

**Evaluación del cambio de parámetros
metabólicos y virológicos tras el switch a
biterapia basada en dolutegravir:**

Estudio BI-LIPID

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Alejandro D. Bendala Estrada



Tutor: José I. Bernardino de la Serna

Tutor académico: M^a de los Reyes Pascual Pérez



Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

Universidad Miguel Hernández

Curso 2020-2021

ÍNDICE

I. ASPECTOS PRELIMINARES	2
○ Datos del autor	2
○ Resumen/Palabras clave	3
○ Abstract/Keywords	4
II. CUERPO DEL TRABAJO	5
○ Justificación del interés científico del tema elegido	5
○ Hipótesis	7
○ Objetivos	7
○ Revisión bibliográfica	8
○ Métodos	8
▪ Diseño del estudio	8
▪ Población a estudio	8
▪ Variables del estudio	9
▪ Análisis de datos	10
▪ Dificultades y limitaciones	11
○ Consideraciones éticas	13
○ Plan de trabajo y cronograma	13
○ Financiación	13
○ Resultados	14
▪ Características basales	14
▪ Cambios en el perfil lipídico	17
▪ Cambios en otros parámetros metabólicos	19
▪ Control virológico	21
○ Discusión	24
○ Conclusiones y consideraciones finales	28
○ Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados	28
○ Recomendaciones para futuras investigaciones	29
III. BIBLIOGRAFÍA	30
IV. ANEXOS	

I. ASPECTOS PRELIMINARES

- **Datos del autor:**
 - ❖ Nombre y apellidos: Alejandro David Bendala Estrada
 - ❖ Titulación: Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid (2015)
 - ❖ Especialidad: Medicina Interna en Hospital General Universitario Gregorio Marañón (2016-2021)
 - ❖ DNI: 05314610-T
 - ❖ Correo electrónico: alejandro.bendala@gmail.com
- **Tutor:** José Ignacio Bernardino De la Serna. Especialista en VIH. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital La Paz (Madrid).
- **Tutora académica:** M^a de los Reyes Pascual Pérez. Medicina Interna Hospital de Elda (Alicante). Profesora asociada Máster de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional de la Universidad Miguel Hernández.
- **Visto bueno del alumno y tutores para la presentación del trabajo:**

Fdo.	Vº Bº
Alumno:	Tutores:

- **RESUMEN**

Fundamento y objetivo:

El uso de tenofovir alafenamida (TAF) se ha relacionado con aumento de colesterol y peso corporal. Existen pocos datos en vida real que exploren los efectos metabólicos de la simplificación de una terapia triple basada en TAF a biterapias basadas en dolutegravir.

Métodos:

Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes que hayan cambiado de un régimen triple con TAF a biterapia de DTG-3TC o DTG-RPV con al menos 6 meses de seguimiento. Objetivo principal: Evaluación del cambio absoluto sobre el perfil lipídico a los 6 meses.

Resultados:

Se incluyeron 118 pacientes (87 DTG-3TC, 31 DTG-RPV). Edad media 51 años, 86% varones, CD4+ 692 cells/mm³, 98% CV < 50 cp/mL. A los 6 meses se observó un descenso de colesterol total y de LDL del 10.7 mg/dL (IC 95% 2.2 a 19.1) y de 8.3 mg/dL (IC 95% 0.74 a 15.9) respectivamente. Eficacia virológica (ITT 85.6% a los 6 meses 66.1% a los 12 meses). 7 pacientes (5.9%) cambiaron el tratamiento y no hubo ningún fracaso virológico.

Conclusiones:

El cambio de un régimen triple con TAF a biterapia DTG+3TC o DTG+RPV mejora el perfil lipídico, disminuye el riesgo cardiovascular y es una estrategia segura y efectiva.

- **Palabras clave**

VIH, simplificación tratamiento, biterapia, TAF, DTG-3TC, DTG-RPV, colesterol, LDL, lípidos, perfil lipídico, riesgo cardiovascular, supresión virológica

- **ABSTRACT**

Background:

The use of tenofovir alafenamide (TAF) has been associated with increased cholesterol and body weight. There are few real-life data exploring the metabolic effects of simplifying from TAF-based triple therapy to dolutegravir-based 2-drug therapy.

Methods:

This is a retrospective cohort study of patients who have switched from a triple TAF-based regimen to DTG-3TC or DTG-RPV 2-drug therapy with at least 6 months of follow-up. Main objective: Evaluation of absolute change on lipid profile at 6 months.

Results:

118 patients (87 DTG-3TC, 31 DTG-RPV) were included. Mean age 51 years, 86% male, CD4+ 692 cells/mm³, 98% CV < 50 cp/mL. At 6 months a decrease in total cholesterol and LDL of 10.7 mg/dL (95% CI 2.2 to 19.1) and 8.3 mg/dL (95% CI 0.74 to 15.9) respectively was observed. Virological efficacy (ITT 85.6% at 6 months 66.1% at 12 months). 7 patients (5.9%) switched treatment and there was no virological failure.

Conclusions:

Switching from a triple regimen with TAF to DTG+3TC or DTG+RPV dual therapy improves lipid profile, decreases cardiovascular risk, and is a safe and effective strategy.

- **Keywords**

HIV, treatment simplification, 2-drug regimen, TAF, DTG-3TC, DTG-RPV, cholesterol, lipids, lipid profile, cardiovascular risk, virologic suppression

II. CUERPO DEL TRABAJO

- **JUSTIFICACIÓN**

El estándar de tratamiento antiretroviral (TAR) de inicio recomendado por las guías de práctica clínica de adultos infectados por VIH-1 como primera línea son regímenes que incluyen la combinación de 3 fármacos: dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) más un tercer fármaco de cualquiera de las siguientes clases: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidores de la integrasa (INI) [1, 2].

La introducción de TAR ha supuesto un aumento significativo en la esperanza de vida y un cambio en las causas de muerte disminuyendo la mortalidad por enfermedades definitorias de SIDA y aumentando las comorbilidades no SIDA entre las que destacan las neoplasias y enfermedades cardiovasculares [3-6]. Se estima que la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes VIH aumentará en un 50% entre los años 2015 y 2030 [7]. Por este motivo una de las prioridades en la investigación de nuevas estrategias en el TAR es conseguir reducir la toxicidad y efectos secundarios a largo plazo de los fármacos. Las alteraciones lipídicas y el cambio en la composición corporal fueron efectos secundarios típicos asociados a los ITIAN timidínicos y los inhibidores de la proteasa en los años iniciales del tratamiento antiretroviral [8]. Más recientemente ha despertado interés la asociación del aumento de peso con el uso de inhibidores de la integrasa y el tenofovir alafenamida (TAF) [9, 10]. La dislipemia aterogénica (con triglicéridos elevados y HDL colesterol disminuido) suele ser el patrón más frecuente en las alteraciones lipídicas y se asocia con el aumento de partículas LDL pequeñas y densas y la acumulación postprandial de lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos, hechos que se han relacionado con incremento en el riesgo cardiovascular [11, 12].

En un intento de disminuir la toxicidad del tratamiento antiretroviral, en los últimos años se han explorado la eficacia de combinaciones de dos fármacos para el tratamiento de la infección por VIH con resultados dispares [13]. Dos de estas combinaciones, dolutegravir (DTG) más lamivudina (3TC), en el paciente naïve al tratamiento antiretroviral y en la simplificación en el paciente suprimido, y dolutegravir más rilpivirina (RPV), en la simplificación del paciente suprimido han demostrado unas altas tasas de eficacia y seguridad en diferentes ensayos clínicos [14-17]. Esto ha motivado

que en las últimas actualizaciones de las guías de tratamiento antirretroviral europea EACS 2021 y española GESIDA 2020 se incluya el régimen de DTG-3TC como régimen preferente en el tratamiento de inicio y los regímenes DTG-3TC y DTG-RPV como opciones en la simplificación del tratamiento [1, 18].

El tenofovir (TFV) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido ampliamente utilizado en los regímenes de tratamiento antirretroviral. Existen dos formulaciones diferentes: tenofovir disoproxilo (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). La toxicidad renal y ósea asociada al uso del TDF ha hecho que paulatinamente se haya sustituido el TDF por el TAF, con un mejor perfil de seguridad. Aun así estudios recientes sugieren que el uso de TAF no está exento de riesgos. Su uso se ha relacionado con un peor perfil lipídico y un aumento del peso [19-22], sobre todo cuando se acompaña con inhibidores de la integrasa [9]. El mecanismo subyacente no es bien conocido y la asociación no está exenta de interrogantes puesto que el uso de TAF en los estudios de profilaxis pre-exposición se asocia a discretos aumentos de peso [23].

Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos (SWORD y TANGO) de simplificación, abiertos, aleatorizados, multicéntricos que incluyen a pacientes adultos con infección por VIH-1 con buen control virológico (carga viral con <50 copias/mL durante los 6 meses previos a su inclusión) [24-27]. El objetivo primario en ambos estudios era confirmar la no inferioridad de la eficacia de una biterapia frente a la triple terapia convencional en el mantenimiento de la supresión virológica. Ambos estudios demostraron la no-inferioridad de la terapia dual frente a la triple y en ambos se estudiaron los efectos metabólicos de la simplificación.

En el estudio SWORD se evaluaba la eficacia y seguridad de la simplificación del TAR (en diferentes regímenes de triple terapia) a biterapia con DTG-RPV [24, 25]. Se observó una mejoría de la función tubular renal y un efecto neutro sobre los lípidos en el grupo de DTG-RPV. En el estudio TANGO se evaluó el cambio desde regímenes triples basados en TAF a DTG-3TC, destacando en cambio un descenso del perfil lipídico a 48 semanas [26, 27]. Además, se objetivó una mejora en otros parámetros metabólicos como el desarrollo de resistencia insulínica y la probabilidad de padecer síndrome metabólico (aunque en este parámetro no se alcanzó la significación estadística) en el grupo de DTG-3TC.

Existen pocos datos de cohortes en vida real que exploren los efectos metabólicos de la simplificación al régimen DTG-3TC o DTG-RPV y no conocemos ningún estudio

publicado que evalúe la efectividad virológica y metabólica del cambio de una triple terapia que incluya TAF a la biterapia con DTG-RPV.

- **HIPÓTESIS**

La hipótesis que planteamos en este estudio es que el cambio de tratamiento antirretroviral desde regímenes de triple terapia basados en ITIAN que incluyen TAF a pautas de biterapia basadas en DTG se asocia a una mejoría del perfil lipídico y los parámetros metabólicos en los pacientes con infección por VIH-1 en una cohorte retrospectiva en vida real sin repercutir negativamente en la efectividad virológica.

- **OBJETIVOS**

- **Objetivo primario:** Evaluación del cambio absoluto sobre los parámetros lipídicos (colesterol total, HDL, LDL, cociente colesterol total/HDL) a los 6 meses tras el cambio de tratamiento antirretroviral en pacientes adultos con infección VIH-1 desde regímenes basados en tenofovir alafenamida (TAF) a pautas de biterapia basadas en dolutegravir (DTG-3TC y DTG-RPV).

