

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



“CAMBIO A BIC/FTC/TAF O EFV/FTC/TDS EN ADULTOS CON VIH Y SUPRESIÓN VIROLÓGICA: COHORTE RETROSPECTIVO A LAS 96 SEMANAS”

POR

DRA. LIZETH YOHANA ZULUAGA JARAMILLO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

Aprobación de tesis:



Dr. Eduardo Pérez Alba
Director de Tesis
Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Jefe del servicio de Infectología Co-
Director de Tesis



Dra. Laura Marina Nuzzolo Shihadeh
Tutor de Tesis



Dr. Luis Gerardo Castillo Reyna
Asesor de Tesis



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Contenido

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. MARCO TEÓRICO.....	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	12
6. JUSTIFICACIÓN.....	12
7. HIPÓTESIS	13
8. OBJETIVOS	14
9. MÉTODOS.....	15
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN:.....	17
11. METODOLOGÍA:.....	19
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	20
13. REFERENCIAS	33

1. RESUMEN

Introducción: Uno de los fármacos más utilizados en la terapia combinada en pacientes que viven con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el tenofovir, un análogo de la adenina. Al momento, la administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), solo ha autorizado el tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y tenofovir alafenamida (TAF). México en 2018 introdujo tenofovir disoproxil succinato (TDS) en el tratamiento de pacientes que viven con VIH; sin embargo, no existe ningún estudio que demuestre si existen diferencias en la respuesta clínica y paraclínica.

Objetivo: Comparar la proporción de pacientes que mantuvieron el éxito virológico 96 semanas después de ser cambiados desde EFV/FTC/TDF a BIC/FTC/TAF o EFV/FTC/TDS.

Material y Métodos: Se realizará un estudio de cohorte, observacional, descriptivo, retrospectivo. Se seleccionarán pacientes a quienes se les realizó cambio de terapia antirretroviral y se evaluará la eficacia del tratamiento mediante mediciones de carga viral de VIH-1; conteo de linfocitos CD4+; cálculo de depuración de creatinina; cambio de peso; y determinación de triglicéridos y colesterol total.

2. INTRODUCCIÓN

El desarrollo en el tratamiento para pacientes que viven con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha cambiado en los últimos años. Uno de los fármacos más utilizados que se encuentra autorizado por la administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de pacientes con VIH es el tenofovir. Este es un inhibidor nucleótido y nucleósido de la transcriptasa inversa, análogo de la adenina.[1]

El tenofovir disoproxilo es el ingrediente activo del tenofovir y se comercializa en el mundo bajo diferentes fórmulas que contienen otras sales como: fumarato, succinato, maleato y fosfato. Se utiliza en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH 1 y 2 en adultos y en niños de más de 2 años.[1]

Hasta el momento solo está autorizado por la FDA el tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) y fumarato de alafenamida de tenofovir (TAF) en el tratamiento de pacientes que viven con VIH. El tenofovir utiliza como profármaco sales como fumarato; este es absorbido y transformado al principio activo tenofovir y posteriormente tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir.[2]

En México, el 22 de marzo de 2018, fue publicado en el Diario Oficial de la Federación la Primera Actualización de la Edición 2017 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos por el Consejo de Salubridad Nacional y su Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud; en esta actualización se incluyó al medicamento tenofovir disoproxil succinato (TDS).[2]

Si bien el tenofovir succinato de disoproxilo esta aprobado en algunos países como genérico y ha cumplido con los exámenes de bioequivalencia, no hay informacion disponible sobre su eficacia en el control virológico. Por ello este estudio tiene como objetivo principal evaluar la efectividad del EFV/FTC/TDS en pacientes que viven con VIH y que se encontraban indetectables con EFV/FTC/TDF a quienes se les realizó cambio de tratamiento a BIC/FTC/TAF o EFV/FTC/TDS hace 96 semanas y que continuaron con alguno de los dos esquemas durante el tiempo determinado.

3. MARCO TEÓRICO

Todas las personas que son diagnosticadas con VIH (PVVIH) y tienen viremia detectable, independientemente de su recuento de células CD4, deben comenzar la terapia antirretroviral (TAR) lo antes posible.[1] El éxito del TAR ha llevado a un aumento sustancial de la supervivencia, de modo que las PVVIH ahora tienen una esperanza de vida casi normal.[1]

La Norma Oficial Mexicana (NOM)-SSA2-010-2010 para la Prevención y Control del VIH establece que el tratamiento con medicamentos antirretrovirales debe ofrecerse con sales que estén avaladas en la Guía de Manejo Antirretroviral de las PVVIH vigente.[2]

El tenofovir disoproxilo es el ingrediente farmacéutico activo del Tenofovir y se comercializa en el mundo bajo diferentes fórmulas que incluyen otras sales como: fosfato, maleato, succinato y fumarato. Las sales que acompañan a los ingredientes farmacéuticos activos se escogen debido a que confieren distintas propiedades de estabilidad para su almacenamiento, facilidad para la elaboración de las formas farmacéuticas y propiedades de disolución y absorción, no modificando otras como la distribución del fármaco en el organismo, su metabolismo o su mecanismo de acción en sitio.[2]

El 22 de marzo de 2018 fue publicado en el Diario Oficial de la Federación la Primera Actualización de la Edición 2017 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos por el Consejo de Salubridad Nacional y su Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. En esta actualización se incluyó al medicamento TDS.[2]

Durante su inclusión en el Cuadro Básico, como en el proceso de elaboración de la Guía de Manejo Antirretroviral de las PVVIH, se realizaron opiniones de expertos de que dicho medicamento no es un genérico con la misma fórmula biocomparable respecto del medicamento de referencia, sino una alternativa terapéutica, ya que los componentes difieren en sus sales.[2]

