



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIFERENCIAS EN LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS
EN PACIENTES CON VIH, CON Y SIN TRATAMIENTO CON
INHIBIDORES DE PROTEASA VS NNTRI, EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

TESIS

**QUE PRESENTA
DR. GENARO HERNÁNDEZ PILOTZI**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS
DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ
DR. FIDEL CERDA TÉLLEZ
DRA. DALILA HUERTA VARGAS**

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

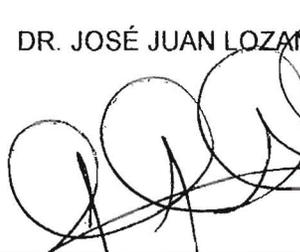
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DIFERENCIAS EN LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON VIH,
CON Y SIN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE PROTEASA VS NNTRI, EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

DR. GENARO HERNÁNDEZ PILOTZI

Vo.Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo.Bo.

DR. FEDERICO LAZCANO RAMÍREZ



SECRETARIA DE SALUD
SEDESA

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

**DIFERENCIAS EN LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON VIH,
CON Y SIN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE PROTEASA VS NNTRI, EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

DR. GENARO HERNÁNDEZ PILOTZI

Vo.Bo.

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ



MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y
PROFESOR ASOCIADO AL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo.Bo.

DR. FIDEL CERDA TÉLLEZ



MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y
PROFESOR ASOCIADO AL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo.Bo.

DR. DALILA HUERTA VARGAS



MEDICINA INTERNA. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y PROFESORA
ASOCIADA AL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL TICOMAN

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la sabiduría y templanza

A mi madre, por siempre estar

A mi padre y mi abuelita, por el amor y apoyo inagotable

A mi familia, por ser mi fortaleza

A mis amigos y maestros, quienes me acompañan y guían en este camino

**A mi hogar la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma
de México**

**A mis profesores, compañeros de Especialidad y personal del Hospital,
por el aprendizaje y compromiso en beneficio del paciente**

**A los médicos y personal del Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, por su indispensable aportación**

A los pacientes, por la generosa actitud en su momento más vulnerable

Por mi raza hablará el espíritu

Ciudad Universitaria, Julio de 2017

INDICE

	Página
1. Introducción	
1.1 Marco teórico	İ
2. Justificación	1J
3. Planteamiento del problema	GE
4. Pregunta de investigación	GE
5. Hipótesis	GE
6. Objetivos	
6.1 General	21
6.2 Específicos	21
7. Diseño del estudio	22
8. Definición operacional de variables	22
9. Tamaño de la muestra	24
10. Criterios	
10.1 Inclusión	25
10.2 Exclusión	26
10.3 Eliminación	26
11. Material y Métodos	27
12. Análisis estadístico	28
13. Resultados	29
14. Discusión	42
15. Conclusiones	45
16. Perspectivas	46
17. Bibliografía	47
18. Anexos	
18.1 Hoja de Recolección de datos.....	51

1. INTRODUCCIÓN

1.1 MARCO TEÓRICO

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una enfermedad pandémica que afecta a más de 30 millones de individuos mundialmente y contribuye a más de 2 millones de muertes anuales¹.

La cardiomiopatía es una clara complicación de la infección por VIH, y las manifestaciones clínicas son similares a aquellas de la cardiomiopatía idiopática en los pacientes VIH negativos^{2,3}. Se ha observado un incremento en la prevalencia de la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y un intervalo QTc más disperso han sido descritos entre los pacientes con VIH cuando se les compara con aquellos VIH negativos⁴.

Esto ocurre por diferentes factores, en primer lugar, los pacientes con VIH son prescritos con un mayor número de fármacos, que la mayoría de los pacientes con procesos infecciosos diferentes a infección por VIH. Esto puede incluir algunos antirretrovirales, que a través de varios estudios se ha demostrado su asociación con la prolongación del QTc.

El intervalo QT en un electrocardiograma de superficie representa la suma del potencial de acción de los miocitos ventriculares. El potencial de acción refleja el flujo de la corriente iónica a través de la membrana celular a través canales especializados (complejos de proteínas).

La disfunción de estos canales lleva al incremento de la corriente de ingreso o reduce la corriente de egreso. Esto incrementa el potencial de acción y por tanto, incremento del intervalo QT. Se describe el Síndrome de QT largo congénito, como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican para dichos canales (corrientes de K y Na). La forma adquirida casi siempre se debe al bloqueo del canal de la corriente de potasio rápidamente activadora (IKr), también conocido como canal hERG (ether a go go)⁵.

En pacientes con infección primaria, un intervalo QTc prolongado ha mostrado ser un predictor independiente de eventos de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados con VIH que reciben terapia antirretroviral⁶.

El tratamiento antirretroviral está recomendado para todos los pacientes con infección por VIH (recomendación IA), y se les debe ofrecer a todos los pacientes con infección por VIH-1 temprana. Se debe de realizar una prueba de genotipo de resistencia farmacológica antes de empezar el tratamiento antirretroviral para guiar la selección del régimen.

Si éste se inicia antes de que los resultados de la prueba de genotipo estén disponibles un régimen reforzado con Inhibidor de proteasa (IP) se recomienda porque la resistencia a estos fármacos surge lentamente y la transmisión de la resistencia clínicamente significativa a Inhibidores de proteasa es poco común.

Por esta razón Darunavir más Tenofovir/Emtricitabina es el régimen recomendado en este escenario (IIIA).

Para el inicio de tratamiento de pacientes con VIH de reciente diagnóstico, y por lo tanto, sin uso de fármacos antirretrovirales, los regímenes recomendados de primera línea son aquellos que han demostrado eficacia virológica durable, perfil de toxicidad y tolerancia favorables, y de facilidad en su uso. Mientras que los regímenes alternativos son aquellos efectivos y tolerables, pero tienen potenciales desventajas cuando se comparan con los regímenes de primera línea, tienen limitaciones de uso en ciertos grupos de población, o existe menos evidencia de estudios clínicos que respalde su uso. En la Tabla 1 se muestran ambos regímenes.

Algunas de las modificaciones de las nuevas guías incluyen a Tenofovir alafenamida (un profármaco de Tenofovir) y Emtricitabina (TAF/FTC) como una segunda opción de Inhibidor nucleósido de Transcriptasa reversa (NRTI), para la combinación inicial de regímenes para pacientes con VIH sin tratamiento antirretroviral, basado en varios ensayos clínicos que comparaban los regímenes que contenían Tenofovir alafenamida, encontrando que son tan efectivos en alcanzar o mantener la supresión virológica como los regímenes con Fumarato Tenofovir disoproxil y con más efectos favorables en los marcadores de la función renal y ósea.