- **Objetivos secundarios-específicos:**

- ❖ Evaluar el cambio absoluto y porcentual en el perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, cociente colesterol total/HDL) a los 12 meses.
- ❖ Evaluar el cambio en otros parámetros metabólicos (peso corporal, IMC, glucosa) y función renal (creatinina) si están disponibles a los 6 meses y al año del inicio de biterapia.
- ❖ Evaluar si el cambio en el perfil lipídico es diferente según el régimen de biterapia empleada (DTG-3TC vs DTG-RPV).
- ❖ Evaluar el cambio en el riesgo cardiovascular y en la prevalencia de síndrome metabólico al año del inicio de biterapia.

- **Objetivo adicional:** Evaluar la efectividad y seguridad sobre el control de la infección VIH tras el cambio de tratamiento desde regímenes basados en tenofovir alafenamida (TAF) a pautas de biterapia basadas en dolutegravir (DTG-3TC y DTG-RPV).

- **Objetivos secundarios-específicos adicionales:**

- ❖ Evaluar el cambio en los parámetros virológicos: carga viral < 50 copias/ml a los 6 meses y al año del cambio de tratamiento, y recuento de linfocitos CD4 al año del cambio de tratamiento.

- ❖ Evaluar la aparición de fracaso virológico (carga viral > 50 copias/ml confirmada en dos ocasiones consecutivas, o una sola determinación de carga viral > 400 copias/ml), la aparición de blips virológicos (carga viral > 50 copias/ml y menores de 200 copias/ml seguida de una carga viral < 50 copias/ml) y la aparición de mutaciones de resistencia en caso de fracaso virológico.
- ❖ Evaluar la seguridad de la biterapia con la aparición de efectos adversos y motivos de cambios en el tratamiento.

- **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA - ESTADO DE LA CUESTIÓN**

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos MEDLINE y EMBASE con los siguientes términos de búsqueda en inglés: "(HIV) AND (dislipemia)", "(HIV) AND (cardiovascular risk)", "(HIV) AND ((Two-drug regimens) OR (Treatment simplification)), "(TAF or tenofovir alafenamid) AND (HIV) AND (weight)". Se consultaron las páginas web oficiales de las sociedades científicas más relevantes para revisión de las guías clínicas actualizadas en infección VIH: <https://www.eacsociety.org/>, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/primary-care-management-of-people-with-hiv/> y <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/>. Además, se revisaron los abstracts de los congresos EACS, CROI, IAS de los últimos 3 años en búsqueda de posibles trabajos aún no publicados.

- **MÉTODOS**

Diseño del estudio: Se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con infección por VIH-1 en tratamiento actual con biterapia de DTG-3TC (Dovato ®) o DTG-RPV (Juluca ®) durante al menos 6 meses y que estuvieran recibiendo en el momento del cambio regímenes triples que contuvieran TAF, en seguimiento en una consulta especializada de un hospital terciario de la Comunidad de Madrid.

Se han recogido los datos mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas de forma retrospectiva respetando los criterios de confidencialidad y cumpliendo con todos los preceptos éticos de la declaración de Helsinki y de acuerdo con los principios de buenas practicas clínicas y el RD 957/2020 por el que se regula los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.

Población a estudio: Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

- **Criterios de inclusión:** Pacientes adultos >18 años con infección VIH-1 incluidos en la cohorte propia de la Unidad de VIH del Sº de Enfermedades

Infecciosas del Hospital La Paz desde el 1 de enero 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020 que hayan comenzado tratamiento con biterapia (DTG-3TC o DTG-RPV), desde regímenes que incluyesen TAF y hayan mantenido el tratamiento durante al menos 180 días de forma continuada y que llevaran al menos 1 año de seguimiento en consulta.

- **Criterios de exclusión:** Pacientes con < 1 año de seguimiento. Historia previa de fracaso virológico con mutaciones a dolutegravir y/o rilpivirina. Mujeres embarazadas o con lactancia materna durante el periodo del estudio. No disponer de analíticas sanguíneas que incluyan el perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos) en al menos 2 tiempos diferentes (situación basal al inicio de la biterapia y a los 6 o 12 meses).

Al tratarse de una cohorte de vida real no se ha calculado el tamaño muestral, sino que se trata de una muestra de conveniencia de todos aquellos pacientes cuyos datos estén disponibles y cumplan los criterios de inclusión y exclusión antes descritos.

Variabes del estudio: Hemos elaborado una base de datos propia en Excel con las siguientes variables:

- Datos demográficos y comorbilidades en el momento basal del cambio a biterapia: edad, sexo, raza, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad, cardiopatía isquémica crónica, tabaquismo, enolismo.
- Parámetros relacionados con la infección por VIH: años desde el diagnóstico hasta la introducción de la biterapia, grupo de riesgo de adquisición de la infección, estadio inmunológico de la infección VIH al diagnóstico, nadir de CD4, años desde el inicio de tratamiento antirretroviral hasta el cambio a biterapia, tercer fármaco empleado en la triple terapia previa, biterapia empleada, motivo del cambio a biterapia.
- Parámetros analíticos y metabólicos medidos en 3 tiempos distintos, en el momento del cambio, a los 6 meses y a los 12 meses: colesterol total, LDL, HDL, ratio colesterol total/HDL, triglicéridos, glucosa, creatinina, peso, IMC.
- Parámetros que evalúan globalmente el riesgo cardiovascular medidos en 2 tiempos distintos, en el momento del cambio y a los 12 meses: presencia de síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular calculado mediante la escala de Framingham-Regicor.
- Parámetros que evalúan la efectividad y seguridad de la biterapia: la aparición de

fracaso del tratamiento y motivo del mismo, fracaso virológico, presencia de blips, efectos adversos y aparición de mutaciones de resistencia. Además evaluamos en 3 tiempos, en el momento del cambio, a los 6 meses y a los 12 meses la carga viral, el número de CD4, CD8 y el ratio CD4/CD8 si estuvieran disponibles.

- Hemos incluido también la recogida de factores que pudieran actuar como factores de confusión: uso previo de hipolipemiantes (incluyendo estatinas, fibratos y ezetimiba), introducción de hipolipemiantes durante el tratamiento con biterapia, uso previo de metformina, introducción de metformina durante el tratamiento con biterapia.

Los criterios diagnósticos y definiciones estrictas de estas variables vienen recogidas en el **Anexo 1**.

Análisis de los datos obtenidos:

Hemos empleado los programas de software estadístico STATA v14.2 y R v3.4. Como primer paso hemos realizado un análisis descriptivo de nuestra cohorte describiendo las variables cuantitativas con su mediana y rango intercuartílico (p25-p75), y las variables categóricas expresadas mediante valores absolutos y porcentajes. Posteriormente, hemos analizado la cohorte en función de la biterapia utilizada. Para el contraste de hipótesis se han empleado los test estadísticos de Chi cuadrado y test exacto de Fisher para las variables cualitativas, así como el método de la T de student para varianzas homogéneas y el test de U de Mann-Whitney según correspondiese para las variables cuantitativas. Para valorar si siguen las variables cuantitativas continuas siguen una distribución normal nos hemos apoyado en los histogramas y la prueba de Shapiro-Wilk, y para comprobar la homocedasticidad en el test de Levene. La significación estadística la hemos establecido en $p < 0,05$.

Para el análisis multivariante sobre las variables cuantitativas de los parámetros analíticos en los 3 tiempos distintos (en el momento del cambio, a los 6 meses y a los 12 meses) hemos optado por un Modelo Lineal Mixto con intercepto aleatorio donde las variables regresoras son: el Tiempo, el Tipo de biterapia empleada y la Interacción entre ambas. Para el valor de p hemos utilizado un Test de tipo III de efectos fijos con ajuste post-hoc para la corrección tras múltiples comparaciones por el método de Bonferroni.

Finalmente, para el análisis de la efectividad en el control de la infección VIH hemos examinado la evolución de la carga viral tras el cambio a biterapia. Para ello hemos

realizado dos tipos de análisis:

- *Análisis por intención de tratar (perdidos=fracasos)*: se incluyen en el denominador todos los pacientes que han recibido una primera dosis del tratamiento con biterapia en el momento inicial. Los pacientes con datos perdidos se consideran fracasos.
- *Análisis por tratamiento*: se incluyen en el denominador todos los pacientes que están en tratamiento excluyendo los que no continúan con el fármaco salvo si el motivo del cambio de tratamiento es fracaso virológico.

Dificultades y limitaciones del estudio:

La principal limitación de nuestro estudio es la falta de un grupo control que hubiera continuado con triple terapia basada en TAF durante el mismo periodo de seguimiento, de forma que pudiéramos comparar los resultados entre ambos. De esta forma la principal naturaleza de nuestro estudio es descriptiva y de generador de hipótesis. El diseño adecuado para poder contrastar nuestra hipótesis sería un ensayo clínico aleatorizado donde evaluar las diferencias entre los parámetros en tres grupos paralelos: un grupo control en el que se continúe la triple terapia y dos grupos de tratamiento experimental en el que se cambie a biterapia (DTG-3TC o DTG-RPV). Sin embargo, bajo la tesitura actual de pandemia COVID-19, el tiempo disponible, el coste económico y los requerimientos legales y administrativos que conlleva un ensayo clínico han hecho más factible la realización de un estudio retrospectivo de cohorte.

Existen otras limitaciones del estudio propias de los estudios retrospectivos. Un sesgo de selección ya que uno de los principales motivos del cambio a biterapia ha sido la toxicidad asociada al uso de TAF, especialmente el desarrollo de dislipemia. Al tratarse de un estudio retrospectivo sobre práctica clínica en vida real, no existe un plan predeterminado de las visitas, de manera que algunas de las analíticas disponibles no corresponden exactamente a los meses 6 y 12 tras el inicio de biterapia. Para intentar recuperar el máximo número de variables contemplamos una ventana máxima de 3 meses respecto a la fecha prevista. También presenta un sesgo de información respecto a varias variables de los parámetros analíticos que no están recogidos en todos los pacientes. Para intentar solventarlo hemos establecido en los criterios de exclusión la necesidad de tener datos disponibles acerca del perfil lipídico. En la práctica clínica habitual las cifras de CD4 no se suelen solicitar en cada consulta médica, sobre todo si

el paciente se encuentra en una situación clínica estable, de manera que esta información faltaba en muchos de los pacientes en el momento de la introducción de la biterapia. En este caso hemos utilizado la estrategia de *último valor disponible* para establecer la cifra de CD4 basal. Por otra parte, el periodo de seguimiento de la mayoría de nuestros pacientes se distribuye entre los años 2020 y 2021, coincidente con la época de pandemia por COVID-19 lo que provocó que se minimizasen al máximo las visitas y la realización de analíticas por seguridad por lo que las variables perdidas no recogidas son elevadas.

No ha sido posible recoger algunas variables que podrían actuar como factores de confusión por no aparecer recogidas en la historia clínica electrónica de los pacientes. Las más significativas hacen referencia al estilo de vida: la dieta, el grado de ejercicio físico, el nivel socioeconómico. Por otro lado no siempre estaban bien registrados los datos sobre inicio o cese del hábito tabáquico y alcohol. Sólo hemos registrado aquellos casos que estuvieran bien recogidos en la historia.