En el Estudio de Bioequivalencia elaborado por el tercero autorizado con los requerimientos de la NOM-177-SSA1-2013, de la Declaración de Helsinki, de las Guías sobre las Buenas Prácticas Clínicas, Buenas Prácticas de laboratorio y de la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) presentó como resultados de seguridad que tanto el medicamento de prueba (Succinato) como el de referencia (Fumarato) fueron adecuadamente tolerados y seguros.[2]

Se determinó la bioequivalencia mediante disponibilidad comparativa entre el medicamento de prueba (Emtricitabina [FTC]/TDS) y el medicamento de referencia (FTC/TDF), encontrándose que los parámetros evaluados estuvieron directamente relacionados y sin diferencias significativas con la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco absorbido, con sus respectivos intervalos de confianza.[2]

En el mundo se han realizado múltiples estudios para comparar y comprobar eficacia en el cambio de diferentes terapias antirretrovirales, esto con el fin de disminuir efectos adversos y aumentar la tolerancia de los medicamentos. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio que muestre la eficacia de TDS, un medicamento actualmente comercializado en México autorizado por COFEPRIS, pero no por la FDA.

En la gran mayoría de estudios publicados se ha comparado la efectividad y los efectos adversos entre TDF y TAF,[3] sin embargo, no hay estudios con TDS sobre su eficacia en el control virológico. Los regímenes antirretrovirales que contienen TDF se han asociado con toxicidad renal y reducción de la densidad mineral ósea.[3] TAF es un profármaco de tenofovir que reduce las concentraciones plasmáticas de tenofovir en un 90%, disminuyendo así los efectos secundarios fuera del objetivo.[4]

En la revisión sistemática “Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection” el objetivo fue evaluar la no inferioridad de un régimen de combinación que contiene TAF frente a un régimen de tableta única de dosis fija que contiene TDF en los pacientes infectados por VIH-1 que no han recibido TAR previo. Los pacientes eran adultos sin TAR, recibieron tanto regímenes que contenían TAF como TDF y tuvieron supresión virológica similar (RR, 1,02; IC del 95%, 1,00-1,04; $p > ,05$): en la semana 24 (93,99% frente a 94,20%), semana 48 (90,71% frente a 89,54%) y semana 96 (86,16% frente a 84,80%).[5]

Esta revisión sistemática demostró que la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de los regímenes que contienen TAF no fueron inferiores en los regímenes de comprimidos únicos de dosis fija para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1. En comparación con los que recibieron los regímenes que contienen TDF, los pacientes que recibieron los regímenes que contienen TAF tuvieron ventajas significativas en los marcadores de función renal, los parámetros óseos y el perfil de lípidos para los pacientes sin tratamiento previo. Esto se asocia con concentraciones plasmáticas elevadas de tenofovir.[5]

En el estudio “Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus”, se evaluó si las personas que reciben Dolutegravir (DTG) más FTC/TAF o FTC/TDF con supresión viral pueden cambiar a Bictegravir (BIC)/FTC/TAF sin comprometer la seguridad o eficacia, independientemente de la resistencia preexistente a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), con el fin de disminuir los efectos adversos sin comprometer la eficacia del tratamiento. El trabajo concluyó que el régimen de tableta única BIC/FTC/TAF es una opción segura y eficaz para las personas con supresión virológica quienes tomaban DTG más FTC/TDF o FTC/TAF, incluso en personas con resistencia preexistente a los ITIAN.[6]

Un estudio que tuvo como objetivo evaluar si la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TAF frente a TDF, “Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, openlabel, phase 3, non-inferiority study”, mostró no inferioridad para el mantenimiento de la supresión viral en los pacientes que cambiaron a un régimen que contenía TAF en comparación con los que continuaron con uno que contenía TDF y condujo a una mejor densidad mineral ósea y función renal.[4]

Los estudios publicados evalúan principalmente las diferencias en los efectos adversos y la efectividad de los regímenes comparados. En “Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study” se evaluó el cambio de peso en pacientes que viven con VIH y que cambiaron de tratamiento de TDF a TAF y se demostró que el cambio de TDF a TAF se asoció con un aumento de peso pronunciado inmediatamente después del cambio, independientemente de

la clase principal o el agente principal, lo que sugiere un efecto independiente de TAF sobre el aumento de peso.[7]

Se realizó el siguiente estudio: “Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI”. En él se evaluó la supresión virológica, el cambio en el recuento de linfocitos CD4+, la seguridad y eficacia en pacientes que cambiaron a elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato desde un régimen con Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINN) + FTC/TDF.[8]

El trabajo siguió a los sujetos de investigación por 96 semanas y fue aleatorizado y abierto. Se evidenció que el 87% (251/290) de los participantes que cambiaron y el 80% (115/143) de los que no cambiaron mantuvieron la carga viral de VIH-1 <50 copias/mL (diferencia del 6,1%; IC del 95%: -1,3 a 14,2 %; p=,12). Ambos grupos tenían proporciones similares de sujetos con fracaso virológico (2,8% de cambio, 1,4% sin cambio).[8]

En este estudio se concluyó que elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato es seguro y eficaz para los adultos con supresión virológica que cambian de un régimen basado en ITINN más FTC/TDF.[8] Dado que es el único estudio que se logró encontrar en la literatura donde se cambió de un ITINN a un inhibidor de integrasa se plantea utilizarlo para el cálculo de la muestra del presente trabajo.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente en el mundo se encuentran aprobados por la FDA para el tratamiento de pacientes con VIH, el TDF y el TAF. En el 2018 en México, se introduce al tratamiento de VIH el TDS, sin embargo, esta sal no tiene ningún estudio sobre efectividad en el tratamiento de los pacientes.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existen diferencias en la respuesta clínica y bioquímica en pacientes con VIH y carga viral indetectable que se encontraban en tratamiento con EFV/FTC/TDF y se les realizó el cambio a BIC/FTC/TAF o EFV/FTC/TDS hace 96 semanas?