Tabla 1

OPCIONES DE RÉGIMEN RECOMENDADAS
<p>Inhibidor de Integrasa (IP) más 2 Inhibidores nucleósidos de Transcriptasa reversa (NRTI):</p> <p>DTG/ABC/3TC* (IA)-Si HLA-B*5701 negativo</p> <p>DTG más TDF/FTC (IA) o TAF/FTC (IIA)</p> <p>EVG/c/TAG/FTC (IA) o EVG/c/TDF/FTC (IA)</p> <p>RAL más TDF/FTC (IA) o TAF/FTC (IIA)</p> <p>Inhibidor de proteasa (IP) reforzado más 2 Inhibidores nucleósidos de Transcriptasa reversa (NRTI):</p> <p>DRVr más TDF/FTC (IA) o TAF/FTC (IIA)</p>
OPCIONES DE RÉGIMEN ALTERNATIVO
<p>Inhibidor no nucleósido de Transcriptasa reversa (NNRTI) más 2 Inhibidores nucleósidos de Transcriptasa reversa (NRTI):</p> <p>EFV/TDF/FTC (IB)</p> <p>EFV más TAF/FTC (IIB)</p> <p>RPV/TDF/FTC (IB) o RPV/TAF/FTC (IIB) – Si RNA VIH <100 000 copias/ml y CD4 >200 células/mm³</p> <p>Inhibidor de proteasa (IP) reforzado más 2 Inhibidores nucleósidos de Transcriptasa reversa (NRTI):</p> <p>(ATV/c o ATV/r) más TDF/FTC (IB) o TAF/FTC (IIB)</p> <p>DRV/c (IIB) o DRV/r (IIB) más ABC/3TC-Si HLA-B*5071 negativo</p> <p>DRV/c más TDF/FTC (IIB) o TAF/FTC (IIB)</p>
<p>Abreviaturas: DTG: Dolutegravir; ABC: Abacavir; 3TC: Lamivudina; TDF: Fumarato Tenofovir disoproxil; FTC: Emtricitabina; TAF: Tenofovir alafenamida; EVG/c: Elvitegravir; RAL: Raltegravir; DRVr: Darunavir/Ritonavir; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir</p>

El régimen de Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) más dos NRTI fue retirado de las opciones de regímenes alternativos, ya que aquellos que contienen este Inhibidor de la proteasa tienen mayor toxicidad que otras opciones disponibles actualmente⁷.

La toxicidad cardiovascular está relacionada principalmente con prolongación del QT así como incremento de enfermedad eventos isquémicos⁸.

Algunos de los principales fármacos relacionados a estos efectos adversos son Efavirenz (un Inhibidor no nucleósido de Transcriptasa reversa (NNRTI)) e Inhibidores de Proteasa⁹. El efecto de Efavirenz en el intervalo QTc fue evaluado en un estudio abierto, con control placebo, con secuencia de 3 períodos, e intercambio de 3 diferentes tratamientos, en 58 pacientes sanos enriquecidos con polimorfismos de CYP2B6. Se encontró una relación positiva entre la concentración de Efavirenz y la prolongación del QTc, en pacientes con dicho polimorfismo, después de la administración de una dosis de 600 mg al día por 14 días. También se observó *in vitro* el incremento de la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por CYP3A¹⁰.

Las enzimas hepáticas CYP2B6, así como UGT2B7, juegan un papel principal en el metabolismo de Efavirenz, Nevirapina y Zidovudina, sin embargo la información que compara la variación en ambos genes a nivel mundial es limitada. En un estudio en 2013, la mayor variación genética se encontró en la

población de Nueva Guinea para CYP2B6, mientras que en población Europea y Asiática mostraron mayor variación para UGT2B7, se incluyeron pacientes con ascendencia mexicana, de Los Ángeles, California, encontrando variación de CYP2B6 no significativa¹¹.

El uso de Atazanavir, comparado con otros inhibidores de proteasa, se ha asociado con una menor probabilidad de tener un QTc prolongado¹².

En la Tabla 2 se presentan los principales efectos adversos de los antirretrovirales.

Tabla 2

Efecto adverso	NRTI	NNRTI	IP	INI	IE
Enfermedad cardiovascular	ABC y ddl: Asociado común incremento del riesgo de IAM.	RPV: prolongación del QTc	Asociado con IAM e infarto en algunas cohortes. SQV/r, ATV/r y LPV/r: prolongación de PR SQV/r prolongación de QT. Tomar ECG antes de administrar	N/A	N/A
Eventos hemorrágicos	N/A	N/A	Sangrado espontáneo, hematuria en hemofilia	N/A	N/A

Continúa Tabla 2

Efecto adverso	NRTI	NNRTI	IP	INI	IE
Supresión de Médula ósea	ZDV: Anemia, neutropenia	N/A	N/A	N/A	N/A
Efectos densidad mineral ósea	TDF: asociado con mayor pérdida de DMO que NRTI	Disminución en DMO observado después del inicio de cualquier régimen ART	N/A	N/A	N/A
Efectos renales	TDF: ↑Cr, proteinuria, glucosuria, hipokalemia, acidosis metabólica	N/A	ATV Y LPV/r: ↑ riesgo para ERC. IDV: ↑Cr, piuria, hidronefrosis IDV, ATV: formación de cristales	DTG: Inhibe la secreción de Cr, sin reducir TFG	N/A
Diabetes Mellitus/ Resistencia a la insulina	ZDV, d4T, y ddl	N/A	Reportado solo para algunos (IDV, LPV/r)	N/A	N/A
Dislipidemia	d4T>ZDV>AB C: ↑TG y ↑LDL	EFV: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL	Todos los IP reforzados: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL LPV/r= FPV/r y LPV/r>DRV/r y ATV/r: ↑TG	EVG/c: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL	N/A
Efectos hepáticos	Reportada en casi todos los NRTI ZDV, d4T o ddl: Más común, Osteoasis	NVP>otros NNRTI NVP: Hepatotoxicidad severa asociada a rash cutáneo o hipersensibilidad	Todos: Hepatitis inducida por fármacos y descompensación hepática; mayor frecuencia TVP/r	N/A	MVC: Hepatotoxicidad con o sin rash o hipersensibilidad

Continúa Tabla 2

Efecto adverso	NRTI	NNRTI	IP	INI	IE
Efectos gastrointestinales	ddl y ZDV>otros NRTI: Nausea y vómito ddl: Pancreatitis	N/A	Intolerancia gastrointestinal (nausea, diarrea, vómito)	EVG/c: Nausea y diarrea	N/A
Colelitiasis	N/A	N/A	ATV: Colelitiasis y litos renales recurrentes	N/A	N/A
Miopatía/Elevación de CK	ZDV: Miopatía	N/A	N/A	RAL: ↑CPK, debilidad y rabdomiólisis	N/A

Abreviaturas: NRTI: Inhibidor nucleósido de Transcriptasa reversa; NNRTI: Inhibidor no nucleósido de Transcriptasa reversa; IP: Inhibidor de Proteasa; INI: Inhibidor de Integrasa; IE: Inhibidor de Entrada; 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART= terapia antirretroviral; ARV = antirretroviral; ATV = atazanavir; ATV/r = atazanavir/ritonavir; DMO: densidad mineral ósea; CK = creatina fosfoquinasa; Cr = creatinina; d4T = stavudine; ddl = didanosine; DRV = darunavir; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; ECG = electrocardiograma; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad; LPV/r = lopinavir/ritonavir; IAMI = Infarto agudo al miocardio; MVC = maraviroc; NFV = nelfinavir; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; SQV/r = saquinavir/ritonavir; TAF = tenofovir alafenamida; TDF = Fumarato de tenofovir disoproxil; TG = triglicéridos; ZDV = zidovudine

Existen varios métodos para calcular el QTc (ya que la frecuencia cardíaca influye en su duración), el más difundido por su sencillez de aplicación, es la fórmula de Bazzet ($QTc=QT/\sqrt{RR}$)¹³. Sin embargo a pesar de la asociación entre la prolongación del QT y taquicardia ventricular severa, la información actual ha mostrado que la dispersión del QT es un mejor predictor de la mortalidad cardíaca que el intervalo QTc.

Se define Dispersión del QTc como el máximo intervalo QT menos el mínimo intervalo QT medido en el ECG. Sin embargo, no se ha encontrado asociación significativa de la dispersión del QT en los pacientes con infección por VIH con resultados significativos¹⁴.