El cálculo de riesgo cardiovascular por la escala de Framingham-Regicor tiene algunas limitaciones. Existe un límite de edad para la que esta ecuación está validada (entre 35 y 74 años). Las cifras de TA no siempre estaban recogidas pues durante la pandemia COVID-19 se han priorizado las consultas telemáticas. En caso de no disponer de este dato, hemos considerado unas cifras de TA de 140/90 mmHg si constaba como hipertensión en los antecedentes y de 120/80 mmHg en caso contrario.

Respecto al análisis estadístico una de las dificultades principales que teníamos en nuestra cohorte es que el valor basal del que partíamos en cada variable metabólica posiblemente influía en el valor final, de tal manera que como ejemplo es más sencillo perder 1 kg de peso desde 100 kg que si tan sólo pesas inicialmente 40 kg. Por ello empleamos para el análisis multivariante el modelo lineal mixto donde correlacionamos las varianzas de cada sujeto consigo mismo en los 3 tiempos definidos y hemos incluido un intercepto aleatorio en el cual permitimos que el valor inicial del que partimos pueda ser diferente en cada paciente.

- **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La realización del proyecto fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital La Paz (**Anexo 2**). Dado el carácter retrospectivo y al tratarse de variables que se recogen en la práctica clínica habitual se ha aceptado la exención de consentimiento informado. Se ha garantizado en todo momento la confidencialidad de los participantes de acuerdo con la ley de confidencialidad y protección de datos según el reglamento UE 2016/679. No se ha recogido ningún dato personal de los participantes y los datos/variables recogidas del estudio se identificaron mediante un código que sólo conocíamos los investigadores del proyecto.

- **PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA**

- Búsqueda bibliográfica. Revisión de guías clínicas: diciembre 2020 - febrero 2021.
- Elaboración de la sinopsis del proyecto: enero 2021.
- Diseño del estudio: febrero - marzo 2021.
- Aprobación por parte del Comité de Ética del Hospital La Paz: 27 de mayo 2021.
- Elaboración de base de datos. Recogida de variables: junio - julio 2021.
- Análisis estadístico de los resultados. Elaboración de tablas y gráficos: julio - agosto 2021.
- Discusión y redacción del manuscrito. Revisiones: agosto 2021.

- **FINANCIACIÓN**

Este trabajo se ha realizado con memoria económica de 0 euros al tratarse de un estudio retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas.

• RESULTADOS

Analizamos una muestra inicial de 133 pacientes a día 31 de mayo de 2021 que estaban en tratamiento con biterapia basada en dolutegravir en la base de datos propia de la Unidad de VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital de La Paz. Se excluyeron 15 pacientes (11.3% del total) que no cumplían criterios. Finalmente nuestra cohorte consta de 118 pacientes, de los cuales 87 (73.7%) han recibido tratamiento con DTG-3TC y los 31 (26.3%) restantes DTG-RPV.

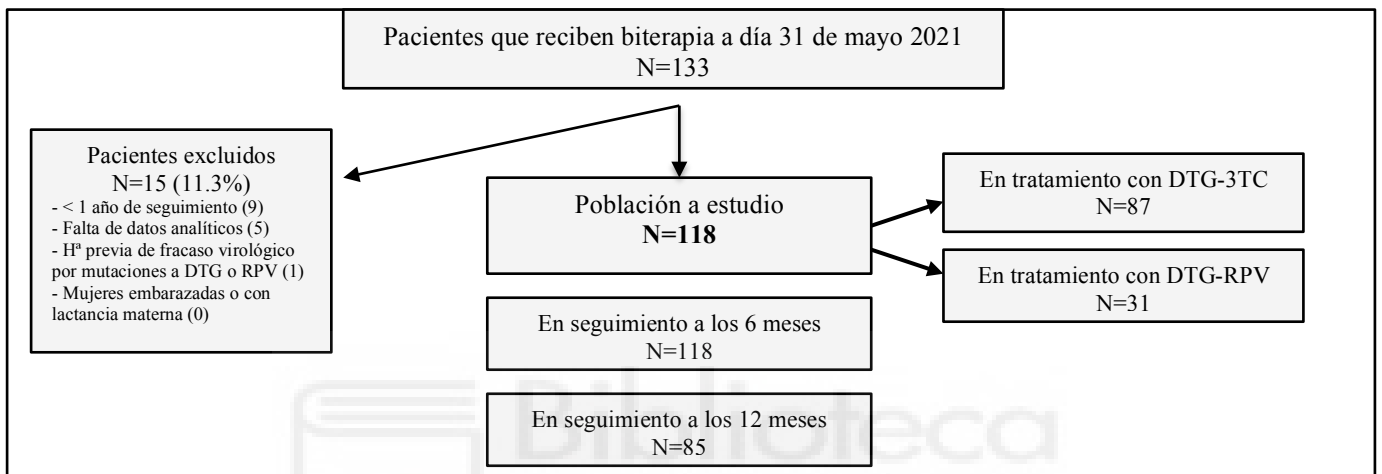


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes

Características basales:

En la **Tabla 1** recogemos información acerca de las características clínicas y demográficas de nuestra población. Del total de pacientes incluidos en nuestra cohorte de estudio, la mayoría, 102 (86.4%) son hombres y sólo 16 (13,6%) mujeres. La mediana de edad fue de 51 años (rango intercuartílico (IQR) 43-59), con una edad mínima de 27 años y una edad máxima de 81 años. La raza caucásica es la predominante, 108 (91.5%) pacientes, seguida en frecuencia por la latinoamericana 7 (5.9%). Respecto a las comorbilidades cardiovasculares, la más frecuente fue la dislipemia en 47 pacientes (39.8%) seguida de hipertensión arterial en 22 (18.6%), diabetes mellitus 20 (16.9%) y obesidad en 21 (17.8%). Cinco pacientes (4.2%) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica y el 42.4% eran fumadores activos. En nuestra población hasta 43 pacientes (36.4%) estaban en tratamiento hipolipemiante previa al cambio a biterapia y 17 pacientes (14.4%) recibían metformina.

Completamos la información previa analizando las variables en función del tipo de biterapia empleada. No observamos diferencias significativas en las variables

demográficas con la excepción de la raza. La raza caucásica era más frecuente en el grupo de DTG-RPV (80.6%) que en el de DTG-3TC (95.4%) con un valor de $p=0.041$. Si bien no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la distribución de las comorbilidades, destaca una tendencia a mayor frecuencia de comorbilidad cardiovascular en el grupo de DTG-RPV. Se puede observar que la prevalencia hipertensión arterial y dislipemia es mayor en el grupo de DTG-RPV, el 25.8% (8 pacientes) y 48.4% (15 pacientes) frente al 16.1% (14 pacientes) y 36.8% (32 pacientes) del grupo de DTG-3TC. Además, el uso de hipolipemiantes previo al cambio a biterapia está más extendido en el grupo de DTG-RPV (45.2%, 14 pacientes) que en el de DTG-3TC (33.3%, 29 pacientes).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes previas al switch a biterapia

	TOTAL N=118 No. (%)	DTG-3TC N= 87 No (%)	DTG-RPV N= 31 No (%)	Valor de p
Edad ¹	51 (43-59) [27, 81]	51 (41-59)	51 (47-58)	0.903 ^c
Sexo				1.000 ^b
Mujer	16 (13.6)	12 (13.8)	4 (12.9)	
Hombre	102 (86.4)	75 (86.2)	27 (87.1)	
Raza				0.041^a
Caucásica	108 (91.5)	83 (95.4)	25 (80.6)	
Latinoamericana	7 (5.9)	3 (3.4)	4 (12.9)	
Asiática	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.7)	
Norteafricana	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.7)	
Negra	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0)	
Hipertensión arterial	22 (18.6)	14 (16.1)	8 (25.8)	0.284 ^b
Diabetes Mellitus	20 (16.9)	15 (17.2)	5 (16.1)	1.000 ^b
Dislipemia	47 (39.8)	32 (36.8)	15 (48.4)	0.290 ^b
Obesidad	21 (17.8)	14 (16.1)	7 (22.6)	0.422 ^b
Cardiopatía isquémica crónica	5 (4.2)	3 (3.4)	2 (6.5)	0.606 ^b
Tabaquismo	50 (42.4)	37 (42.5)	13 (41.9)	0.954 ^a
Enolismo crónico	9 (7.6)	6 (6.9)	3 (9.7)	0.696 ^b
Uso de hipolipemiantes previo	43 (36.4)	29 (33.3)	14 (45.2)	0.280 ^b
Uso de metformina previo	17 (14.4)	12 (13.8)	5 (16.1)	0.770 ^b

1. Edad en años. Mediana (rango intercuartílico: IQR p25 - p75), [mínimo, máximo]

Para el contraste de hipótesis se han empleado los test estadísticos de Chi cuadrado^a, Test exacto de Fisher^b y T de student para varianzas homogéneas^c según correspondiese.

En la **Tabla 2** se resumen las características de la infección por VIH de la cohorte previas al switch a biterapia en la población total y en función de la biterapia empleada.

La mediana de años desde el diagnóstico de la infección VIH hasta la introducción de la biterapia es de 15.6 años (IQR 7.5-22.6) en el total de la muestra, siendo ligeramente menor en el grupo de DTG-3TC 14.9 años (IQR 6.8-22.3) que en el de DTG-RPV 17.4 años (IQR 9.6-25.1). El grupo de riesgo mayoritario en el total de la muestra es el de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (55.1% de la población total, 56.3% en el grupo de DTG-3TC y 51.6% en el grupo de DTG-RPV), y un 18.6% de los

