4),* 1-25.

Cid-Silva. P, Fernández Bargiela. N, Margusino-Framiñan. L, Balboa-Barreiro. V, López-Calvo. S, Vazquez-Rodriguez. P (2019). Treatment with Tenofovir Alafenamida Fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus

treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate, each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat and Emtricitabine. *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology, 124 (4).* 479-490.

Cid Silva. P (2019). *Inhibidores de la Integrasa eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con infección por VIH.* Fundación Dialnet, España.

Carr. A, (2020) *VIH y obesidad-VIH Glasgow 2020 KL1.* Recuperado de: https://www.aidsmap.com/news/oct-2020/weight-gain-hiv-treatment-what-normal-and-what-harmful.

Darnell. J, Karris. M, Qin. H, Hill. L (2018) *Impact of Switching to an antiretroviral régimen Containing tenofovir alafenamida on weight gain and development of metabolic side effects.* University of California San Diego, California.

Deeks. S, Lewin. S & Havlir. D (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet, 382 (9903),* 1525-1533.

Del Río. C, Curran. J (2012). Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por VIH. Capítulo 121. En Mandell, Douglas, Bennet, *Enfermedades Infecciosas (*7ma edición). España: Elsevier.

Fundación Huésped. (2018). *VIH en Argentina, Datos sobre la epidemia.* Recuperado de www.huesped.org.ar/?attachment_id=19590

García López. J, Povedano Cardenas. M, Molina Osuna. A, (2012). *Manual de laboratorio Microbiología para el diagnóstico de infecciones genitales,* Omniascience.

Gibson. A, Pharm. D, Spivak. A, Presson. A, Jamjian. C (2018).) Weight and BMI Changes in HIV-Infected Virologically Suppressed Adults are Switching to an Elvitegravir- or Dolutegravir-Containing Regimen. *Open Journal Infectous Diseases, 5 (1).*

IAS Conference (2021). *Trapia antirretroviral: ¿es hora de cambiar el paradigma?*: recuperado de www.rapporteurs.ias2021.org

Kauppinen. KJ, Kivela. P, Sutinen. J. (2019). Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamida Fumarate Significantely Worsens the Lipid profile in a real world setting. *AIDS Pacient Care STDS, 33 (12).* 500-506.

Kumar. V, Abbas. A, Aster. J, Robbins. S, Cotran. R. (2015). *Patología Estructural y Funcional (* 9na Edición*).* España: Elsevier.

Lake.J, Kunling. W, Bares. S, Debroy. P, Godfrey. C, Koethe. JR… Erlandson. KM. (2019). Risk Factors for excess weight gain following switch to integrase inhibitor – based art. *Clinical Infectous Diseases,*

Lupo. S. (2003). *Clínica y Terapéutica de la infección por HIV/SIDA.* (Tomo II). Rosario: UNR editora.

Lupo. S. (2011). El paciente con HIV y SIDA, en: Greca. A, Gallo. R, Parodi. R, Carlson. D. *Terapéutica Clínica.* (2da edición, 655-666). Buenos Aires: Corpus.

Lupo. S. (2011). Infecciones oportunistas en paciente con HIV y SIDA, en: Greca. A, Gallo. R, Parodi. R, Carlson. D. *Terapéutica Clínica. (*2da edición, 667-674). Buenos Aires: Corpus.

Lupo, S. (2014) "Adherencia al Tratamiento antirretroviral"; Cuadernos de HIV/Sida Buenos Aires Vol 1, Núm 3, Dec 2014, ARKHETIP.

Miranda Gomez. O, Nàpoles Perez. M. (2009). Historia y teorias de la aparicion del Virus de Inmunodeficiencia Humana. *Revista Cubana de Medicina Militar, 38 (3-4).* 63-72.

Organización Mundial de la Salud. (2013).) *Global Update On HIV Treatment 2013: Results, Impact And Opportunities. WHO report. June 2013.* Recuperado de: www.unaids.org/es/resources/documents/2013/20130630_treat ment_report.