La prolongación del intervalo QTc puede causar arritmias severas incluyendo Torsades de Pointes (taquicardia polimórfica) y Fibrilación ventricular, y finalmente muerte súbita^{15,16}. La prolongación de la repolarización ventricular a menudo lleva a oscilación en el potencial de membrana (postdespolarización temprana). Si ésta alcanza un umbral crítico en una gran área de miocardio, puede resultar en un latido ectópico. En la presencia de una heterogeneidad exagerada de duración de potencial de acción a través del miocardio, el latido ectópico puede inducir excitación de reentrada y Torsade de Pointes⁵.

Otros factores de riesgo para Torsades de Pointes asociada a fármacos incluyen hipokalemia, sexo femenino, interacción fármaco-fármaco, edad avanzada, predisposición genética, hipomagnesemia, falla cardíaca, y bradicardia¹⁷.

Esto orienta hacia el papel que desempeña el EKG como una herramienta simple no invasiva en el tamizaje de enfermedades cardiovasculares en pacientes infectados por VIH¹⁸.

En segundo lugar, muchos de los fármacos antirretrovirales son inhibidores de la vía metabólica del citocromo P450, y por tanto involucra varias interacciones farmacológicas significativas.

Al combinarse con otros fármacos con potencial para incrementar el QTc, como algunos fármacos utilizados en la profilaxis y tratamiento de infecciones por microorganismo oportunistas, esto da lugar a mayores concentraciones del fármaco así como un incremento en el riesgo de prolongación del QTc.

Azitromicina es un antibiótico macrólido de amplio espectro, que se ha reportado con probables efectos proarrítmicos, con un leve incremento en las muertes cardiovasculares, asociado a un período de tratamiento de 5 días, esto comparado con Amoxicilina, y sin diferencias respecto al tratamiento con Levofloxacino.

Los fármacos relacionados cercanamente, Eritromicina y Claritromicina, pueden incrementar seriamente el riesgo de arritmias ventriculares. Existen al menos siete reportes de caso de pacientes en tratamiento con Azitromicina e intervalo QTc basal normal, que tuvieron efectos adversos cardiovasculares relacionados a arritmias, incluyendo prolongación de QTc, Torsades de Pointes y Taquicardia ventricular polimórfica en la ausencia de prolongación de intervalo QTc¹⁹.

Adicional al efecto de los fármacos, la prolongación en el intervalo QTc en pacientes con VIH ha sido asociada con alteraciones en la inervación cardíaca debido a neuropatía autonómica²⁰.

En este sentido, el estudio realizado por Soliman y cols. en 2013²¹, el riesgo de intervalo QTc anormal fue más elevado en pacientes con enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y coinfección con virus de Hepatitis C. Mientras que lo reportado por Florentini y cols. en 2012, indica que el género femenino, tabaquismo y Diabetes Mellitus, son independientemente predictivos en la prolongación incidental del segmento QTc en individuos infectados por VIH.

Otros estudios han reportado por análisis multivariable, que las únicas variables que se asociaban de manera independiente con prolongación del QTc fueron edad (PR 1.03, IC95% 1.01-1.06; $p=0.005$), Diabetes (PR 1.93; IC95% 1.18-3.39; $p=0.02$), número total de medicamentos (PR 1.35, IC95% 1.18-1.54; $p<0.001$) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (PR 2.01; IC95% 1.19-3.39; $p=0.009$)⁵.

A pesar de esto, existen reportes que señalan que los pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral, se asocian a prolongación del QTc e incremento de la dispersión del QTc, independiente de la disfunción autonómica y los fármacos antirretrovirales^{6,14}.

Una vía a través de la cual se producen estos cambios electrocardiográficos es por medio de toxicidad mitocondrial²², producida por especies reactivas de oxígeno, secundaria a Infección por VIH directamente, o en ocasiones a algunos fármacos antirretrovirales.

La prevalencia mundial de estos cambios se desconoce. Chinello y cols. en 2006²⁰, reportaron un frecuencia de 9.8% de prolongación del intervalo QTc en el total de la población con VIH estudiada (650 pacientes), mientras que Nordin y cols. reportan un 20.5%. Los factores asociados a la prolongación del intervalo QTc fueron tratamiento con Metadona, Cotrimoxazole, Nelfinavir y Efavirenz, éste último con OR 4.82.

En el estudio HIV-HEART de 2007²³, se encontró una alta prevalencia de prolongación del QTc, cercana a 20% comparada con la población general, aunque ningún fármaco antirretroviral demostró relación estadísticamente significativa, mientras que consideran como posible causa factores como género, Diabetes e Hipertensión.

La presencia de anormalidades del QT, puede desencadenar arritmias, algunas de ellas letales, por lo que la identificación y seguimiento de este trastorno del ritmo requiere de estudios más extensos y aplicados a nuestra población, por lo

que el objetivo con nuestro estudio es identificar la frecuencia de éstas anomalías en los pacientes con VIH, principalmente prolongación del QTc, así como determinar si tienen relación con los fármacos antirretrovirales, aquellos para utilizados para la profilaxis y tratamiento de coinfecciones, y así como los fármacos dirigidos a tratar las comorbilidades, y si esto podría modificar la manera en que se elige el esquema en éstos pacientes; actualmente no existe información disponible sobre la frecuencia de éstos cambios en pacientes mexicanos.

2. JUSTIFICACIÓN

La presencia de alteraciones cardiovasculares, específicamente cardiomiopatía en la infección por VIH es clara, la patogénesis de ésta se ha relacionado a una alteración en el metabolismo y replicación mitocondrial.

Se ha dado seguimiento a los pacientes bajo tratamiento antirretroviral, encontrando que algunos de ellos, principalmente los inhibidores de la proteasa tienen la capacidad de producir prolongación del QTc.

La presencia de anomalías del QT, puede desencadenar arritmias, algunas de ellas letales, por lo que la identificación y seguimiento de este trastorno del ritmo requiere de estudios más extensos y aplicados a nuestra población.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El VIH se ha relacionado con mayor frecuencia en la presentación de alteraciones en el ECG, específicamente en el intervalo QT; algunos factores asociados son DM2, sexo femenino y tabaquismo. En varios estudios se ha demostrado su relación directa con el uso de TAR (Tratamiento antirretroviral), principalmente con IP. Se ignora la prevalencia de estos cambios en la población previa al inicio de TAR, con IP, vs NNRTI's, como en la población que ya recibe tratamiento.

Se requiere de un estudio en pacientes VIH *naïve*, y en TAR, para comparar la frecuencia de estos cambios en ambos grupos.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia en los cambios electrocardiográficos en la población mexicana con VIH de acuerdo a estadio de infección y tratamiento antirretroviral?

5. HIPÓTESIS

H₀: No existe diferencia entre la prevalencia de cambios electrocardiográficos en pacientes con VIH sin tratamiento y el uso de NNTRI vs IP, de acuerdo a etapa clínica.

H₁: Existe diferencia entre la prevalencia de cambios electrocardiográficos en pacientes con VIH sin tratamiento y el uso de NNTRI vs IP, de acuerdo a la etapa clínica.

A= Frecuencia de cambios ECG en paciente VIH sin tratamiento

B= Frecuencia de cambios ECG en pacientes VIH con tratamiento

$$A \neq B$$

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar frecuencia de cambios electrocardiográficos, específicamente en el intervalo QT, en los pacientes con VIH, y su relación con el tratamiento antirretroviral así como las posibles interacciones farmacológicas.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la presencia de cambios electrocardiográficos en pacientes con tratamiento antirretroviral con inhibidor de proteasa y compararlos aquellos con inhibidor de la transcriptasa reversa no nucléosido.