participantes tenían estadio SIDA al diagnóstico. El nadir de CD4 fue de 300 cells/mm³ (IQR 156-405) en la población total, siendo mayor en el grupo de DTG-3TC 316 cells/mm (IQR 168-445) que en el de DTG-RPV 257 cells/mm (150-346). Ninguna de estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 2. Características de la infección por VIH de los pacientes previas al switch a biterapia				
	TOTAL N=118 No. (%)	DTG-3TC N= 87 No (%)	DTG-RPV N= 31 No (%)	Valor de p
Años desde el diagnóstico de VIH hasta la introducción de biterapia ¹	15.6 (7.5-22.6)	14.9 (6.8-22.3)	17.4 (9.6-25.1)	0.259 ^b
Grupo de riesgo - Mecanismo de transmisión				0.440 ^a
HSH	65 (55.1)	49 (56.3)	16 (51.6)	
Heterosexual	27 (22.9)	21 (24.1)	6 (19.4)	
UDVP	20 (16.9)	14 (16.1)	6 (19.4)	
Desconocido	5 (4.2)	3 (3.4)	2 (6.5)	
Otros	1 (0.8)	0 (0)	1 (3.2)	
Estadio CDC de la infección VIH al diagnóstico ²				0.449 ^a
A1	19 (16.1)	17 (19.5)	2 (6.5)	
A2	47 (39.8)	32 (36.8)	15 (48.4)	
A3	12 (10.2)	7 (8.0)	5 (16.1)	
B1	2 (1.7)	1 (1.1)	1 (3.2)	
B2	10 (8.5)	8 (9.2)	2 (6.5)	
B3	6 (5.1)	5 (5.7)	1 (3.2)	
C1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
C2	3 (2.5)	3 (3.4)	0 (0)	
C3	19 (16.1)	14 (16.1)	5 (16.1)	
Nadir de CD4 ³	300 (156-405)	316 (168-445)	257 (150-346)	0.374 ^b
Años desde el inicio de TAR hasta el cambio a biterapia ¹	12.2 (6.2-19.0)	11.7 (4.8-18.0)	13.5 (7.5-19.2)	0.262 ^b
Tercer fármaco en TAR previo a la biterapia				0.476 ^a
INI	85 (72.0)	65 (74.7)	20 (64.5)	
ITINN	31 (26.3)	21 (24.1)	10 (32.3)	
IP	2 (1.7)	1 (1.2)	1 (3.2)	
Motivo del cambio				0.022 ^a
Simplificación o preferencia del paciente	58 (49.2)	49 (56.3)	9 (29.0)	
Toxicidad previa	42 (35.6)	24 (27.6)	18 (58.1)	
Evitar interacciones	7 (5.9)	6 (6.9)	1 (3.2)	
Mala adherencia	1 (0.8)	1 (1.1)	0 (0)	
Aparición de mutaciones de resistencia	1 (0.8)	0 (0)	1 (3.2)	
Desconocido	9 (7.6)	7 (8.0)	2 (6.5)	
<i>UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral. HSH: hombres que tienen sexo con hombres. TAR= Tratamiento antirretroviral. INI: Inhibidor de la integrasa. ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleótidos. IP: inhibidor de la proteasa.</i>				
<i>1. Tiempo en años. Mediana (rango intercuartílico: IQR p25 - p75).</i>				
<i>2. Estadio inmunológico según clasificación de CDC de Atlanta 1994</i>				
<i>3. Células/mm³. Mediana (rango intercuartílico: IQR p25 - p75).</i>				
<i>Para el contraste de hipótesis se han empleado los test estadísticos de Chi cuadrado^a y el Test de U de Mann-Whitney^b según correspondiese</i>				

Si atendemos al tiempo que han estado los pacientes en tratamiento con terapia antirretroviral de cualquier tipo hasta el cambio a biterapia, en el total de la muestra la mediana fue de 12.2 años (IQR 6.2-19.0). Hemos analizado también el tercer antirretroviral que conformaba la triple terapia previa, destacando el empleo de inhibidores de la integrasa previos en 85 pacientes (el 72% de la población general), siendo concretamente: elvitegravir en 52 pacientes, raltegravir en 12, bictegravir en 11 y dolutegravir en 10. Se empleaban inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de

nucleósidos en 31 pacientes (26.3%) de los cuales el mayoritario era rilpivirina (27 pacientes) sobre efavirenz (3) y nevirapina (1). Únicamente 2 pacientes (1.7%) empleaban un inhibidor de la proteasa, darunavir potenciado con cobicistat.

En la población total del estudio los principales motivos del cambio a fueron la simplificación o preferencia del paciente (49.2%) y la toxicidad previa (35.6%). En el grupo de DTG-3TC, el motivo fundamental del cambio a biterapia fue la simplificación o preferencia del paciente (56.3%) seguido de la toxicidad previa (27.6%); mientras que en el grupo de DTG-RPV se invierte la frecuencia. La toxicidad previa fue el motivo del cambio en el 58.1% seguido de la simplificación en un 29.0%. Esta diferencia en los motivos de cambio a la biterapia es estadísticamente significativa ($p=0.022$).

Cambios en el perfil lipídico

En la **Tabla 3** recogemos la evolución de los parámetros metabólicos. Respecto al perfil lipídico se aprecia un descenso en las cifras de colesterol total, LDL y triglicéridos tanto a los 6 como a los 12 meses del cambio. Dado que el colesterol HDL también sufrió un ligero descenso el ratio colesterol total/HDL permaneció estable a lo largo del tiempo.

La media del colesterol total en el momento basal era de 192.4 mg/dL (IC 95% 184.6-200.3) y se redujo a 181.8 mg/dL (IC 95% 173.8-189.7) a los 6 meses y 179.3 mg/dL (IC 95% 170.3-188.3) al año. Este descenso fue estadísticamente significativo ($p=0.001$). La media del colesterol LDL descendió de 117.2 mg/dL (IC 95% 110.6-123.7) en el momento basal a 108.8 mg/dL (IC 95% 102.2-115.5) a los 6 meses y 108.0 mg/dL (IC 95% 100.4-115.7). De nuevo este descenso fue estadísticamente significativo ($p=0.010$). Al analizar si este descenso en el colesterol total y LDL era diferente en función de la biterapia empleada no encontramos diferencias significativas ($p=0.952$ y $p=0.802$ respectivamente). Representación gráfica en el **Anexo 3**.

El objetivo primario de nuestro estudio era el cambio medio en valor absoluto a los 6 meses en las fracciones lipídicas. El colesterol total descendió 10.7 mg/dL (IC 95% 2.2 a 19.1; $p<0.001$), el LDL 8.3 mg/dL (IC 95% 0.74 a 15.9; $p=0.026$), el HDL 0.4 mg/dL (IC 95% -1.8 a 2.5; $p=1.000$) y los triglicéridos 15.9 mg/dL (IC 95% -3.5 a 35.3; $p=0.149$).

Hemos analizado la introducción de terapia hipolipemiente o el aumento de la dosis o cambio de hipolipemiantes durante el estudio. Un total de 19 pacientes (16.1% de la población total) precisaron introducción o cambio de hipolipemiente. Este cambio fue

más frecuente en el grupo de DTG-RPV, 10 pacientes (32.3%), que en el de DTG-3TC, 9 pacientes (10.3%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.009$).

Tabla 3. Evolución de los parámetros metabólicos tras el switch a biterapia						
		N	Basal (N=118) Media (IC 95%)	A los 6 meses (N=113) Media (IC 95%)	A los 12 meses (N=85) Media (IC 95%)	Valor de p ^a
Colesterol total (mg/dL)	Toda la población	N	192.4 (184.6-200.3)	181.8 (173.8-189.7)	179.3 (170.3-188.3)	0.001 ¹
	DTG-3TC	87	190.9 (182.9-198.9)	179.3 (171.2-187.4)	182.7 (174.1-191.3)	0.952 ²
	DTG-RPV	31	193.9 (180.5-207.4)	184.3 (170.5-198.0)	176.0 (160.2-191.8)	
HDL (mg/dL)	Toda la población	N	46.4 (43.8-49.0)	46.0 (43.4-48.7)	44.6 (41.8-47.5)	0.219 ¹
	DTG-3TC	87	47.5 (44.8-50.2)	46.9 (44.2-49.6)	47.0 (44.2-49.8)	0.247 ²
	DTG-RPV	31	45.3 (40.7-49.8)	45.2 (40.6-49.8)	42.2 (37.2-47.2)	
LDL (mg/dL)	Toda la población	N	117.2 (110.6-123.7)	108.8 (102.2-115.5)	108.0 (100.4-115.7)	0.010 ¹
	DTG-3TC	87	114.3 (107.6-121.0)	107.6 (100.8-114.4)	109.9 (102.6-117.2)	0.802 ²
	DTG-RPV	31	120.0 (108.8-131.3)	110.0 (98.5-121.5)	106.2 (92.7-119.6)	
Triglicéridos (mg/dL)	Toda la población	N	159.7 (142.2-177.2)	143.8 (126.0-161.6)	139.7 (119.5-159.9)	0.054 ¹
	DTG-3TC	87	142.8 (124.9-160.8)	128.2 (110.1-146.4)	137.2 (117.9-156.5)	0.138 ²
	DTG-RPV	31	176.6 (146.6-206.6)	159.4 (128.7-190.1)	142.3 (106.8-177.8)	
Ratio colesterol total/HDL	Toda la población	N	1.7 (1.6-1.8)	1.7 (1.6-1.8)	1.7 (1.6-1.8)	0.773 ¹
	DTG-3TC	87	1.7 (1.6-1.8)	1.7 (1.7-1.8)	1.7 (1.6-1.8)	0.610 ²
	DTG-RPV	31	1.7 (1.5-1.8)	1.7 (1.6-1.9)	1.7 (1.5-1.9)	
Glucosa (mg/dL)	Toda la población	N	97.3 (93.0-101.6)	98.4 (94.0-102.8)	99.1 (94.1-104.0)	0.706 ¹
	DTG-3TC	87	98.1 (93.7-102.6)	97.4 (93.0-101.9)	98.6 (93.9-103.4)	0.923 ²
	DTG-RPV	31	96.4 (89.0-103.8)	99.4 (91.8-106.9)	99.6 (90.8-108.3)	
Creatinina (mg/dL)	Toda la población	N	0.96 (0.92-1.00)	1.00 (0.96-1.04)	1.04 (0.99-1.08)	<0.001 ¹
	DTG-3TC	87	0.98 (0.94-1.02)	1.01 (0.97-1.05)	1.03 (0.98-1.07)	0.733 ²
	DTG-RPV	31	0.93 (0.87-1.00)	0.99 (0.92-1.06)	1.05 (0.97-1.13)	
Peso (kg)	Toda la población	N	80.1 (77.4-82.9)	80.7 (78.0-83.5)	80.4 (77.5-83.3)	0.331 ¹
	DTG-3TC	87	77.5 (74.6-80.4)	77.9 (75.0-80.8)	78.1 (75.1-81.1)	0.062 ²
	DTG-RPV	31	82.8 (78.1-87.5)	83.6 (78.9-88.3)	82.7 (77.8-87.6)	
IMC (kg/m ²)	Toda la población	N	26.4 (25.5-27.4)	26.6 (25.7-27.6)	26.5 (25.5-27.5)	0.379 ¹
	DTG-3TC	87	25.7 (24.7-26.7)	25.9 (24.9-26.9)	25.9 (24.9-27.0)	0.160 ²
	DTG-RPV	31	27.1 (25.5-28.7)	27.3 (25.7-28.9)	27.1 (25.4-28.7)	

HLD: lipoproteínas de alta densidad. LDL: lipoproteínas de baja densidad. IMC: índice de masa corporal.
Se ha empleado un Modelo Lineal Mixto con intercepto aleatorio, donde las variables regresoras son: el Tiempo, el Tipo de biterapia empleada y la Interacción.
a.- Para el valor de p se ha realizado un Test de tipo III de efectos fijos donde el primer valor¹ hace referencia a la influencia de la variable Tiempo en los 3 momentos distintos y el segundo valor² hace referencia al Tipo de biterapia empleada (DTG-3TC o DTG-RPV).

En la **Tabla 4** analizamos el cambio porcentual del perfil lipídico tras un año desde el switch a biterapia. Se observó un descenso medio del 5.56% (IC 95% -11.18 a 0.06; p=0.053) a los 12 meses en el total de la muestra. El descenso en el LDL colesterol, y triglicéridos fue de 7.09% (IC 95% -10.39 a 2.3; p=0.133) y 10.69% mg/dL (IC 95% -25.78 a 4.4; p=0.162) respectivamente. EL colesterol HDL aumentó un 4% (IC95% -2.82 a 10.82; p=0.246). Cuando analizamos el cambio en los diferentes grupos de biterapia, destaca la reducción estadísticamente significativa en el colesterol total en el grupo de DTG-3TC 8.58% (IC 95% -15.98 a -1.18; p=0.014). No se encontraron diferencias significativas en el cambio porcentual de las otras fracciones lipídicas.