Organización Mundial de la Salud. (2019). *VIH/SIDA Datos y cifras.* Recuperado de: www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids.

Pantaleo. G, Menzo. S, Vaccarezza. M, Graziosi. C, Cohen. J, Demarest. J…Fauci.A. (1995). Studies in subjects with long term nonprogressive Human Inmunodeficiency Virus Infection. *The New England Journal of Medicine. 332 (4).* 209-216.

Salomon. H, Quarlery. J, Gómez. N (2008) Etiología y Fisiopatogenia del VIH/SIDA en Cecchini. E, González. S. *Infectologia y enfermedades infecciosas.* Argentina: Journal ediciones.

Stocker. H, Scheller.C, Jassoy. C. (2000). Destruction of primary CD4+T cells by cell-cell interaction in Human Inmunodeficiency Virus type 1 infection in vitro. *Journal of General Virology. 81.* 1907-1911.

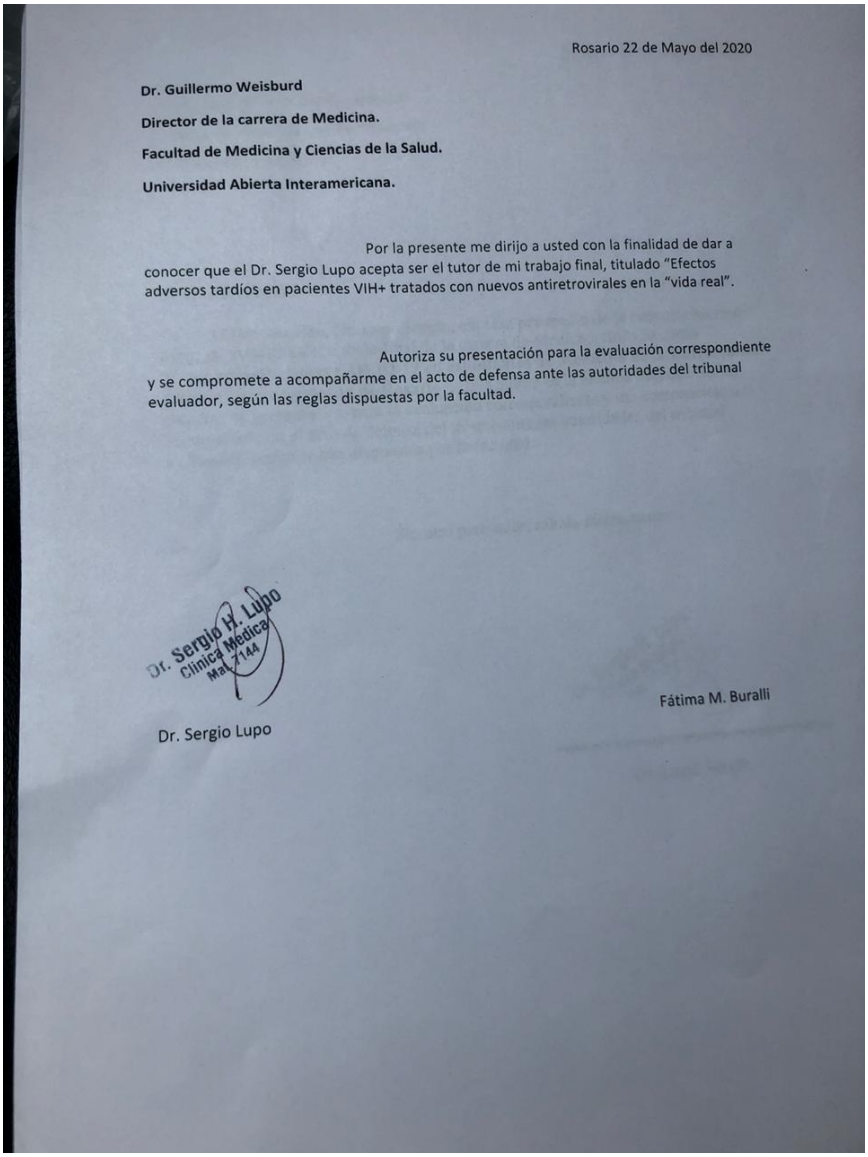
The Insight START Study Group. (2015). Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymtomatic HIV infection. *The New England Journal of Medicine. 373 (9).* 795-807.