Analizar la duración del intervalo QT en relación al uso de tratamiento antirretroviral y su relación a otros factores de riesgo.

Determinar la relación de la prolongación del QTc con los fármacos utilizados para la profilaxis y tratamiento de las infecciones por oportunistas en los pacientes con VIH.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo analítico, transversal y retrospectivo, realizo en pacientes de la consulta externa del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

8. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3

Variable	Tipo de variable	Tipo de variable	Definición
Edad	Independiente	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplidos
Sexo	Independiente	Cualitativa nominal	Hombre o Mujer
Tiempo de diagnóstico	Dependiente	Cuantitativa continua	Tiempo (meses) del Diagnóstico de VIH con WB
Tiempo de tratamiento	Dependiente	Cuantitativa continua	Tiempo (meses) de inicio de tratamiento antirretroviral
Uso de Inhibidor de proteasa	Independiente	Cualitativa nominal	Con uso/sin uso

Continúa Tabla 3

Variable	Tipo de variable	Tipo de variable	Definición
Uso de Inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa	Independiente	Cualitativa nominal	Con uso/sin uso
Uso de Inhibidor de Integrasa (INI)	Independiente	Cualitativa nominal	Con uso/sin uso
Colesterol total	Independiente	Cuantitativa discreta	Valores >200 mg/dl
Coinfección	Independiente	Cualitativa nominal	Con/sin coinfección
Fármacos no antirretrovirales	Independiente	Cualitativa nominal	Con/sin fármaco
Colesterol de baja densidad (LDL)	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia >100 mg
Colesterol de alta densidad (HDL)	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia <40 mg hombres, <50 mg mujeres
Triglicéridos	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia >150 mg
Calcio (Ca)	Independiente	Cuantitativa continua	Valor referencia 8.0-10.0 mg
Magnesio (Mg)	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia 1.7-2.2 mg
Potasio (K)	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia 3.5-5.5 mg

Continúa Tabla 3

Variable	Tipo de variable	Tipo de variable	Definición
Bilirrubina total (BT)	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia >2.0 mg
Bilirrubina directa	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia >1.0 mg
Bilirrubina indirecta	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia >1.0 mg
Albúmina	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia <4.0 mg
Creatinina (Cr)	Independiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia >1.1 mg
Intervalo QT	Dependiente	Cuantitativa continua	Valor de referencia 0.32-0.44 mseg
Intervalo QT corregido	Dependiente	Cuantitativa continua	QTc=QT/ $\sqrt{\text{intervalo RR}}$ Prolongado >0.45 mseg hombres, >0.47 mseg mujeres

9. CÁLCULO DE LA MUESTRA

Siendo un estudio transversal, se realizó la siguiente fórmula, tomando en cuenta una prevalencia en la población de acuerdo a lo reportado de 20%.

$$n = \frac{(Z \text{ alfa}2)^2 (p (1-p))}{(d)^2}$$

p = Prevalencia poblacional

d = Diferencia entre valor esperado y Error Aceptable

Z alfa2 = Desviación estándar a usar

CORRECCIÓN PARA POBLACIÓN FINITA

$$n = \frac{n_1}{1 + (n_1 / \text{población existente})}$$

n_1 = Tamaño muestra inicial

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.20 (1 - 0.20))}{(0.02)^2} = \frac{0.608}{0.004} = 152 \text{ pacientes}$$

$$\begin{aligned} p &= 0.20 \\ d &= 0.02 \\ Z \text{ alfa}^2 &= 1.96 \end{aligned}$$

$$n = \frac{152}{1 + (152 / 35)} = \frac{152}{5.3} = 28.6 = 29 \text{ pacientes}$$

Corrección de la muestra considerando una pérdida muestral de 20%

$$n = 29 \times 0.20 = 5.8 = 29 + 5.8 = 35 \text{ pacientes por grupo} = 70 \text{ pacientes total}$$

10. CRITERIOS

10.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes entre 18 a 59 años de edad, con diagnóstico de VIH, sin tratamiento antirretroviral (reciente diagnóstico), que cuenten con química sanguínea, y electrocardiograma, durante la primera hospitalización.

Pacientes entre 18 a 59 años de edad, con diagnóstico de VIH, con tratamiento antirretroviral con inhibidor de proteasa, que cuenten con química sanguínea, y electrocardiograma, durante la última hospitalización.

Pacientes entre 18 a 59 años de edad, con diagnóstico de VIH, con tratamiento antirretroviral con inhibidor no nucleósido de la Transcriptasa reversa, que cuenten con química sanguínea, y electrocardiograma, durante la última hospitalización.

10.2 CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes que hayan padecido eventos cardiovasculares (IAM, EVC) previo al diagnóstico de VIH

Pacientes con antecedente de Cirugía endovascular

Pacientes embarazadas

10.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que abandonen o modifiquen voluntariamente tratamiento antirretroviral

Pacientes que no cuenten electrocardiograma o química sanguínea durante la hospitalización

Pacientes finados durante el estudio

11. MATERIAL Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se evaluarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de VIH, de entre 18 a 59 años de edad, en la Consulta Externa del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), de Marzo 2015 a Mayo de 2016, que cuenten con electrocardiograma de 12 derivaciones, con cifra de CD4 para estatificación, y que no hayan presentado eventos cardiovasculares (IAM, EVC), buscando datos cambios electrocardiográficos, principalmente prolongación de QTc.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se eligieron aleatoriamente 70 expedientes de la consulta externa, previa autorización del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, solo 60 expedientes cumplieron los criterios de inclusión, los cuales contaban con un electrocardiograma al ingreso en la primera hospitalización, en el caso de los pacientes sin tratamiento (reciente diagnóstico, n=30), mientras que en el caso de los pacientes con tratamiento antirretroviral (n=30), este correspondía a la última hospitalización. Se determinó el tiempo de diagnóstico y el tiempo de tratamiento. Se estudiaron dos grupos, el Grupo 1 Pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral; Grupo 2 Pacientes con VIH, en tratamiento antirretroviral, que se dividieron en aquellos con NNTRI (inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa); NTRI (inhibidor nucleósido de transcriptasa reversa); Inhibidor de la proteasa (Inhibidor de proteasa) e Inhibidores de

Integrasa. Se registraron edad, sexo, fecha de diagnóstico e inicio de tratamiento. Los valores de laboratorio de química sanguínea, incluyendo electrolitos séricos y pruebas de función hepática. Se recopiló la información relacionada con las coinfecciones del paciente al momento de la hospitalización, así como los fármacos para profilaxis como tratamiento de éstas infecciones. Los fármacos utilizados para el tratamiento de comorbilidades también se tomaron en cuenta.

ELECTROCARDIOGRAMA

Se revisó electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones, con papel de registro a 50 mm/seg, tomado durante la hospitalización. Se registraron frecuencia, eje y ritmo, así como intervalo QT. Se corrigió mediante la fórmula de Bazet ($QTc = QT / \sqrt{RR}$), y se consideró para el análisis, QTc prolongado >0.45 mseg para hombres y >0.47 mseg para mujeres.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio transversal analítico retrospectivo. La distribución normal de calculó mediante Shapiro-Wilk; se utilizó Prueba exacta de Fisher y Chi² para comparar los dos grupos independientes, y finalmente se realizó Prueba de Regresión simple y múltiple para determinar la asociación de cada variable en el desarrollo de QTc prolongado, así como una posible combinación de fármacos y su impacto en el QTc.