Tabla 4. Cambio porcentual del perfil lipídico tras el switch a biterapia			
		Cambio a los 12 meses (N=85) % de cambio (IC 95%)	Valor de p ^a
Colesterol total (mg/dL)	Toda la población	-5.56 (-11.18 a 0.06)	0.053
	DTG-3TC	-8.58 (-15.98 a -1.18)	0.014
	DTG-RPV	-2.54 (-15.92 a 10.84)	1.000
HDL (mg/dL)	Toda la población	4.00 (-2.82 a 10.82)	0.246
	DTG-3TC	0.64 (-8.28 a 9.67)	1.000
	DTG-RPV	7.36 (-8.84 a 23.57)	1.000
LDL (mg/dL)	Toda la población	-7.09 (-16.39 a 2.20)	0.133
	DTG-3TC	-10.02 (-22.31 a 2.28)	0.182
	DTG-RPV	-4.17 (-26.25 a 17.91)	1.000
Triglicéridos (mg/dL)	Toda la población	-10.69 (-25.78 a 4.40)	0.162
	DTG-3TC	-12.13 (-32.13 a 7.87)	0.628
	DTG-RPV	-9.25 (-45.08 a 26.57)	1.000

*HLD: lipoproteínas de alta densidad. LDL: lipoproteínas de baja densidad.
Se ha empleado un Modelo Lineal Mixto con intercepto aleatorio. Se incluye el p valor tras ajuste post-hoc para corrección tras múltiples comparaciones con método de Bonferroni que hace referencia a la significación del % de cambio a los 12 meses respecto al basal en cada categoría.*

Cambios en otros parámetros metabólicos:

Por otra parte, respecto al resto de parámetros analíticos mostrados en la **Tabla 3** se evidencia en la función renal un aumento progresivo en las cifras de creatinina: 0.96 mg/dL (IC 95% 0.92-1.00) al inicio de la biterapia, 1.00 mg/dL (IC 95% 0.96-1.04) a los 6 meses y 1.04 mg/dL (IC 95% 0.99-1.08) que fue estadísticamente significativo (p=<0.001). Además, se aprecia un ligero aumento de las cifras de glucosa que parten de 97.3 mg/dL (IC 95% 93.0-101.6) y alcanzan 98.4 mg/dL (IC 95% 94.0-102.8) a los 6 meses y 99.1 mg/dL (IC 95% 94.1-104.0) al año, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.706). Un total de 3 pacientes (2.5% de la población total) iniciaron el tratamiento con metformina durante el estudio, 1 paciente en el grupo de DTG-3TC y 2 pacientes en el grupo de DTG-RPV. Esta diferencia no fue estadísticamente

significativa.

No observamos cambios ni en el peso ni en el IMC ni en el total de la muestra ni en función de la biterapia empleada. Cuando analizamos el cambio porcentual en el peso y en el IMC a los 12 meses del cambio (**Tabla 5**) se objetivó un aumento del 1.44% (IC 95% -0.44 a 3.31; p=0.127) y del 1.43% (IC 95% -0.45 a 3.30; p=0.130). Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

Tabla 5. Cambio porcentual del peso tras el switch a biterapia			
		Cambio a los 12 meses (N=85) % de cambio (IC 95%)	Valor de p ^a
Peso (kg)	Toda la población	1.44 (-0.44 a 3.31)	0.127
	DTG-3TC	0.75 (-2.11 a 3.61)	1.000
	DTG-RPV	2.13 (-2.23 a 6.48)	1.000
IMC (kg/m ²)	Toda la población	1.43 (-0.45 a 3.30)	0.130
	DTG-3TC	0.73 (-2.13 a 3.59)	1.000
	DTG-RPV	2.13 (-2.24 a 6.49)	1.000

IMC: índice de masa corporal.
Se ha empleado un Modelo Lineal Mixto con intercepto aleatorio. Se incluye el p valor tras ajuste post-hoc para corrección tras múltiples comparaciones con método de Bonferroni que hace referencia a la significación del % de cambio a los 12 meses respecto al basal respecto al basal en cada categoría..

En la **Tabla 6** mostramos la evolución del riesgo cardiovascular medido por la escala de Framingham-REGICOR. Se evidenció un descenso del riesgo cardiovascular del 4.5% en el momento basal al 4% a los 12 meses en el total de la muestra. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.040). No encontramos diferencias cuando lo analizamos en función del grupo de biterapia empleada.

Tabla 6. Cambio del Riesgo Cardiovascular tras el switch a biterapia en función de la pauta empleada					
		N	Basal (N=118) Media (IC 95%)	A los 12 meses (N=88) Media (IC 95%)	Valor de p ^a
Riesgo cardiovascular	Toda la población	N	4.5 (3.8-5.1)	4.0 (3.3-4.7)	0.040 ¹
	DTG-3TC	87	4.6 (3.9-5.3)	3.8 (3.1-4.6)	0.987 ²
	DTG-RPV	31	4.3 (3.2-5.5)	4.1 (2.9-5.4)	

Riesgo cardiovascular medido por la escala Framingham-REGICOR.
Se ha empleado un Modelo Lineal Mixto con intercepto aleatorio.
a.- Para el valor de p se ha realizado un Test de tipo III de efectos fijos donde el primer valor¹ hace referencia a la influencia de la variable Tiempo y el segundo valor² hace referencia al Tipo de biterapia empleada (DTG-3TC o DTG-RPV).

La **Tabla 7** muestra el cambio en la prevalencia de Síndrome Metabólico a los 12 meses que desciende ligeramente del 6.8% (8 pacientes) al 5.7% (5 pacientes). Tampoco se aprecian diferencias significativas en función del tipo de biterapia.

Tabla 7. Cambio en la prevalencia de Síndrome Metabólico tras el switch a biterapia en función de la pauta empleada					
		N	Basal (N=118) No (%)	A los 12 meses (N=88) No (%)	Valor de p ^a
Síndrome metabólico	Toda la población	N	8 (6.8)	5 (5.7)	0.679 ¹
	DTG-3TC	87	7 (8.1)	5 (7.3)	0.581 ²
	DTG-RPV	31	1 (3.2)	0 (0)	

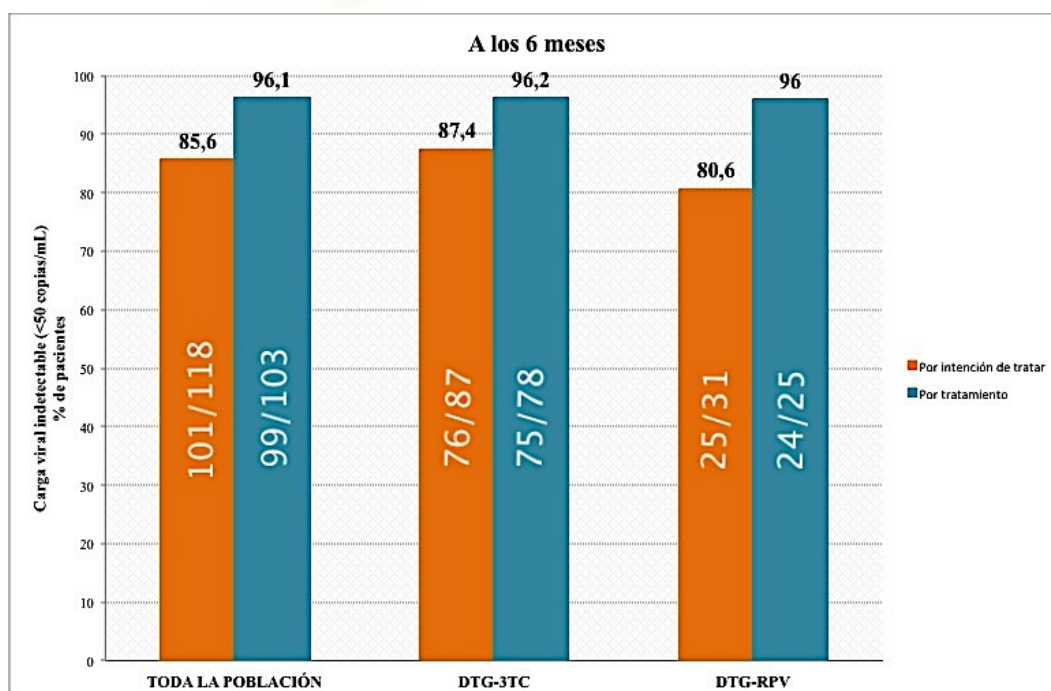
Para el contraste de hipótesis se ha empleado el test estadístico de Chi cuadrado^a para la prevalencia de Síndrome metabólico en función del tipo de Biterapia en situación basal¹ y a los 12 meses²

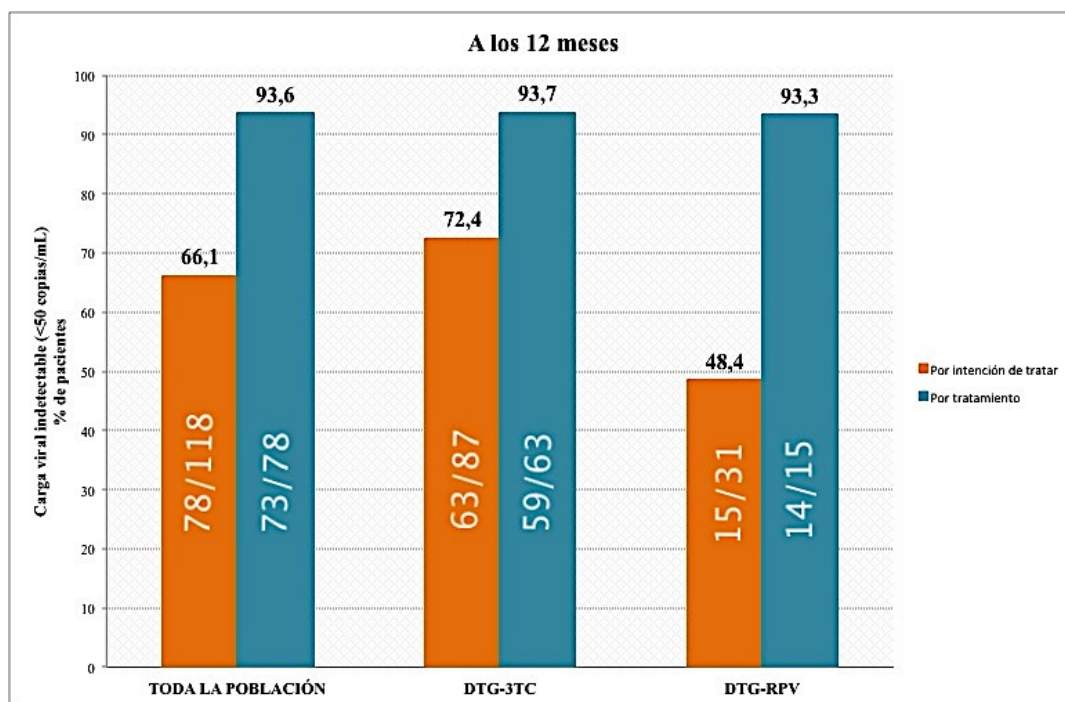
Control virológico:

Por último, mostramos los resultados sobre la evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento de biterapia sobre el control de la infección VIH.