6. JUSTIFICACIÓN

La principal motivación para la realización de este estudio es que en México una gran parte de los pacientes que viven con VIH, fueron cambiados de su esquema con EFV/FTC/TDF a BIC/FTC/TAF o EFV/FTC/TDS. Uno de esos esquemas incluye el TDS, medicamento que fue introducido en México en el 2018, sin ensayos clínicos aun publicados que evalúen la eficacia, seguridad y efectos adversos de esta sal mientras que el otro involucra un inhibidor de integrasa con mayor robustez que el EFV.

7. HIPÓTESIS

Hipótesis Principal:

En los pacientes que viven con VIH con carga viral indetectable en tratamiento con EFV/FTC/TDF a quienes se les realizó cambio de terapia a EFV/FTC/TDS presentarán a las 96 semanas una carga viral > 50 copias en una mayor proporción en comparación con quienes fueron cambiados a terapia con BIC/FTC/TAF.

Hipótesis Nula:

En los pacientes que viven con VIH con carga viral indetectable en tratamiento con EFV/FTC/TDF a quienes se les realizó cambio de terapia a EFV/FTC/TDS no presentarán a las 96 semanas una carga viral > 50 copias en una mayor proporción en comparación con quienes fueron cambiados a terapia con BIC/FTC/TAF.

Hipótesis Secundaria:

En los pacientes que viven con VIH y carga viral indetectable en tratamiento con EFV/FTC/TDF a quienes se les realizó 96 semanas previas cambio de terapia a EFV/FTC/TDS o BIC/FTC/TAF:

- Existirán mayor número de mediciones de carga viral >200 copias/mL en pacientes con EFV/FTC/TDS.

- Existirán valores mas elevados de triglicéridos en pacientes con EFV/FTC/TDS.
- Existirán valores más elevados de colesterol en pacientes con EFV/FTC/TDS.
- Existirá mayor aumento de peso en los pacientes con BIC/FTC/TAF.
- No existirá una diferencia > 10% en el conteo de CD4 entre ambos grupos.

8. OBJETIVOS

Primario:

Determinar la eficacia del tratamiento mediante la supresión de carga viral (definida como < 50 copias/mL) en PVVIH que se encontraban indetectables con EFV/FTC/TDF y se les realizó el cambio de tratamiento a BIC/FTC/TAF o EFV/FTC/TDS 96 semanas previas.

Secundarios:

Determinar en PVVIH con carga viral indetectable en tratamiento con EFV/FTC/TDF a quienes se les realizó cambio de terapia a EFV/FTC/TDS o BIC/FTC/TAF 96 semanas previas:

- El número de mediciones de carga viral >200 copias/mL en promedio durante 96 semanas.
- La depuración de creatinina calculada mediante la escala CKD-EPI.
- Cambios en los niveles de triglicéridos.
- Cambios en los niveles de colesterol.
- Cambio de peso después de 96 semanas.
- Cambio en el número de linfocitos CD4+.

9. MÉTODOS

- Clasificación del estudio:
Original
- Tipo de investigación:

Observacional

- Características del estudio:

Transversal

- Tipo de Análisis:

Descriptivo

- En relación con el tiempo:

Retrospectivo

- Diseño del estudio:

Cohorte.

- Población:

Hombres y mujeres de 18 o más años con diagnóstico de infección por VIH con carga viral indetectable en tratamiento con EFV/FTC/TDF, a quienes se les realizó 96 semanas previas (Julio 2019 a Julio 2021) cambio de terapia a BIC/FTC/TDF o EFV/FTC/TDS.

10. CONFIDENCIALIDAD

No se utilizará el nombre o número de registro asignado por el hospital para la recolección o identificación del paciente dentro del estudio. El número de personas con acceso a la información estará limitado al investigador

principal y co-investigadores. Por último, los registros se mantendrán en un lugar protegido en CAPASITS Monterrey.

11. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Inclusión:

- Pacientes de 18 o más años de edad con diagnóstico de VIH.
- Pacientes con diagnóstico de VIH en tratamiento con EFV/FTC/TDF, carga viral indetectable que fueron asignados a un nuevo esquema con BIC/FTC/TAF o EFV/FTC/TDS 96 semanas previas.

Exclusión:

- Paciente sin seguimiento médico y bioquímico.
- Pacientes que se encuentren en esquemas de tratamiento diferentes a: BIC/FTC/TAF o EFV/FTC/TDS.

12. VARIABLES

Variable	Tipo / Escala	Definición Conceptual	Definición Operacional	Medida
----------	---------------	-----------------------	------------------------	--------

Sexo	Independiente Cuantitativa continua	Características que diferencian a los individuos masculinos y femeninos		
Edad	Independiente Cuantitativa continua	Medida en años	Número de años de vida que tiene la persona	Años
Peso	Independiente Cuantitativa continua	Peso de cada individuo	Por medio de revisión expediente clínico	Kg
Estatura	Independiente Cuantitativa continua	Medida de cada individuo	Por medio de revisión expediente clínico	cm
IMC	Independiente Cuantitativa continua	Área corporal	Peso / Estatura	Kg / cm ²
Años con diagnóstico de VIH	Independiente Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde que se realizó diagnóstico de VIH	Por medio de revisión expediente clínico	Años
Carga Viral	Dependiente Cuantitativa continua	Cantidad de virus en la sangre de una persona infectada por VIH	Por medio de revisión expediente clínico	Copias /mL
CD4	Dependiente Cuantitativa continua	Tipo de célula inmunitaria que estimula las células T citotóxicas, los macrófagos y las células B para que produzcan respuestas inmunitarias.	Por medio de revisión expediente clínico	mm ³
Creatinina	Dependiente Cuantitativa continua	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre excretado por la orina.	Por medio de revisión expediente clínico	mg/dL
TFG	Dependiente Cuantitativa continua	Un cálculo aproximado de la cantidad de sangre que pasa a través de los glomérulos cada minuto.	Por medio de revisión expediente clínico	mL/min