La captura se llevará a cabo en programa Excel en las computadoras proporcionadas por la Institución y por el Investigador responsable, analizada con el programa SPSS en Windows versión 20, y la interpretación de los mismos se hará en trabajo conjunto con el Investigador responsable para obtener las conclusiones.

13. RESULTADOS

Se realiza prueba de Shapiro-Wilk para determinar si la muestra aleatoria muestra distribución normal, encontrando que en el caso de K, Mg, Ca, Cr, QT, y QTc no mostraron distribución normal.

De los 60 pacientes estudiados, de acuerdo al género se registraron 9 femeninos (15%) y 51 masculinos (85%). Se encontraron 35 pacientes con QTc normal (58.3%) y 25 pacientes con QTc prolongado (41.6%), en este grupo todos fueron masculinos (Tabla 4), y de éstos sólo 14 pacientes (56%) tenían tratamiento antirretroviral.

La edad promedio de los pacientes fue de 37 años en ambos grupos, con QTc promedio de 0.33 mseg en aquellos sin tratamiento y 0.34 mseg con tratamiento.

Tabla 4

	Femenino	Masculino
QTc normal	9	26
QTc prolongado	0	25

En los pacientes con tratamiento antirretroviral, el promedio del tiempo desde el diagnóstico de infección por VIH, fue de 6.5 años, mientras que el promedio de duración de tratamiento fue de 4.6 años.

Se analizaron los principales factores epidemiológicos, mediante regresión logística, encontrando para edad OD 1.0, $p=0.8$, con (IC 95% 0.95-1.0), y género OD 0.3, $p=0.15$ (IC 95% 0.06-1.53).

Mediante U de Mann Whitney compararon las medianas del grupo con tratamiento, en aquellos con inhibidor de proteasa, e inhibidor no nucleósido, sin encontrar diferencias al comparar en ninguno del primer grupo.

Se calculó Varianza de cada variable. A continuación se muestran la media y desviación estándar de cada variable (Tabla 5 y Tabla 6).

Tabla 5

Pacientes	Variables	Edad	K	Mg	Ca	Col	LDL	HDL
Sin tratamiento ARV	Media : Desviación estándar	37±10.1	3.9±0.5	1.9±0.3	8.9±0.9	169±50	103±39	28±11
Con tratamiento ARV	Media : Desviación estándar	37±9.8	3.8±0.5	1.9±0.3	8.8±0.8	106±90	62±55	19±18

Tabla 6

Pacientes	Variables	TG	BT	BD	Alb	Cr	QT	QTc
Sin tratamiento ARV	Media :							
	Desviación estándar	179±78	0.7±0.7	0.2±0.1	3.1±0.8	0.8±0.2	0.33±0.05	0.44±0.04
Con tratamiento ARV	Media :							
	Desviación estándar	116±114	0.7±0.7	0.3±0.2	3±1.0	0.8±0.2	0.35±0.04	0.46±0.05

Se aplicó Prueba exacta de Fisher o Chi², dependiendo de la distribución de los datos en la tabla 2x2, para el análisis de cada fármaco, ubicando en la columna “Pacientes” a aquellos con tratamiento antirretroviral concomitante al uso del fármaco a valorar. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Fármaco	Pacientes	%	P	Fármaco	Pacientes	%	P
Ritonavir	10	33.3	0.57	Sitagliptina	1	3.3	>0.99
Atazanavir	4	13.3	>0.99	Insulina	1	3.3	>0.99
Lopinavir	4	13.3	0.35	Pravastatina	1	3.3	>0.99
Darunavir	2	6.7	>0.99	Atorvastatina	1	3.3	>0.99
Tenofovir	25	83.3	0.42	Bezafibrato	1	3.3	>0.99
Emtricitabina	24	80.0	0.25	Metoprolol	1	3.3	>0.99
Abacavir	2	6.7	>0.99	Amlodipino	1	3.3	>0.99
Zidovudina	2	6.7	0.49	Enalapril	1	6.7	>0.99

Continúa Tabla 7

Fármaco	Pacientes	%	<i>p</i>	Fármaco	Pacientes	%	<i>P</i>
Lamivudina	2	6.7	>0.99	Hidroclorotiazida	1	3.3	>0.99
Efavirenz	12	40.0	0.19	Espironolactona	1	3.3	>0.99
Raltegravir	4	13.3	0.67	Valproato de magnesio	1	3.3	>0.99
Dolutegravir	1	3.3	>0.99	Levetiracetam	2	6.7	0.49
TMP/SMX	20	66.7	0.12	Levotiroxina	1	3.3	>0.99
Dotbal	2	6.7	>0.99	Gabapentina	3	10	>0.99
Rifampicina	1	3.3	>0.99	Ácido acetilsalicílico	1	3.3	>0.99
Etambutol	4	13.3	0.35	Colecalciferol	1	3.3	>0.99
Aciclovir	1	3.3	>0.99	Toxoplasmosis	1	3.3	>0.99
Valganciclovir	2	6.7	>0.99	Tuberculosis diseminada (M. bovis)	3	10	0.61
Meropenem	2	6.7	0.49	Tuberculosis diseminada (M. avium)	7	13.3	>0.99
Vancomicina	1	3.3	>0.99	Neumonitis por PCP	13	43.3	0.03
Claritromicina	3	10	0.61	Neumonía por P. aeruginosa	1	3.3	>0.99
Azitromicina	4	13.3	>0.99	Neumonitis por CMV	1	3.3	0.61

Continúa Tabla 7

Fármaco	Pacientes	%	p	Fármaco	Pacientes	%	P
Clindamicina	1	3.3	>0.99	Neumonía atípica	2	6.7	0.67
Ciprofloxacino	2	6.7	>0.99	Aspergillosis pulmonar	1	3.3	>0.99
Levofloxacino	2	6.7	0.49	Criptococosis pulmonar	0	0	>0.99
Moxifloxacino	2	6.7	0.49	Histoplasmosis sistémica	1	3.3	>0.99
Itraconazol	1	3.3	>0.99	Enfermedad invasiva por Neumococo	1	3.3	>0.99
Fluconazol	3	10	0.61	Retinitis por CMV	3	10	>0.99
Risperidona	2	6.7	0.49	Uveítis por Sífilis	1	3.3	>0.99
Quetiapina	1	3.3	>0.99	Neurosífilis	2	6.7	0.49
Prednisona	2	6.7	>0.99	Sarcoma de Kaposi sistémico	4	13.3	0.35
Clonazepam	1	3.3	>0.99	Sarcoma de Kaposi localizado	2	6.7	>0.99
Alprazolam	0	0	>0.99	LNH de células grandes de pulmón	1	3.3	>0.99
Citalopram	1	3.3	>0.99	Molusco contagioso	3	10	>0.99
Metformina	2	6.7	>0.99	Condilomatosis	2	6.7	>0.99

Se calculó varianza, de cada fármaco, para determinar su asociación con tratamiento antirretroviral (ARV) obteniendo media y desviación estándar del QTc, y su asociación entre ambos grupos mediante regresión simple (Tabla 8):