Los resultados de efectividad virológica se muestran en las siguientes figuras (**Figuras 2A y 2B**). La efectividad virológica del total de la muestra en el análisis por intención de tratar (perdidos=fracasos) se observa una efectividad del 85.6% a los 6 meses y de 66.1% a los 12 meses. En el análisis por tratamiento la efectividad fue del 96,1% a los 6 meses y del 66.1% a los 12 meses. No observamos diferencias en función del tipo de biterapia empleada. Se registraron blips en 4 pacientes (3.4%), 3 en el grupo de DTG-3TC y uno en el grupo DTG-RPV y no se modificó la medicación en ningún caso

Figuras 2A y 2B. Evolución de la carga viral tras el cambio a biterapia.





En la **Tabla 8** se puede observar que las cifras de CD4 se mantuvieron estables desde el inicio de la biterapia hasta los 12 meses de tratamiento. En el momento basal se observa una mediana de 692 células/mm³ (IQR 540-949) basal y, al año del tratamiento, una mediana de 742 células/mm³ (IQR 530-1027). Si analizamos los valores en función de la biterapia empleada los resultados son muy similares. En ningún caso existen diferencias significativas entre el nivel basal y a los 12 meses.

Tabla 8. Evolución de las cifras de CD4 tras switch a biterapia

		N	Población Total	N	DTG-3TC	N	DTG-RPV
CD4 (células/mm ³)	Al inicio de la biterapia	118	692 (540-949)	87	693 (540-938)	31	684 (501-1023)
	A los 12 meses	107	742 (530-1027)	81	760 (568-1023)	26	710 (500-1027)
	Valor de p ^a	0.175		0.187		0.699	

CD4 en células/mm³. Mediana (rango intercuartílico: IQR p25 - p75).

a.- Para el contraste de hipótesis se ha empleado el test estadístico de la T de student para datos apareados.

En la **Tabla 9** se muestran las causas de los 7 (5.9%) fracasos de tratamiento que se registraron durante el estudio (5 de ellos en tratamiento con DTG-3TC y 2 con DTG-RPV). Hay que destacar que no se registró ningún caso de fracaso virológico. Las causas más frecuente de cambio de tratamiento fueron la toxicidad (3 pacientes 42.9%) y por preferencia del paciente (3 pacientes 42.9%). No existen diferencias significativas

respecto al tipo de biterapia empleada en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 9. Fracaso de la biterapia				
	Población Total (N=118) No (%)	DTG-3TC (N= 87) No (%)	DTG-RPV (N= 31) No (%)	Valor de p
Fracaso de tratamiento	7 (5.9)	5 (5.8)	2 (6.5)	1.000 ^b
Fracaso virológico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Efectos adversos	7 (5.9)	6 (6.9)	1 (3.2)	0.674 ^b
Motivo del fracaso				0.792 ^a
Toxicidad	3 (42.9)	2 (40.0)	1 (50.0)	
Preferencia del paciente	3 (42.9)	1 (20.0)	0 (0)	
Coinfección VHB	1 (14.3)	1 (20.0)	0 (0)	
Mala adherencia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Aparición de mutaciones de resistencia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Para el contraste de hipótesis se han empleado los test estadísticos de Chi cuadrado^a y Test exacto de Fisher^b según correspondiese.

Se describieron efectos adversos en 7 pacientes (5.9%), más frecuentes en el grupo de DTG-3TC (6.9%) que en el de DTG-RPV (3.2%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.674$). Los efectos adversos fueron: cuadro emético en 2 pacientes, dolor abdominal en 2 pacientes, mareo inespecífico en 2 pacientes e insomnio en 1 paciente. En 3 pacientes (2.5%) los efectos adversos motivaron la suspensión del tratamiento, 2 en el grupo de DTG-3TC por cuadro emético y 1 paciente en DTG-RPV por insomnio.

Para finalizar, en la **Tabla 10** hemos analizado la presencia de mutaciones de resistencia a los antirretrovirales archivadas previamente al inicio de biterapia. Las mutaciones más frecuentes encontradas fueron a transcriptasa inversa (24.6%), específicamente la mutación 184V/I (2.5%) y 7 pacientes (5.9%) tenían mutaciones archivadas a la rilpivirina [138A (2 pacientes), 138K (2 pacientes), 100I (1 paciente), 101E (1 paciente) y 190A (1 paciente)]. Todos los pacientes con presencia de estas mutaciones en el histórico mantuvieron una carga viral indetectable a lo largo del periodo del estudio.

Tabla 10. Mutaciones de resistencia a antirretrovirales previas a la introducción de la biterapia	
	Población Total (N=118) No (%)
Mutaciones a Transcriptasa inversa	29 (24.6)
Mutación 184 V/I a 3TC	3 (2.5)
Mutaciones a Rilpivirina	7 (5.9)

• DISCUSIÓN

Nuestro estudio consta de una cohorte retrospectiva de 118 pacientes donde recogemos información en vida real del efecto que tiene el cambio a los regímenes de biterapia basados en DTG sobre los parámetros metabólicos y el control virológico en pacientes tratados con un régimen triple basado en TAF.

En conjunto, nuestros resultados responden parcialmente a nuestra hipótesis inicial, ya que muestran una mejoría del perfil lipídico en el total de la muestra con un descenso estadísticamente significativo de las cifras absolutas de colesterol total (desde 192 mg/dL en el momento basal a 181 mg/dL a los 6 meses, y a 179 mg/dL al año) y de LDL (desde 117 mg/dL a 108.8 mg/dL a los 6 meses y a 108.9 mg/dL) manteniendo el control virológico. Globalmente se objetiva una reducción media de 10.7 mg/dL (IC 95% 2.2 a 19.1) en el colesterol total y de 8.3 mg/dL (IC 95% 0.74 a 15.9) en el colesterol LDL a los 6 meses del cambio. Se evidencia una reducción del 6.56% en el colesterol total al año de la biterapia que no alcanza significación estadística y una reducción estadísticamente significativa del 8.58% en el grupo de DTG-3TC. Llama la atención la ausencia de diferencias en el resto de las fracciones lipídicas y la ausencia de diferencia en función de la biterapia empleada. Este último aspecto podría explicarse por las diferencias entre los grupos de biterapia. El motivo fundamental del cambio a DTG-3TC fue la simplificación o preferencia del paciente mientras que en el grupo de DTG-RPV fue la toxicidad. El mayor porcentaje de pacientes con dislipemia (48.4% vs 36.8%), el mayor uso de hipolipemiantes en el momento basal (45.2% vs 33.3%) y la mayor necesidad de iniciar hipolipemiantes (32.3% vs 10.3%) en el grupo de DTG-RPV puede haber penalizado los resultados en este grupo.

No encontramos diferencias significativas en los otros parámetros metabólicos evaluados como la glucemia, el peso y el índice de masa corporal ni en el total de la población ni en los grupos de biterapia.

Si bien nuestros datos confirman en vida real la hipótesis inicial del ensayo clínico TANGO [26, 27] de mejoría del perfil lipídico tras la sustitución de un régimen triple que incluye TAF por la biterapia DTG-3TC, existen algunas diferencias entre ambos estudios. En TANGO en los pacientes en biterapia con DTG-3TC a las 48 semanas se observa un descenso del 4.5% en el colesterol total, 5.5% en el colesterol LDL, 1.2% en el colesterol HDL, 3.3% en el ratio colesterol total/colesterol

HDL, 11.2% en los triglicéridos y que se mantiene consistente en los recientes datos presentados sobre el seguimiento a las 144 semanas [28]. Nuestros pacientes son mayores, con una mediana de edad 51 años (IQR 43-59) frente a los 40 años (IQR 20-74) del estudio TANGO, con mayor representación de mujeres (13.6% frente a 7%) y más predominante la raza caucásica (91.5% frente a 80%). Respecto a las comorbilidades cardiovasculares de nuestra población, alrededor del 20% presentan HTA, DM2 u obesidad frente al 42%, 3% y 17% respectivamente en el estudio TANGO. La comorbilidad más frecuente en nuestro estudio fue la dislipemia, que presentan casi el 40% de nuestro pacientes. Destaca también que el uso de biterapia en los pacientes de TANGO es más precoz desde el diagnóstico de VIH, en torno a los 3 años, empleándose como segundo o tercer régimen, mientras que en nuestra cohorte la mediana de años desde la introducción de TAR inicial es de 12.2 (IQR 6.2-19.0). Además existen diferencias con nuestro estudio respecto al grupo mayoritario de tercer fármaco componente del régimen de triple terapia. En ambos el mayoritario son los inhibidores de la integrasa (72% frente al 78.3% en TANGO), seguidos por los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos (26.3% frente a 13.8%) y, lo más destacado es que en nuestro estudio tan sólo el 1.7% tomaba inhibidor de la proteasa frente al 7.9% en el estudio TANGO. Estas diferencias en las características basales del estudio TANGO y el nuestro podrían explicar que las diferencias.

Varios estudios han demostrado que el uso de TAF se asocia con un aumento de peso [20, 22] y de forma análoga a lo ocurrido con el perfil lipídico nuestra hipótesis planteaba que el peso y el IMC bajarían tras la suspensión del mismo. Nuestros resultados son similares a los observados en el estudio TANGO donde los pacientes en biterapia con DTG-3TC a las 48 semanas describen un discreto aumento del peso (0.8 kg), similares a lo que se podría esperar en la población general, 0.5-1 kg/año [29]. No podemos descartar que la posible influencia adicional que el uso de inhibidores de la integrasa, concretamente el dolutegravir, tienen sobre la ganancia ponderal como se ha visto en estudios previos [9, 30] haya podido provocar estos resultados.

El ensayo clínico SALSA con casi 500 pacientes, se ha diseñado para complementar al TANGO, pues incluye pacientes provenientes de cualquier régimen triple (44% TDF, 35%TAF) y los simplifica a DTG-3TC [31]. En este ensayo a diferencia del TANGO no se describe descenso en el perfil lipídico ni aparecen grandes cambios en el resto de parámetros metabólicos entre los grupos. De hecho, describen un aumento del 0.6% en

el colesterol total y del 2.5% en el LDL. Entre las características basales de los participantes del estudio SALSA destaca una edad mayor que la del estudio TANGO pero menor que la de nuestro estudio, con mayor número de mujeres (44%) y mayor diversidad de razas (61% caucásicos). Otro aspecto diferencial con el presente trabajo y el TANGO es que el tercer fármaco en la terapia triple previa mayoritario son los ITINN (50%), con un 40% de INI y un 10% de IP.