Niveles de Colesterol	Dependiente Cuantitativa continua	Cantida total de colesterol en la sangre	Por mediode de revisión expediente clínico	mg/dL
Niveles de Trigliceridos	Dependiente Cuantitativa continua	tipo de lípidos o grasas formadas por glicerol y ácidos grasos, constituyen la principal forma de almacenamientode energía de organismo.	Por mediode de revisión expediente clínico	mg/dL

13. METODOLOGÍA:

Se realizó la búsqueda de pacientes con diagnóstico de VIH en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con apoyo del Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual (CAPASITS). Se evaluó a los pacientes a quienes se les realizó cambio de TAR hace más de 48 y menos de 96 semanas.

Mediante control de laboratorios ya tomados como parte de la evaluación usual de los pacientes atendidos en CAPASITS, se valoró la eficacia del tratamiento.

Lo anterior recopilando resultados de carga viral de VIH-1; conteo de linfocitos CD4+; cifras de creatinina y cálculo de TFG; niveles de triglicéridos y colesterol

total; y número de mediciones de carga viral >200 copias/mL registrados durante el periodo de estudio y cambios en el peso a las 96 semanas del cambio antirretroviral.

Posteriormente se recopilaron los datos históricos de peso y resultados paraclínicos de los expedientes de CAPASITS a la semana 96 después del cambio de esquema. Se analizaron los datos en el paquete estadístico SPSS, para ver diferencias entre los dos grupos.

14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Tamaño de muestra:

Utilizando el artículo mencionado en el marco teórico sobre el cambio de EFV/FTC/TDF a EVG/FTC/TDF se realizó un cálculo con una fórmula de diferencia de dos proporciones con un poder del 80% y con un nivel de significancia del 95%. Lo anterior derivó en una muestra calculada de 129 pacientes por grupo.

valor P1	0.87
valor Q1	0.13
valor P2	0.75
valor Q2	0.25
valor K	6.2

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

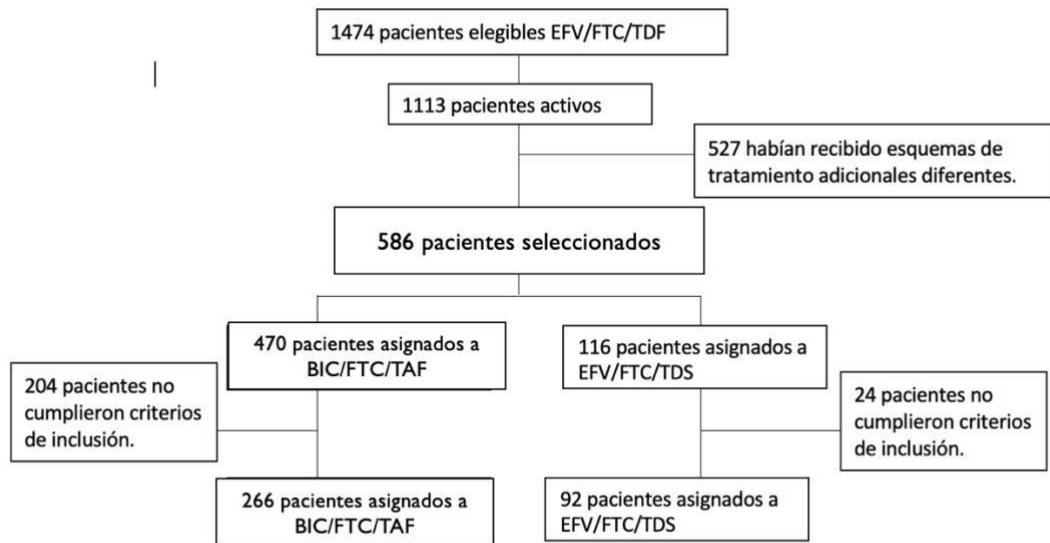
Análisis Estadístico:

Se realizaron medidas de tendencia central para comparar las proporciones de CV de VIH >50 copias. TFG se estimó con la fórmula de Cockcroft–Gault. Los parámetros de laboratorio se valoraron utilizando la prueba de t Student. Se analizaron los datos en el paquete estadístico SPSS.

15. RESULTADOS :

Se analizaron 421 archivos de los pacientes que fueron cambiados a BIC/FTC/TAF o EFV/FTC/TDS, de los cuales 358 cumplieron con los criterios de inclusion. La finalización del período de 96 semanas se logró en 266 y 92 pacientes que recibieron BIC/FTC/TAF y EFV/FTC/TDS respectivamente. (Ver Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de reclutamiento y selección de pacientes



BIC/FTC/TAF Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, EFV/FTC/TDS efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil succinato.

Dentro de los datos demográficos iniciales para ambos grupos la mayoría de los pacientes fueron hombres cisgénero en un 64.6%, el 24.8% fueron mujeres cisgénero, y el 10.5% mujeres transgénero en el grupo de BIC/FTC/TAF. Para el grupo de EFV/FTC/TDS 68.4% hombres cisgénero, 31.5% mujeres cisgénero y no hubo personas transgénero. La mediana de edad fue 51.5 y 37 años para BIC/FTC/TAF y EFV/FTC/TDS respectivamente.

La mediana de años que llevaban los pacientes tomando terapia antirretroviral fue de 6.9 y 5.9 años para BIC/FTC/TAF y EFV/FTC/TDS respectivamente.