Tabla 8

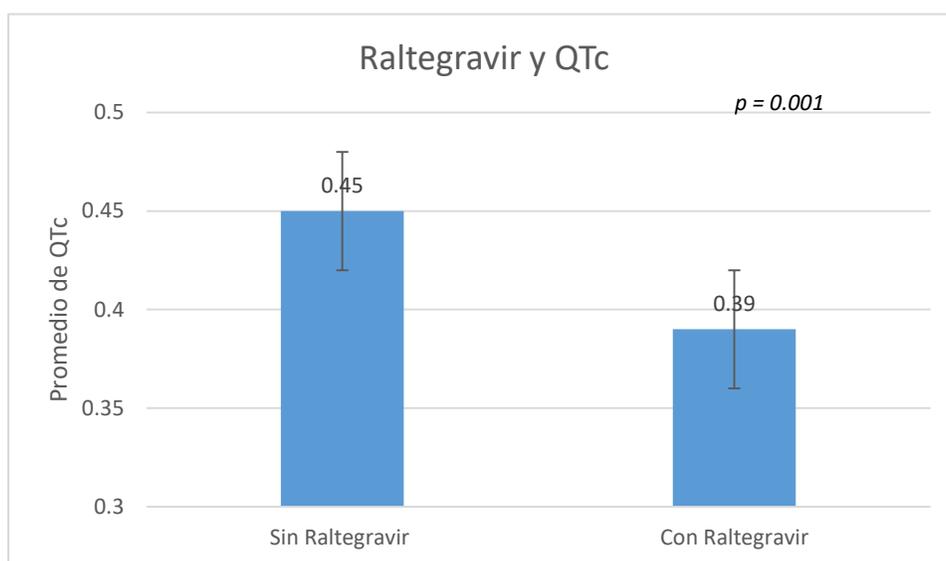
FÁRMACOS	Pacientes sin fármaco			Pacientes con fármaco			Valor de p
		Media	DS		Media	DS	
Ritonavir	42	0.44	0.05	18	0.46	0.05	0.29
Atazanavir	51	0.45	0.05	9	0.45	0.05	0.47
Lopinavir	55	0.44	0.05	5	0.49	0.03	0.19
Darunavir	56	0.45	0.05	4	0.48	0.05	0.31
Tenofovir	7	0.45	0.04	53	0.45	0.05	0.31
Emtricitabina	8	0.46	0.05	52	0.44	0.05	0.41
Abacavir	56	0.45	0.05	4	0.44	0.03	0.24
Zidovudina	58	0.45	0.05	2	0.46	0.1	0.36
Lamivudina	57	0.45	0.05	3	0.44	0.04	0.45
Efavirenz	30	0.45	0.05	30	0.44	0.42	0.43
Raltegravir	54	0.45	0.05	6	0.39	0.04	0.001
Dolutegravir	58	0.44	0.05	2	0.43	0.02	0.31
TMP/SMX	14	0.45	0.01	46	0.45	0.05	0.30
Dotbal	57	0.45	0.05	3	0.43	0.03	0.36
Rifampicina	59	0.45	0.05	1	0.41	-	-
Etambutol	55	0.44	0.05	5	0.48	0.07	0.12
Aciclovir	58	0.45	0.05	2	0.48	-	-
Valganciclovir	55	0.45	0.05	5	0.45	0.04	0.37

Continúa Tabla 8

MEDICAMENTO	Pacientes sin fármaco			Pacientes con fármaco			Valor de p
		Media	DS		Media	DS	
Meropenem	58	0.45	0.05	2	0.44	0.07	0.16
Vancomicina	59	0.45	0.05	1	0.49	-	-
Claritromicina	56	0.44	0.05	4	0.50	0.06	0.18
Azitromicina	53	0.45	0.05	7	0.45	0.06	0.42
Clindamicina	58	0.45	0.05	2	0.46	-	-
Ciprofloxacino	56	0.44	0.05	4	0.51	0.04	0.51
Moxifloxacino	58	0.45	0.05	2	0.43	0.02	0.31
Levofloxacino	58	0.45	0.05	2	0.45	-	-
Itraconazol	59	0.45	0.05	1	0.35	-	-
Fluconazol	56	0.45	0.05	4	0.43	0.03	0.17

De los 30 pacientes en tratamiento con antirretrovirales, 20 pacientes (66.6%) se encontraba en tratamiento con Inhibidor de proteasa, todos en combinación con otros antirretrovirales (Ritonavir 10 (33.3%), Atazanavir (13.3%), Lopinavir (13.3%) y Darunavir (6.7%)); 27 pacientes (90%) tenían tratamiento con al menos 1 inhibidor nucleósido de Transcriptasa reversa (Tenofovir (83.3%), Emtricitabina (80%), (Tenofovir/Emtricitabina 80%), Abacavir (6.7%), Zidovudina (6.7%) y Lamivudina (6.7%)); 12 pacientes (40%) tenían tratamiento que incluía 1 Inhibidor nucleósido de Transcriptasa reversa (Efavirenz 40%); y 5 pacientes (16.7%) tenían régimen con 1 Inhibidor de Integrasa (Raltegravir 13.3% y Dolutegravir 3.3%).

De todos los fármacos estudiados en el primer grupo, incluyendo antibióticos (quinolonas, carbapenémicos, macrólidos), antifímicos, antirretrovirales, antivirales y antifúngicos, solo aquellos pacientes con Raltegravir mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de QTc, media de 0.39 (DS 0.04, IC95% 0.34-0.43, $p=0.001$) vs aquellos sin el fármaco (media 0.45, DS 0.05, IC95% 0.44-0.46) (Gráfica 1).



Gráfica 1

En este grupo se encontró por tanto que el QTc era más corto que en aquellos pacientes sin Raltegravir. Ningún otro antirretroviral mostró diferencias en los cambios en el QTc, incluso los Inhibidores de la proteasa.

En la Tabla 9 se muestra la Media y Desviación estándar, así como la Varianza de diversos fármacos, no antirretrovirales.