En el estudio SWORD se compara regímenes de triple terapia frente a biterapia con DTG-RPV en más de 1000 pacientes [24, 25]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de las fracciones lipídicas. Se observó un aumento a los 48 semanas en el colesterol total (de 184.3 mg/dL a 186.1 mg/dL) y LDL (desde 107.2 mg/dL pasa a 109.0 mg/dL) y una disminución de los triglicéridos. La mediana de edad de sus pacientes es de 45 años (IQR 21-79), con un 23% de mujeres y 72% de raza caucásica. En este estudio ningún participante recibía tenofovir en forma de TAF, el 70% recibían regímenes con tenofovir difumarato y el 26% procedían de regímenes con inhibidores de la proteasa. No existe hasta la fecha ningún estudio publicado de cambios de regímenes triples con TAF a la biterapia DTG + RPV.

En estudios previos ya se observaba un empeoramiento del perfil lipídico tras la introducción de TAF [32, 33], pero no se conoce si este efecto es reversible tras su suspensión. Uno de los aspectos más relevantes que queda por dilucidar en el comportamiento del perfil lipídico es si tiene más importancia la retirada de TDF, y perder su presumible efecto hipolipemiente intrínseco [34], o la retirada de TAF. En el estudio TANGO todos los pacientes procedían de TAF y al retirarlo mejoró el perfil lipídico. Mientras que en el SWORD ninguno venía de TAF (70% TDF) y en el SALSA venían de 44% TDF y 34% TAF y no se observaron cambios significativos el perfil lipídico.

En cuanto a la prevalencia de síndrome metabólico, al habernos basado estrictamente en la definición de la OMS de 1993 donde el paciente debe presentar el diagnóstico de diabetes mellitus o intolerancia a los hidratos de carbono, muy pocos pacientes las cumplían. El escaso número de participantes con síndrome metabólico y la escasa duración del estudio para ver cambios en esta variable no nos permite sacar conclusiones fiables. Por otra parte, en relación al riesgo cardiovascular, de forma similar a estudios previos como el de Estrada et al. [35] se observó que los principales factores de riesgo modificables que presentaban nuestros pacientes eran el tabaquismo y

la dislipemia. En este estudio se recoge que más del 75% de los pacientes presentaban un riesgo cardiovascular bajo, menor del 5%, similar a lo que aparece en nuestra cohorte. Destacamos incluso que en nuestros pacientes se aprecia una ligera mejoría del riesgo cardiovascular medido por la escala de Framingham-REGICOR a los 12 meses, alcanzado el 4% fundamentalmente gracias a la mejoría en las cifras de colesterol total.

El aumento estadísticamente significativo de la creatinina se ha observado también en el estudio TANGO. Esto es debido al efecto directo del DTG sobre el cotransportador tubular OCT2 que inhibe la secreción tubular de creatinina [36]. No lo consideramos clínicamente relevante al tratarse de <10% al año [37].

Por otra parte, no hemos encontrado diferencias significativas en los parámetros lipídicos y metabólicos analizados en función de la biterapia empleada, probablemente sea debido a la escasa n de DTG-RPV (31 pacientes) y las diferencias entre ambos grupos. En el grupo de DTG-3TC el motivo principal de introducción de biterapia es por simplificación o preferencia del paciente, probablemente desde Triumeq (dolutegravir + abacavir + lamivudina), mientras que en el grupo de DTG-RPV se cambia mayoritariamente por toxicidad, en la mayoría de los casos la propia dislipemia. De manera que sus médicos tratantes habituales podrían haber optado por la suspensión de la triple terapia con TAF e introducen estatinas. De hecho, el grupo de DTG-RPV tiene mayor prevalencia de dislipemia y uso de fármacos hipolipemiantes.

Por último, se confirma nuestra hipótesis de que el control de la infección VIH tras el cambio a biterapia se mantiene estable a las 48 semanas). Se observa en el análisis por intención de tratar un porcentaje de pacientes con carga viral indetectable del 85.6% a los 6 meses, que desciende hasta el 66.1% a los 12 meses. Aunque el porcentaje de nuestro estudio es menor que el observado en los ensayos TANGO (99.7% de los pacientes con DTG-3TC), SALSA (94%) y SWORD (95%), esto es debido al alto número de datos perdidos motivado por el momento temporal de la realización del estudio con la pandemia COVID cuando muchas visitas se hicieron de forma telefónica y sin analítica. De hecho, cuando analizamos por tratamiento observamos que la proporción aumenta hasta mantenerse por encima del 96% a los 6 meses en todos los grupos y del 93% a los 12 meses. No se observó abandono de la terapia por fracaso virológico en ningún paciente, y únicamente hubo de suspenderse en 7 pacientes (5.9%), siendo el principal motivo la toxicidad. La tolerancia al tratamiento fue excelente, con aparición de efectos adversos en <10% y necesidad de suspensión de la

biterapia por los mismos en el 2.5%.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que se trata de una cohorte en vida real, nuestros datos tratan de reflejar la práctica clínica rutinaria e intentamos complementar los conocimientos adquiridos a partir de los ensayos clínicos. Además, se trata del primer estudio que compara dos regímenes diferentes de biterapia entre sí (DTG-3TC y DTG-RPV) hasta el momento.

Entre las limitaciones destacan las propias de los estudios observacionales retrospectivos, especialmente en lo referente a los sesgos de información. Lamentablemente tenemos muchas pérdidas de datos, ya que el periodo de seguimiento de la mayoría de nuestros pacientes coincide con la época de pandemia por COVID-19 minimizándose al máximo las visitas y analíticas.

- **CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES**

Respecto al objetivo primario:

- Se observa estabilidad de los parámetros metabólicos, con mejoría de las cifras de colesterol total y colesterol LDL tras la suspensión de regímenes basados en TAF e introducción de biterapia con pautas basadas en DTG.

Respecto a los objetivos adicionales:

- Se mantiene el control de la infección por VIH, con una excelente tolerancia y sin aparición de fracasos virológicos ni mutaciones de resistencias.
- No encontramos diferencias significativas en la evaluación de los parámetros metabólicos ni en la efectividad sobre el control de la infección VIH en función de la biterapia empleada.

- **APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS**

La simplificación del tratamiento antirretroviral, en concreto las biterapias analizadas en este estudio, podrían contribuir a la sostenibilidad del sistema público al ahorrar costes de fármaco, mejorar el perfil lipídico y por extensión favorecer la reducción del riesgo cardiovascular. Este aspecto es de vital importancia teniendo en cuenta que los pacientes con infección VIH presentan un mayor riesgo cardiovascular que la población general.

- **RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES**

Se necesitan más estudios que permitan conocer los mecanismos subyacentes al aumento de peso y de riesgo cardiovascular en las personas que viven con VIH. Esto ayudaría a individualizar el tratamiento antirretroviral con mayor precisión. Sería deseable diseñar ensayos clínicos que evalúen el posible impacto metabólico de la eliminación del TAF de los regímenes de terapia antirretroviral, y si este efecto puede tener implicaciones en la reducción del riesgo cardiovascular y en último término de los eventos cardiovasculares.

En ausencia de ensayos clínicos, estudios de cohortes de un gran número de pacientes con tratamientos sin TAF y tratamientos con TAF con un adecuado control de los posibles sesgos y factores de confusión también serían de utilidad.

También se debería completar en estudios futuros la evaluación de los parámetros en función del tipo de biterapia empleada (DTG-3TC o DTG-RPV), ya que en nuestro estudio es únicamente un objetivo exploratorio sin haber sido diseñado específicamente para ello.



IV. BIBLIOGRAFÍA

1. European AIDS clinical society (EACS) Guidelines. Version 10.1. Updated October 2020. [Internet]. [Consultado a 1 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
2. US Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Updated December 2019. [Internet]. [Consultado a 1 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>
3. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):27–34.
4. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14):e012241.
5. Knobel H, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutierrez F, Estrada V, Palacios R, et al. Rate of cardiovascular, renal and bone disease and their major risks factors in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;37(6):373–9.
6. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2012;14(4):195–207.
7. Smit M, van Zoest RA, Nichols BE, Vaartjes I, Smit C, van der Valk M, et al. Cardiovascular disease prevention policy in human immunodeficiency virus: Recommendations from a modeling study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(5):743–50.
8. Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: The D: A: D study. *HIV Med*. 2016;17(4):255–68.
9. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381(9):803–15.
10. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, n. *Lancet HIV*. 2020;7(10):e666–76.
11. Cunha J da, Morganti L, Bassi AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol*. 2015;4(2):56–77.
12. Myerson M. Lipid Management in Human Immunodeficiency Virus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(1):141–69.
13. Cento V, Perno CF. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:228–37.
14. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(3):310–8.
15. Zamora FJ, Dowers E, Yasin F, Ogbuagu O. Dolutegravir and lamivudine combination for the treatment of HIV-1 infection. *HIV/AIDS - Res Palliat Care*. 2019;11:255–63.
16. Joly V, Burdet C, Landman R, Vigan M, Charpentier C, Katlama C, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: Results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):739–45.
17. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Punekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naïve HIV patients. *AIDS*. 2019;33(11):1739–49.
18. Panel de expertos de GeSIDA y Plan nacional sobre el SIDA. Spain. Documento de consenso respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Updated July 2020. [Internet]. [Consultado a 1 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/>
19. Schafer JJ, Sassa KN, O'Connor JR, Shimada A, Keith SW, DeSimone JA. Changes in body mass index and atherosclerotic disease risk score after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):1–4.

20. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1379–89.
21. Huhn GD, Shamblaw DJ, Baril JG, Hsue PY, Mills BL, Nguyen-Cleary T, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk profile of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):1–9.
22. Surial B, Mugglin C, Calmy A, Cavassini M, Günthard HF, Stöckle M, et al. Weight and metabolic changes after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in people living with HIV: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(6):758–67.
23. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczar D, Salazar LC, Henry K, Asmuth DM, et al; DISCOVER study team. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV.* 2021;8(7):e397–e407.
24. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet.* 2018;391(10123):839–49.
25. Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, Bogner JR, Baker D, Khuong-Josses MA, et al. Efficacy and safety of dolutegravir–rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV.* 2019;6(9):e576–87.
26. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3-or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living with Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1920–9.
27. van Wyk J, Ait-Khaled M, Santos J, Scholten S, Wohlfeiler M, Ajana F, et al. Improvement in Metabolic Health Parameters at Week 48 After Switching From a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen to the 2-Drug Regimen of Dolutegravir/Lamivudine: The TANGO Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;87(2):794–800.
28. van Wyk J, Ait-Khaled M, Santos J, Scholten S, Wohlfeiler M, Ajana F, et al. Metabolic Health Outcomes at week 144 in The TANGO Study, Comparing a switch to DTG/3TC versus maintenance of TAF-Based Regimens. 11th IAS Conference on HIV Science; July 18-21, 2021; Virtual. Poster PEB164
29. Hutfless S, Gudzone KA, Maruthur N, Wilson RF, Bleich SN, Lau BD, et al. Strategies to prevent weight gain in adults: A systematic review. *Am J Prev Med.* 2013;45(6):e41–51.
30. Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, et al. Brief report: Weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(5):527–31
31. Llibre JM, Brites CA, Cheng C-Y, Osiyemi O, Galera C, Hocqueloux L, et al. Switching to the 2-Drug Regimen of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) fixed-dose combination is non-inferior to continuing A 3-Drug Regimen through 48 weeks in a randomized Clinical Trial (SALSA). 11th IAS Conference on HIV Science; July 18-21, 2021; Virtual. Slides OALB0303
32. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(1):43–52.
33. Lacey A, Savinelli S, Barco EA, Macken A, Cotter AG, Sheehan G, et al. Investigating the effect of antiretroviral switch to tenofovir alafenamide on lipid profiles in people living with HIV. *AIDS.* 2020;34(8):1161–70.
34. Santos JR, Saumoy M, Curran A, et al; Tenofovir/emtricitabine influence on lipid metabolism (TULIP) Study Group. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2015;61:403- 8
35. Estrada V, Bernardino JI, Masiá M, Iribarren JA, Ortega A, Lozano F, et al. Cardiovascular risk factors and lifetime risk estimation in hiv-infected patients under antiretroviral treatment in Spain. *HIV Clin Trials.* 2015;16(2):57–65.
36. Agencia española del medicamento: AEMPS. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS: CIMA. Ficha técnica Dolutegravir. [Internet]. [Consultado 3 Agosto 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113892003/FT_113892003.pdf
37. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sørensen HT, Smeeth L, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: Cohort study. *BMJ.* 2017;356:j791.