De los participantes del grupo BIC/FTC/TAF al menos 51/266 tuvieron una carga viral > 200 copias/mL durante el periodo de 96 semanas y 33/92 pacientes en el grupo EFV/FTC/TDS con una diferencia; ($P=.002$). (Ver Tabla 1 y Figura 3-4).

Tabla 1. Características Demográficas de los pacientes del estudio

	BIC/FTC/TAF	EFV/FTC/TDS	Valor P
Edad en años [Mediana (IQR)]	51.5 (39.2-57)	37 (30-42)	<.001
Género (% de mujeres cisgénero/ % de mujeres transgénero/ % de hombres cisgénero)	24.8/10.5/64.6%	31.5/0/68.4%	<.001 para mujeres transgénero
Años tomando ARV [Mediana (IQR)]	6.9 (5.2-10.8)	5.9 (4.5-7.7)	<.001
Pacientes con ARV previo adicional antes de EFV/FTC/TDF [n (%)]	66/266 (24.8)	13/92 (14.1)	.02
Al menos una CV > 200 copias/mL durante el período de 96 semanas [n (%)]	51/266 (19.1)	33/92 (35.8)	.002

BIC/FTC/TAF Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, EFV/FTC/TDS Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil succinato, Mediana, [(IQR)] rango intercuartil, ARV antirretroviral, CV carga viral. Valor de P estadísticamente significativo $\leq .05$.

El ARN del VIH-1 < 50 copias/ml se mantuvo en el 93,9 % (250/266) de BIC/FTC/TAF y en el 85,8 % (79/92) de EFV/FTC/TDS (8,1 % de diferencia; $P = .01$). La diferencia media de linfocitos CD4+ fue -33 células/mL en el grupo BIC/FTC/TAF y +15 para los pacientes que recibieron EFV/FTC/TDS (Ver Tabla 1 y Figura 2).

Figura 2

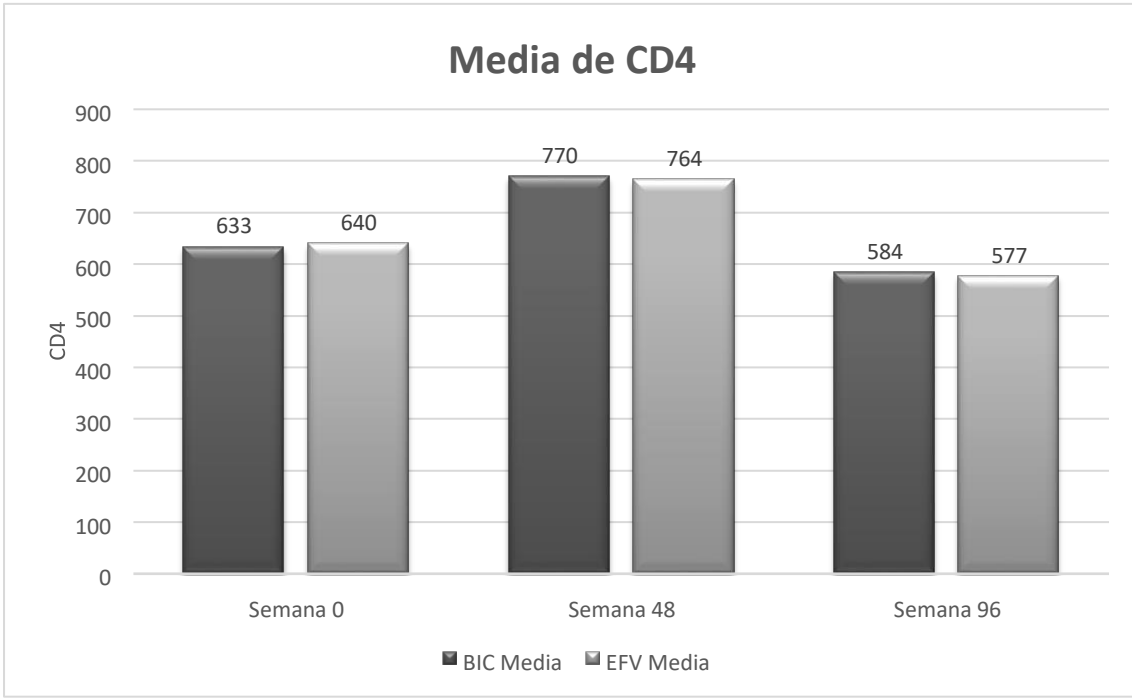


Figura 3 .