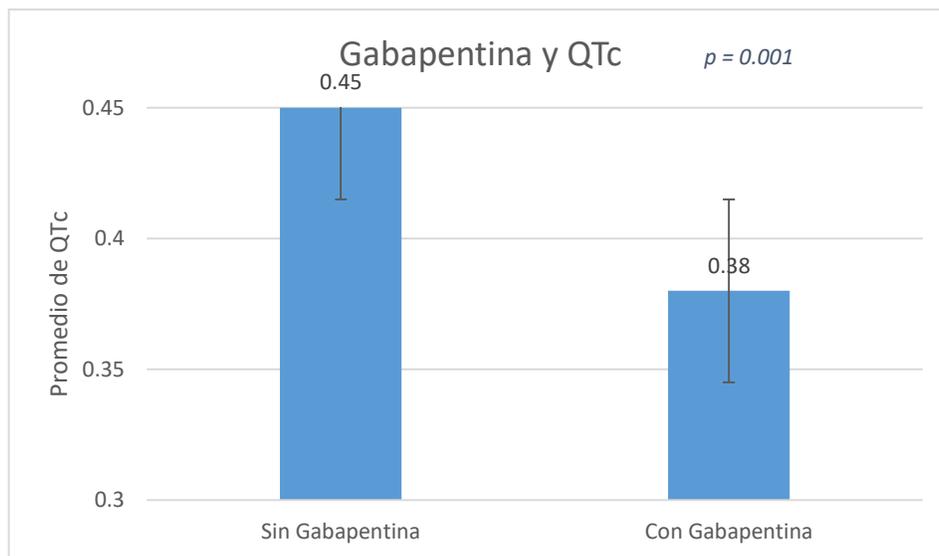
Tabla 9

MEDICAMENTO	Pacientes			Pacientes			Valor de p
	sin fármaco	Media	DS	con fármaco	Media	DS	
Risperidona	58	0.45	0.05	2	0.37	0.03	0.43
Quetiapina	59	0.45	0.05	1	0.36	-	-
Prednisona	57	0.45	0.05	3	0.45	0.09	0.42
Clonazepam	58	0.45	0.05	2	0.36	-	-
Alprazolam	59	0.45	0.05	1	0.48	-	-
Citalopram	59	0.45	0.05	1	0.44	-	-
Metformina	57	0.45	0.05	1	0.42	0.03	0.27
Sitagliptina	59	0.45	0.05	1	-	-	-
Insulina	59	0.45	0.05	1	0.39	-	-
Pravastatina	58	0.45	0.05	2	0.41	-	-
Atorvastatina	58	0.45	0.05	2	0.49	-	-
Bezafibrato	58	0.45	0.05	2	0.45	0.01	0.10
Metoprolol	59	0.45	0.05	1	-	-	-
Amlodipino	58	0.45	0.05	2	-	-	-
Enalapril	56	0.45	0.05	4	0.45	0.05	0.53
Hidroclotazida	59	0.45	0.05	1	0.39	-	-
Espironolactona	58	0.45	0.05	2	0.49	-	-
Valproato de magnesio	59	0.45	0.05	1	0.35	-	-
Levetiracetam	58	0.45	0.05	2	0.45	0.05	0.66
Levotiroxina	58	0.45	0.05	2	0.48	-	-
Gabapentina	55	0.45	0.05	5	0.38	0.04	0.001

Continúa Tabla 9

MEDICAMENTO	Pacientes			Pacientes			Valor de p
	sin fármaco	Media	DS	con fármaco	Media	DS	
Ácido acetilsalicílico	58	0.45	0.05	2	0.49	-	-
Colecalciferol	58	9.45	0.05	2	0.46	-	-

En el segundo grupo de fármacos analizado, solo Gabapentina mostró relación con cambios estadísticamente significativos en el QTc, para aquellos con este fármaco, con media 0.38 (DS 0.04, IC95%) 0.33-0.43, comparado con aquellos sin fármaco (media 0.45, DS 0.05, IC95% 0.44-0.46) con $p=0.001$ (Gráfica 2).



Gráfica

La varianza de la asociación con coinfecciones se muestra en la Tabla 10.

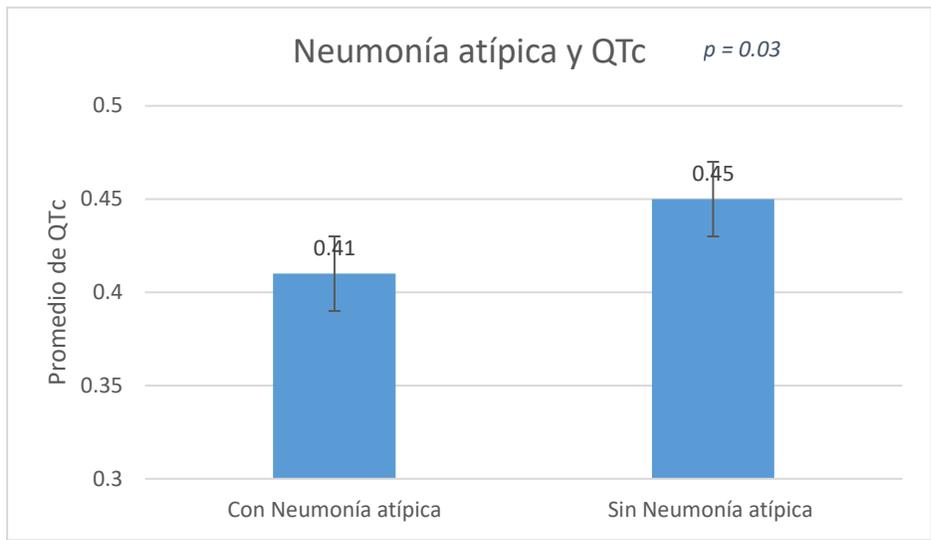
Tabla 10

COINFECCIÓN	Pacientes			Pacientes			Valor de p
	sin	Media	DS	con	Media	DS	
	infección			infección			
Toxoplasmosis	59	0.45	0.05	1	0.46	-	-
Tuberculosis diseminada (M. bovis)	56	0.45	0.05	4	0.42	0.3	0.13
Tuberculosis diseminada (M. avium)	53	0.48	0.05	7	0.48	0.05	0.34
Neumonitis por PCP	25	0.44	0.05	35	0.44	0.05	0.32
Neumonía por P. aeruginosa	58	0.45	0.05	2	0.45	0.05	0.40
Neumonitis por CMV	56	0.45	0.05	4	0.45	0.05	0.49
Neumonía atípica	54	0.45	0.05	6	0.41	0.03	0.03
Aspergillosis pulmonar	59	0.45	0.05	1	0.39	-	-
Criptococosis pulmonar	59	0.45	0.05	1	0.45	-	-
Histoplasmosis sistémica	59	0.45	0.05	1	0.35	-	-

Continúa Tabla 10

COINFECCIÓN	Pacientes			Pacientes			Valor de p
	sin	Media	DS	con	Media	DS	
	infección			infección			
Enfermedad invasiva por Neumococo	58	0.45	0.05	2	0.48	-	-
Retinitis por CMV	53	0.45	0.05	7	0.44	0.07	0.09
Uveítis por Sífilis	58	0.45	0.05	2	0.41	-	-
Neurosífilis	58	0.45	0.05	2	0.49	0.06	0.21
Sarcoma de Kaposi sistémico	57	0.45	0.05	3	0.46	0.08	0.35
Sarcoma de Kaposi localizado	57	0.45	0.05	3	0.47	0.04	0.48
Linfoma no Hodgkin de células grandes	59	0.45	0.05	1	0.44	-	-
Molusco contagioso	55	0.44	0.05	5	0.49	0.02	0.02
Condilomatosis	56	0.45	0.05	4	0.45	0.04	0.46

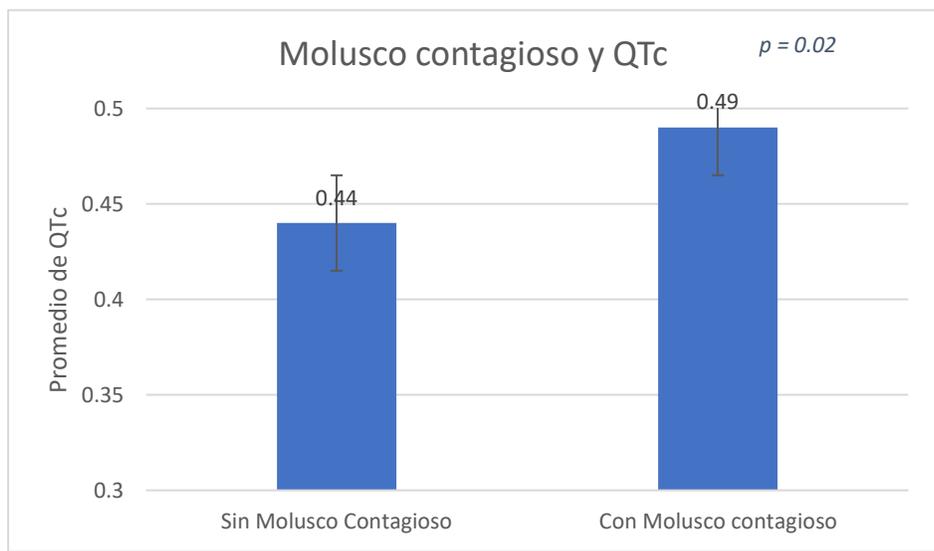
Encontrando diferencia estadísticamente significativa en los valores de QTc en coinfección con Neumonía atípica, no especificando el germen en el expediente clínico, sin embargo, con IC95% de 0.44-0.47 vs 0.38-0.44 en aquellos con esta coinfección (Gráfica H).