UNAIDS. (2018). *Fact sheet- Lastest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic.* Recuperado de: www.unaids.org/en/resources/documents/2019/UNAIDS_FactSheet

Venter. W, Sokhela. S, Simmons. B, Moorhouse. M, Fairlie. L, Mashabane. N (2020). Dolutegravir con emtricitabina y tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxil fumarato versus efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1 (ADVANCE): resultados de la semana 96 de un ensayo aleatorizado de no inferioridad de fase 3. *The Lancet. 7* (10) 666-676.

Anexos

Anexo 1 carta tutor



Rosario 22 de Mayo del 2020

Dr. Guillermo Weisburd

Director de la carrera de Medicina.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.

Universidad Abierta Interamericana.

Por la presente me dirijo a usted con la finalidad de dar a conocer que el Dr. Sergio Lupo acepta ser el tutor de mi trabajo final, titulado "Efectos adversos tardíos en pacientes VIH+ tratados con nuevos antiretrovirales en la "vida real".

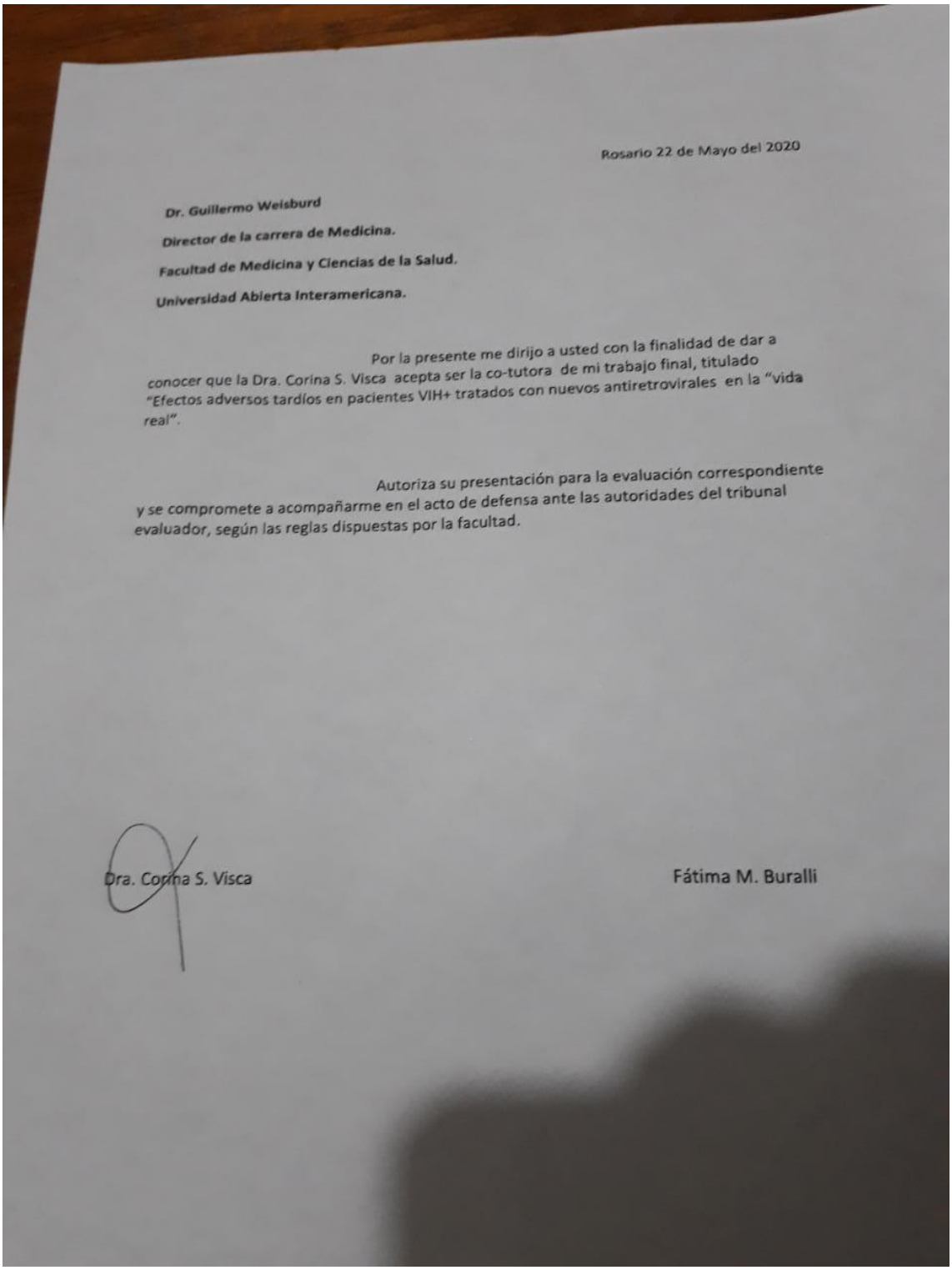
Autoriza su presentación para la evaluación correspondiente y se compromete a acompañarme en el acto de defensa ante las autoridades del tribunal evaluador, según las reglas dispuestas por la facultad.