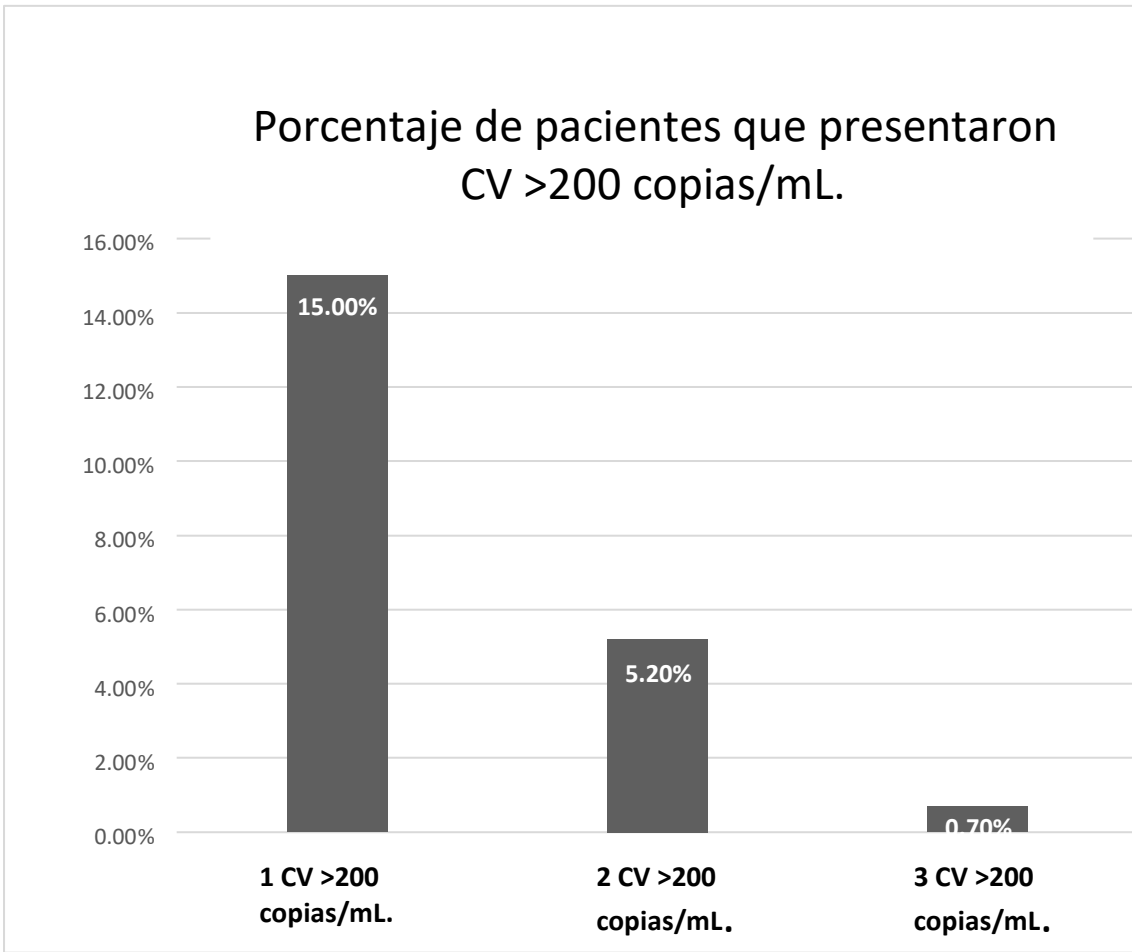
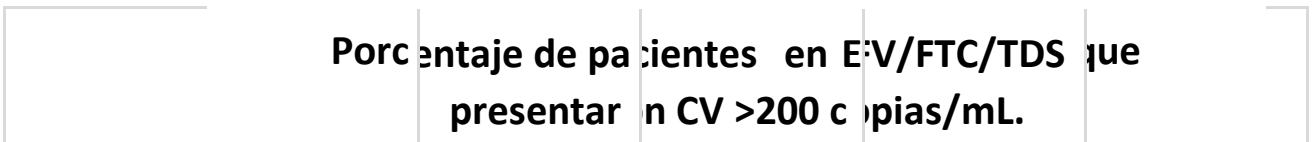
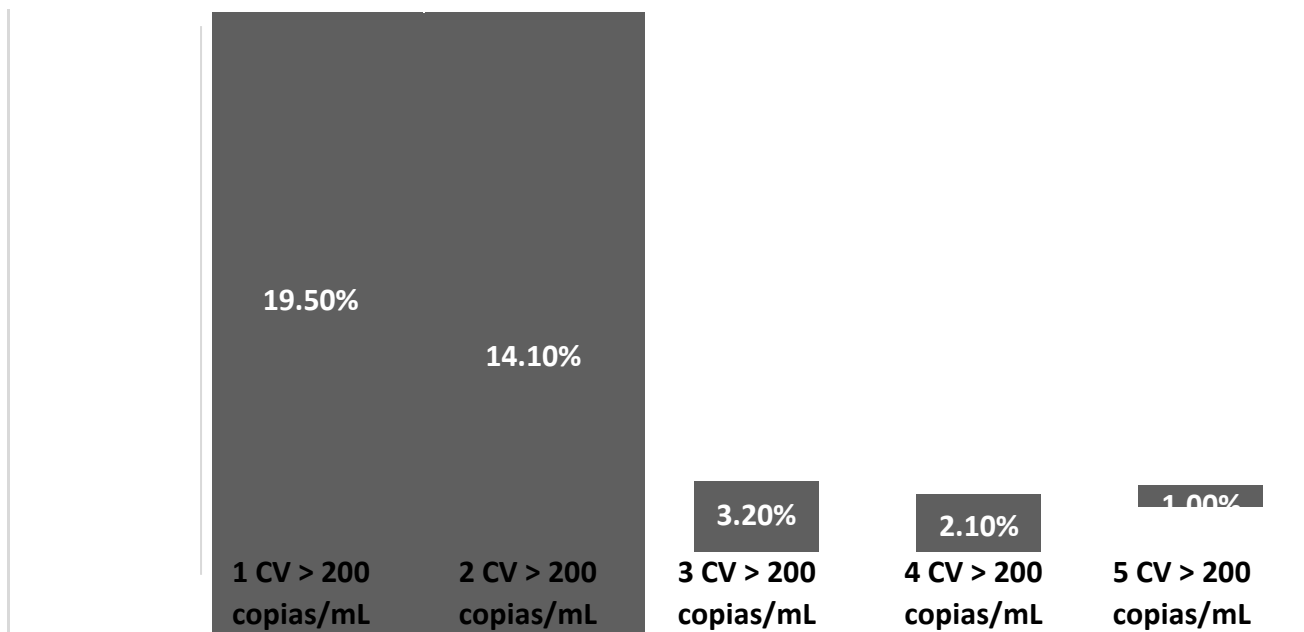


Figura 4.