ANEXO 1

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- ❖ Edad en años.
- ❖ Sexo: Varón o mujer.
- ❖ Raza: Caucásica, latinoamericana, asiática, norteafricana y negra.
- ❖ HTA: TA>139/89 mmHg según criterios diagnósticos de las guías de HTA de la ESC/ESH de 2018.
- ❖ Diabetes Mellitus tipo 2: glucosa en ayunas >125 mg/dL, tras sobrecarga oral de glucosa >200 mg/dL o HbA1c >6.4% según criterios diagnósticos de la OMS.
- ❖ Dislipemia: Incluimos todos los pacientes, independientemente del fenotipo lipídico que presenten (hipertrigliceridemia si triglicéridos>150 mg/dL, hipercolesterolemia si colesterol total>125 mg/dL o LDL >100 mg/dL o dislipemias mixtas).
- ❖ Obesidad: IMC >30 mg/m² según criterios diagnósticos de la OMS.
- ❖ Cardiopatía isquémica crónica: si antecedentes de IAM, angina estable o inestable.
- ❖ Hábitos tóxicos: Tabaquismo o Enolismo.
- ❖ Uso de hipolipemiantes previo: Se incluyen estatinas, fibratos y nicotínicos.
- ❖ Uso de metformina previo.
- ❖ Diagnóstico de VIH lo establecemos conforme a la fecha de determinación de ELISA +.
- ❖ Grupo de riesgo: vía de adquisición más probable de la infección VIH descrita en la historia clínica. Hombres que tienen sexo con hombres (HSH), hombres o mujeres heterosexuales, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).
- ❖ Estadio inmunológico de la infección VIH al diagnóstico según la clasificación de CDC de Atlanta 1994.
- ❖ Nadir de CD4 (células/mm³): número más bajo de recuento de CD4 en cualquier analítica revisada en la historia clínica.
- ❖ Fecha de inicio de TAR en años.
- ❖ Tercer fármaco previo del TAR a la introducción de la biterapia.
- ❖ Motivo del cambio: descrito por el médico tratante en la historia clínica. Simplificación o preferencia del paciente, Toxicidad previa, Evitar interacciones con otros fármacos, mala adherencia, aparición de mutaciones de resistencia.

- ❖ Parámetros metabólicos: Colesterol total (mg/dL), LDL (mg/dL), HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), glucosa (mg/dL), creatinina (mg/dL), peso (kg), IMC (kg/m²)
- ❖ Riesgo cardiovascular medido mediante la escala de Framingham-Regicor adaptada a la población española recomendada por el Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC (GESIDA) para su uso en la consulta diaria. Calcula el riesgo de enfermedad coronaria (EC) a 10 años (infarto de miocardio mortal y no mortal, infarto de miocardio silente y/o angina de pecho), y sus valores de corte son: riesgo bajo (<5%), riesgo moderado (5-10%) y riesgo alto (>10%). Se puede acceder a su calculadora online a través de la página web: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1>
- ❖ Síndrome Metabólico según criterios de la OMS de 1999 definido como la presencia de DM2, intolerancia a los hidratos de carbono o resistencia insulínica junto con al menos 2 de los siguientes: TA elevada (>160/90 mmHg), hipertrigliceridemia (>1.7 mmol/l o >150 mg/dL) y/o bajo HDL (<0.9 mmol/L o 25 mg/dL en hombres <1.0 mmol/L o 39 mg/dL en mujeres), obesidad central (medida por ratio de perímetro cadera-cintura >0.90 en hombres y 0.85 en mujeres) o IMC >30 kg/m², microalbuminuria.
- ❖ Fracaso de tratamiento: necesidad de suspensión de la biterapia por cualquier motivo.
- ❖ Fracaso virológico: aparición de una carga viral >50 copias/ml confirmada en dos ocasiones consecutivas, o una sola determinación de carga viral > 400 copias/ml.
- ❖ Bliips virológicos: aparición de una carga viral > 50 copias/ml y menor de 200 copias/ml seguida de una nueva carga viral < 50 copias/ml.
- ❖ Motivo del fracaso de la biterapia: Simplificación o preferencia del paciente, Toxicidad previa, Evitar interacciones con otros fármacos, mala adherencia, aparición de mutaciones de resistencia.
- ❖ Efectos adversos.
- ❖ Mutaciones de resistencia: archivadas previas a la introducción de biterapia. Recogemos las relativas a la transcriptasa inversa, concretamente la mutación 184 V/I a 3TC, y a rilpivirina.

ANEXO 2



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D^a. Emma Fernandez de Uzquiano, Secretaria técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con lo dispuesto en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, ha evaluado la propuesta del estudio observacional con medicamentos (EOm) no de seguimiento prospectivo, sin ánimo comercial, titulado: **EVALUACIÓN DEL EFECTO SOBRE LOS PARÁMETROS METABÓLICOS TRAS EL CAMBIO DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN POR VIH-1 DESDE REGÍMENES BASADOS EN TENOFOVIR ALAFENAMIDA (TAF) A PAUTAS DE BITERAPIA BASADAS EN DOLUTEGRAVIR (DTG+3TC Y DTG+RPV). ESTUDIO BI-LIPID**, con código de protocolo **BI-LIPID**, versión de protocolo **Versión 1.0 de 19 de abril 2021**, código HULP: **PI-4789**

Y considera que,

- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Listado de investigadores de cada uno de los centros en los que está previsto realizar el estudio (anexo II).
- Este estudio es el Trabajo Fin de Master del alumno **Alejandro Bendala Estrada** en el Master de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional de la Universidad Miguel Hernández.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** el día **27 de mayo de 2021** (acta n^o **10/2021**).

Que el CEIm del Hospital Universitario La Paz tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario La Paz es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Madrid, a 27 de mayo de 2021

Firmado:

D^a Emma Fernández de Uzquiano
Secretaria Técnica del CEIm



Anexo I

COMPOSICION DEL CEIm

Presidente Cardiología	Dra. Almudena Castro Conde
Vicepresidente Farmacología Clínica Representante de la Comisión de Investigación	Dr. Jesús Frías Iniesta
Secretaría Técnica	Dra. Emma Fernández de Uzquiano
Vocales	
Medicina Intensiva	Dr. José Manuel Añón Elizalde
Medicina Interna	Dr. José Ignacio Bernardino*
Laboratorio Hematología-IdiPAZ	Dra. Nora Butta Coll
Pediatría y Neonatología	Dr. Fernando Cabañas González
Servicio de Asesoría Jurídica Abogado- Delegado de Protección de Datos	Dr. Filiberto Chulia Fernández
Analista de Datos- Bioestadística	Dra. Mariana Díaz Almirán
Ginecología Y Obstetricia	Dra. M ^o Dolores Diestro Tejeda
Neumología	Dr. Jaime Fernández-Bujarrabal Villoslada
Urología Representante del Comité de Ética Asistencial	Dra. M ^o Justa García-Matres
Hematología	Dra. Mercedes Gasior Kabat
Dermatología	Dr. Pedro Herranz Pinto
Medicina Interna	Dr. Carlos Lahoz Rallo
Representante de los intereses de los pacientes y miembro no sanitario y ajeno a la institución.	D. Evaristo Moliné Jorques
Farmacéutica de Atención Primaria	Dra. Eva Prieto Utiel
Oncología Médica	Dra. Nuria Rodríguez Salas
Aparato Digestivo	Dra. Miriam Romero Portales
Nefrología Diplomada en Enfermería	D ^o Filomena Trocoli González
Cirugía Pediátrica	Dra. Alejandra Vilanova Sánchez
Farmacia Hospitalaria	Dra. Elena Villamañán Bueno
Psiquiatría	Dra. Rosa Villanueva Peña

*El Dr. Bernardino no estuvo presente durante la evaluación del estudio.



Anexo II

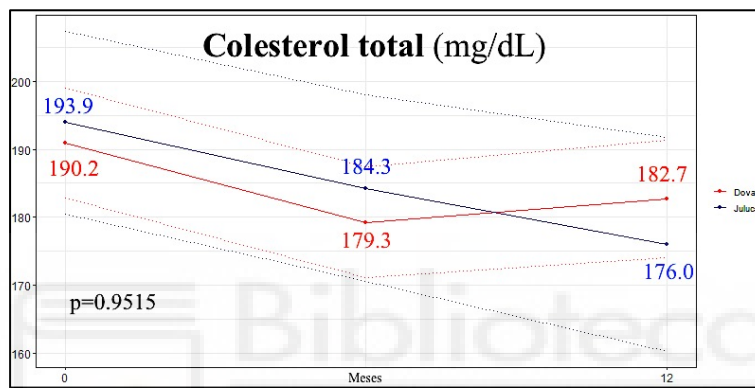
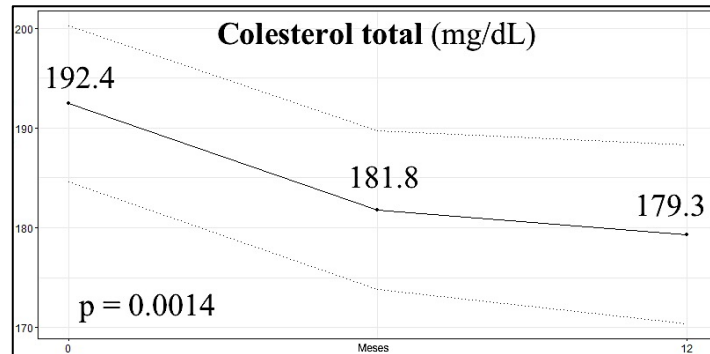
LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES

Centro donde se realiza	Investigador principal
Hospital Universitario La Paz	Dr. Bernardino de la Serna



ANEXO 3

Evolución del colesterol total tras el cambio a biterapia



Evolución del colesterol LDL tras el cambio a biterapia