Dr. Sergio H. Lupo Clínica Médica Mat. 7144

Dr. Sergio Lupo

Fátima M. Buralli

Anexo 2 carta co-tutor



Rosario 22 de Mayo del 2020

Dr. Guillermo Weisburd

Director de la carrera de Medicina.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.

Universidad Abierta Interamericana.

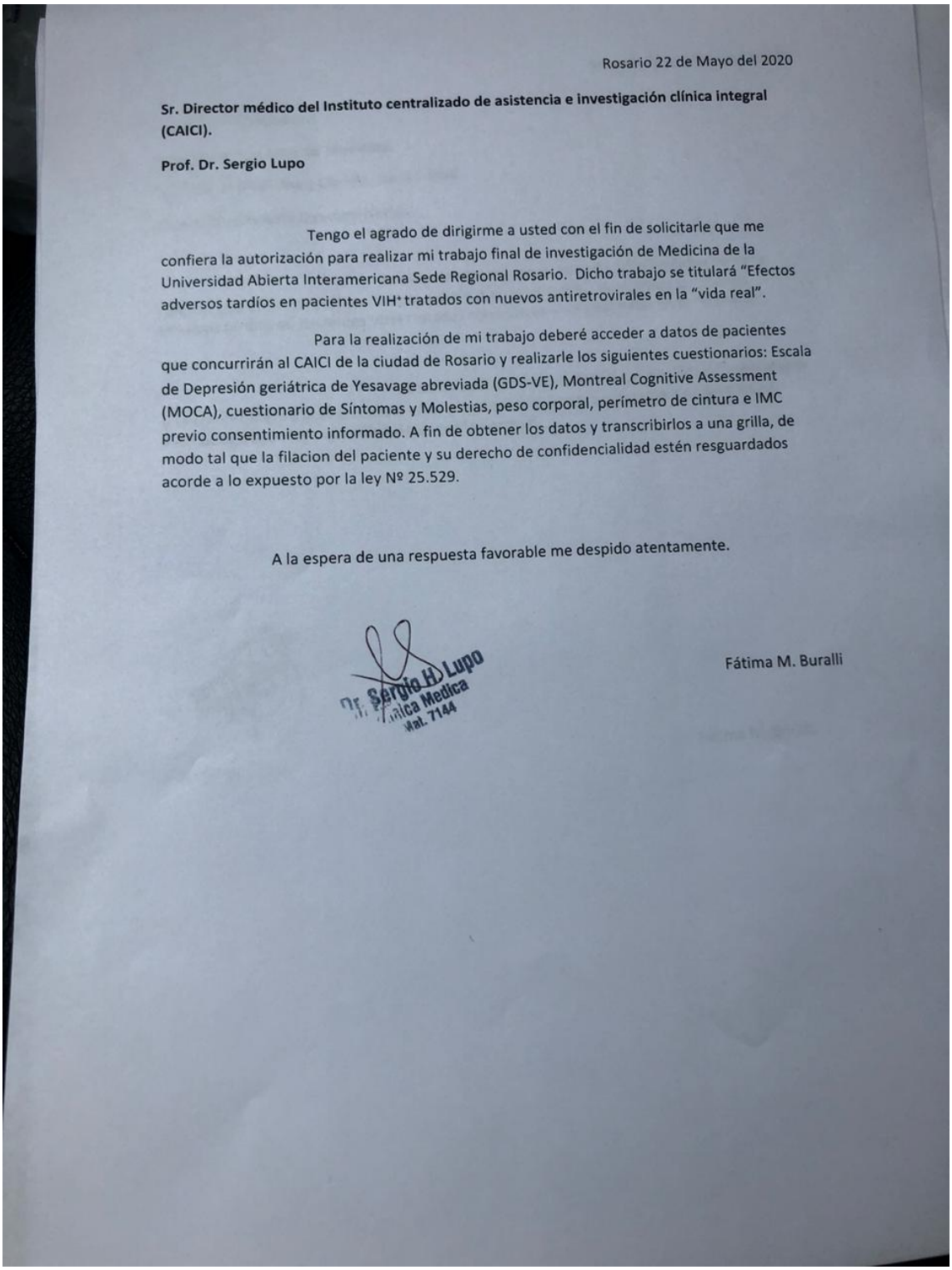
Por la presente me dirijo a usted con la finalidad de dar a conocer que la Dra. Corina S. Visca acepta ser la co-tutora de mi trabajo final, titulado "Efectos adversos tardíos en pacientes VIH+ tratados con nuevos antiretrovirales en la "vida real".

Autoriza su presentación para la evaluación correspondiente y se compromete a acompañarme en el acto de defensa ante las autoridades del tribunal evaluador, según las reglas dispuestas por la facultad.

Dra. Corina S. Visca

Fátima M. Buralli

Anexo 3 carta autorización CAICI



Rosario 22 de Mayo del 2020

Sr. Director médico del Instituto centralizado de asistencia e investigación clínica integral (CAICI).

Prof. Dr. Sergio Lupo

Tengo el agrado de dirigirme a usted con el fin de solicitarle que me confiera la autorización para realizar mi trabajo final de investigación de Medicina de la Universidad Abierta Interamericana Sede Regional Rosario. Dicho trabajo se titulará "Efectos adversos tardíos en pacientes VIH+ tratados con nuevos antiretrovirales en la "vida real".

Para la realización de mi trabajo deberé acceder a datos de pacientes que concurrirán al CAICI de la ciudad de Rosario y realizarle los siguientes cuestionarios: Escala de Depresión geriátrica de Yesavage abreviada (GDS-VE), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), cuestionario de Síntomas y Molestias, peso corporal, perímetro de cintura e IMC previo consentimiento informado. A fin de obtener los datos y transcribirlos a una grilla, de modo tal que la filacion del paciente y su derecho de confidencialidad estén resguardados acorde a lo expuesto por la ley Nº 25.529.

A la espera de una respuesta favorable me despido atentamente.

Dr. Sergio H. Lupo
Clínica Medica
Mat. 7144

Fátima M. Buralli