Con respecto a los objetivos secundarios, la media de la creatinina inicial fue de 0.78 mg/dl en 154/266 y 0.69 mg/dl en 28/92 participantes para BIC/FTC/TAF y EFV/FTC/TDS respectivamente ($P=.03$). La media de la creatinina a las 96 semanas fue de 0.93 mg/dl en 132/266 y 0.76 mg/dl en 22/92 participantes para BIC/FTC/TAF y EFV/FTC/TDS respectivamente ($P=.001$). Al comparar la media de creatinina en el grupo de BIC/FTC/TAF entre la inicial y a las 96 semanas se documentó una diferencia significativa ($P<.001$) (Ver Tabla 2).

En los valores de triglicéridos, hubo una disminución en el grupo de BIC/FTC/TAF con una media inicial de 181.8 mg/dl (154/266 participantes) y 153.4 mg/dl a las 96 semanas (132/266 participantes), con una diferencia significativa ($P=.007$). En el grupo de EFV/FTC/TDS hubo un aumento de triglicéridos con una media inicial de 170.4 mg/dl (26/92 participantes) y una media a las 96 semanas de 189.5 mg/dl (21/92 participantes), sin embargo, no fue estadísticamente significativo; ($P=.3$) (Ver Tabla 2).

No existió diferencia estadísticamente significativa entre la media de la creatinina inicial y a las 96 semanas en el grupo de EFV/FTC/TDS, con un valor de ($P=.12$). Se documentó un promedio de peso en ambos grupos al inicio y a las 96 semanas de 73.2/76.6 kg y 73.4/75.5 kg para BIC/FTC/TAF y EFV/FTC/TDS respectivamente (Ver Tabla 2) .

Al comparar el peso en cada grupo al inicio y posterior a 96 semanas, las diferencias fueron significativas ($P=<.001$ y $P=.006$ para BIC/FTC/TAF y EFV/FTC/TDS respectivamente).

La media de TFG inicial fue de 110.8 min/mL y 130.2 min/mL para BIC/FTC/TAF y EFV/FTC/TDS respectivamente ($P=.002$), mientras que a las 96 semanas se encontró en 110.7 min/mL y 148.1 min/mL ($P=<.001$). Ambas comparaciones fueron estadísticamente significativas. Al comparar la TFG de inicio y final de la evaluación no hubo diferencias significativas en ninguno de los grupos (Ver Tabla 3).

**Tabla 2. Comparación de los resultados bioquímicos de ambos brazos
BIC/FTC/TAF VS EFV/FTC/TDS**

	BIC/FTC/TAF		EVF/FTC/TDS		Valor P
	Media	DE	Media	DE	
Cr inicial (n,154:28)	.79	.213	.69	.224	.03
Cr 96 semanas (n,132:22)	.94	.226	.76	.223	.001
TG inicial (n,154:26)	175.7	125.4	207.8	260.6	.32
TG 96 semanas (n,132:21)	153.1	85.2	207.3	154.4	.13
CT inicial (n,154:25)	181.3	36.1	166.5	29.6	.05

CT 96 semanas (n,132:22)	178.4	38.0	171.0	46.6	.41
Peso inicial (n,171:51)	73.2	14.2	73.4	20.0	.92
Peso 96 semanas (n,164:51)	77.6	14.7	75.5	19.1	.47
TFG inicial (n, 118:18)	110.8	28.1	130.2	43.9	.002
TFG 96 semanas (n, 118:18)	110.7	26.3	148.1	56.6	≤.001

DE desviación estandar, Cr creatinina, TG trigliceridos, CT colesterol total. Valor de P estadísticamente significativa ≤.05.

Tabla 3. Comparación cronológica entre variables evaluadas en cada grupo de pacientes.

	BIC/FTC/TAF					EFV/FTC/TDS				
	Inicial		96 Semanas		Valor P	Inicial		96 Semanas		Valor P
	Media	Media	Media	Media		Media	Media			
	DE	DE	DE	DE	DE	DE				
Creatinina	.78	.221	.95	.229	<.001	.65	.252	.75	.226	.12
TG	181.9	130.9	153.5	86.1	.007	170.4	105.3	189.6	136.3	.3
CT	182.7	36.8	179.4	37.9	.34	166.9	23.6	167.2	41.9	.96
Peso	73.2	14.3	77.6	14.8	<.001	73.4	20.0	75.5	19.1	.006
TFG	111.3	30.1	110.2	26.5	.63	135.4	51.3	151.7	58.1	.31

DE desviación estandar, Cr creatinina, TG trigliceridos, CT colesterol total, TFG tasa de filtración glomerular. Valor P estadísticamente significativa ≤.05.

16.DISCUSIÓN

Si bien el EFV/FTC/TDS genérico podría representar un ahorro de más del 50 % con respecto a la compra de BIC/FTC/TAF, este último mantuvo un 8.1% adicional de participantes con cargas virales <50 copias/mL.

El enfoque casi universal para cambiar a pacientes con control virológico previo que se encontraban recibiendo EFV/FTC/TDF a un inhibidor de integrasa puede representar mayor costo al gobierno, pero permite que menos pacientes desarrollen falla virológica y elevaciones transitorias de la carga viral.

Al comparar la TFG inicial entre ambos grupos se encontro una diferencia estadísticamente significativa. Al realizar una comparación en cada grupo al inicio y a las 96 semanas de evolución y no hubo diferencia estadística, sin embargo se observó que los pacientes en el grupo de EFV/FTC/TDS presentaron TGF mas elevadas que el grupo BIC/FTC/TAF, contrario a lo que lo investigado en el marco teórico sugeriría por el menor efecto nefrotóxico de TAF.

No hubo diferencia en el peso de los pacientes en ambos grupos, sin embargo; al momento de comparar el peso inicial y a las 96 semanas en cada grupo hubieron diferencias estadísticamente significativas, viendose mayor aumento de peso en los pacientes con BIC/FTC/TAF, lo cual coincide con lo reportado en la literatura internacional con respecto al uso de inhibidores de integrasa y las menores concentraciones de tenofovir.

Hubo una disminucion estadísticamente significativo en los valores de triglicéridos a las 96 semanas en los pacientes con BIC/FTC/TAF, el cual no fue observado en el grupo de EFV/FTC/TDS.

17.CONCLUSION

Debido al subregistro importante en los expedientes clínicos de los pacientes sobre características clínicas y paraclínicas, fuera de su carga viral de VIH y sus conteos de linfocitos CD4+, no nos es posible determinar conclusiones certeras sobre los objetivos secundarios.

Si bien el Tenofovir succinato de disoproxilo está aprobado en algunos países como genérico y ha cumplido los exámenes, no había información sobre su eficacia en el control virológico, en este estudio se evidencio que a pesar de que el EFV/FTC/TDS podría representar un ahorro, BIC/FTC/TAF mantuvo un 8.1% adicional de pacientes indetectables.

16. CONSIDERACIONES ÉTICAS

18.1 Cumplimiento con leyes y regulaciones: Reitero mi compromiso de apegarme al Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, así como a las demás regulaciones locales, nacionales, internacionales y Buenas Prácticas Clínicas con la finalidad de proteger la integridad y el bienestar de los Sujetos de Investigación.

Asimismo, declaro que me he asegurado que las personas de mi equipo de investigación tienen la preparación apropiada y el entrenamiento de acuerdo a las regulaciones locales, nacionales e internacionales. Me comprometo a que todas las actividades serán realizadas bajo mi supervisión directa.

Acepto:

1. Salvaguardar el bienestar y seguridad de los sujetos de investigación.
2. Proporcionar al sujeto de investigación cualquier tratamiento médico adecuado para el manejo de complicaciones o valores de laboratorio alterado de forma significativa a los sujetos de investigación.
3. Asegurar que el proceso de aleatorización se apegue a lo estipulado al protocolo y en caso de requerir romper el código se apegue a lo establecido y que se notifique al patrocinador y a las autoridades pertinentes del proceso.
4. La responsabilidad de contar con personal capacitado para efectuar los procedimientos del protocolo de investigación.
5. Asegurarme que el personal a mi cargo o que participa en la investigación se apeguen a lo escrito y discutido en el consentimiento informado así como dar a conocer cualquier información que pudiera comprometer el buen desarrollo de la investigación.
6. Reportar eventos adversos externos no anticipados que involucran nuevos riesgos o incrementan los actuales.
7. Proporcionar por escrito cualquier cambio en el ensayo clínico que incremente el riesgo del sujeto a las agencias reguladores locales como al Comité de Ética

en Investigación y Comité de Investigación, patrocinadores, agencias nacionales e Internacionales.

8. Informar al patrocinador de la suspensión temporal o definitiva del estudio por parte de nuestro Comité.
 9. Informar a nuestra Institución de la suspensión o terminación de su estudio antes de finalizar cualquier acuerdo con el Patrocinador.
 10. Enviar un informe final del estudio, incluyendo un resumen de los hallazgos, así mismo a las agencias reguladores nacionales, además de los reportes pertinentes.
 11. Informar de cualquier cambio en el protocolo con la finalidad de eliminar o disminuir un incremento de riesgo inminente a los sujetos, así mismo de cualquier información o cambio.
- 18.2 Consentimiento Informado: por su ausencia de riesgo o riesgo mínimo, el formato de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

Comité de ética: No se realizará ninguna intervención sobre los sujetos estudiados.

18.3 Confidencialidad: No se utilizará el nombre o registro del hospital para la recolección o identificación del paciente dentro del estudio. El número de personas con acceso a la información estará limitado al investigador principal y co-investigadores. Por último, los registros se mantendrán en un lugar protegido en CAPASITS Monterrey.

18.4 Riesgos prevesibles y probables: Ausencia de riesgo

18.5 Protección frente al riesgo físico y/o emocional: No se expone el paciente a ningun riesgo físico y no se utilizara el nombre ni el registro del paciente, hospital, del CAPASITS. El acceso a la información se limitará al investigador princial y co-investigadores.

17. REFERENCIAS

- [1] M. Saag and G. Rajesh, “Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel,” *JAMA*, vol. 35294, 2020.
- [2] Secretaria de salud and Mexico, “Guía revisada y aprobada por el grupo de expertos del Comité de Atención Integral.” 2019.
- [3] R. Arribas *et al.*, “Renal safety of tenofovir alafenamide vs . tenofovir disoproxil fumarate : a pooled analysis of 26 clinical trials,” *J. Int. AIDS Soc.*, vol. 33, pp. 1455–1465, 2019.

- [4] A. Mills *et al.*, “Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection : a randomised , non-inferiority study,” *Lancet*, vol. 3099, no. 15, pp. 1–10, 2015.
- [5] X. Tao, Y. Lu, Y. Zhou, L. Zhang, and Y. Chen, “Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fi xed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection : A meta-analysis of randomized controlled trials,” *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 93, no. 109, pp. 108–117, 2020.
- [6] P. E. Sax *et al.*, “Switching to Bictegravir , Emtricitabine , and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus,” *Clin. Infect. Dis.*, pp. 1–9, 2020.
- [7] P. W. G. Mallon *et al.*, “Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U . S . cohort study,” *J. Int. AIDS Soc.*, vol. 24, pp. 25–30, 2021.
- [8] A. Pozniak *et al.*, “Switching to the single-tablet regimen of transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens : Week 96 results of STRATEGY-NNRTI Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir , cobicistat , emtricitabine , and tenof,” *HIV Clin. Trials*, pp. 1–8, 2017.