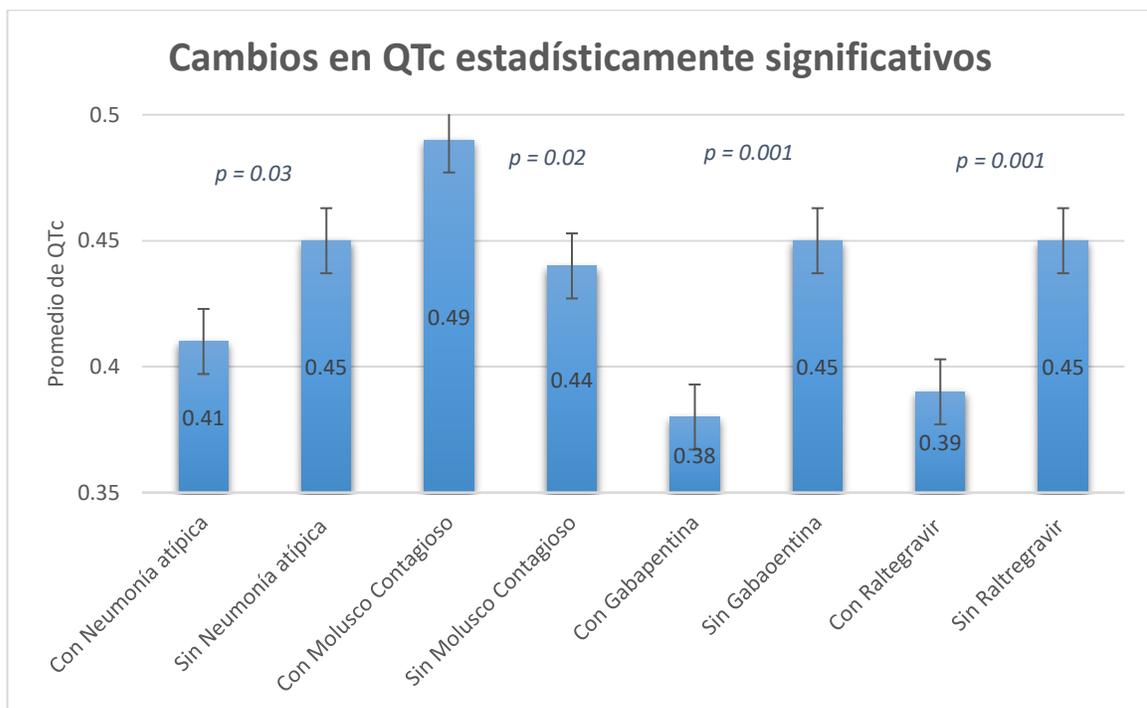
Gráfica

Así mismo en el caso de infección por Molusco contagioso, mostró diferencia significativa, con IC95% 0.47-0.51 vs 0.43-0.46 en aquellos no infectados, por lo tanto se encontró prolongación del QTc con media de 0.49 (Gráfica I). Otras infecciones sistémicas o severas no demostraron tener diferencia significativa en el valor de QTc en comparación con aquellos pacientes que no padecieron éstas.

Gráfica



En la Gráfica 1 se muestra el resumen de éstos cambios, presentando solo aquellos que fueron estadísticamente significativos, observando que solo en el caso de coinfección por Molusco contagioso, el QTc mostró prolongación, mientras que Neumonía atípica por microorganismo no especificado y los fármacos Gabapentina y Raltegravir, presentaron un menor intervalo en comparación con los pacientes que no los consumieron en algún momento durante la estancia intrahospitalaria.



Gráfica

14. DISCUSIÓN

Este estudio realizado con pacientes del Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas (CIENI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias nos permitió observar algunas de las características de la población

con infección por VIH y cambios electrocardiográficos. Todos los pacientes incluidos con prolongación del QTc eran del género masculino. Al realizar el ajuste por edad y sexo de cada variable, no se encontró diferencias significativas. Existe en promedio un retraso de hasta 2 años desde el diagnóstico de infección por VIH y el inicio de antirretrovirales, y se requieren de estudios adicionales debido al incremento en la mortalidad en estos pacientes.

El tratamiento con Gabapentina y Raltegravir, se asoció con una reducción en el QTc, la importancia clínica de este hallazgo aún no se conoce, y hasta el momento no existen reportes sobre efectos cardiovasculares o electrocardiográficos de Raltegravir.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar a los pacientes con uso de un esquema que incluyera al menos 1 Inhibidor de Proteasa, con aquellos sin este fármaco, esto a pesar de lo reportado en varios estudios clínicos en los que la relación de los antirretrovirales de este grupo con la prolongación del QTc es clara, e incluso forma parte de las recomendaciones de la FDA en el manejo de éstos fármacos. Efavirenz, es otro medicamento que se ha asociado a prolongación en el QTc, es en parte por esta razón que éste ya no forma parte de los regímenes recomendados ni alternativos para el tratamiento inicial en pacientes de reciente diagnóstico en las guías internacionales. Sin embargo en nuestra población, aún permanece como uno de los fármacos más utilizados, encontrando en este estudio que casi la mitad de los pacientes lo consumía. A pesar de esto, no encontramos relación

estadísticamente significativa para prolongación del QTc. La toxicidad asociada a Efavirenz en diversos reportes parece depender de polimorfismos de enzimas como CYP2B6, el cual tiene poca prevalencia en población iberoamericana, y quizás puede explicar la ausencia de cambios electrocardiográficos en nuestra población.

Respecto a las coinfecciones, sólo Molusco contagioso se asoció de manera estadísticamente significativa con cambios en el QTc, y fue el único factor que encontramos que producía prolongación. La Neumonía atípica se asoció con reducción en el QTc, aunque sin que ésta fuera patológica. La vía fisiopatológica mediante la cual éstas se asocian a cambios en el QTc no está clara, y se requieren de más estudios para determinar la importancia clínica de esta relación.

Ni los electrolitos séricos ni los lípidos se asociaron estadísticamente a cambios en el electrocardiograma.

A pesar de que todos los pacientes en este estudio que tenían tratamiento antirretroviral que incluía al menos Efavirenz o Inhibidor de Proteasa, no contaban con electrocardiograma basal, y por tanto, sin electrocardiogramas subsecuentes, considerando la relación con la prolongación del QTc que se ha reportado en varios estudios. Algunos autores reportan una frecuencia de control con electrocardiograma en pacientes con VIH de menos del 20%, por lo que los efectos adversos pueden estar subdiagnosticados, y esto contribuir a la elevada mortalidad en los pacientes con VIH secundaria a eventos cardiovasculares.

15. CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin tratamiento antirretroviral con respecto de la prolongación del QTc. Analizando de manera individual la presencia de coinfecciones y los fármacos utilizados en la profilaxis y tratamiento de las mismas no se encontraron diferencias a excepción de dos procesos infecciosos y las consecuencias clínicas de estas alteraciones no son claras.

Los resultados de este estudio no respaldan la información reportada en literatura universal respecto a la prolongación del QTc secundaria al uso de antirretrovirales, específicamente Inhibidores de la proteasa y Efavirenz, la relación de este hallazgo con características genotípicas de la población mexicana requiere de más estudios para demostrar su relevancia.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones, algunas de ellas, el tamaño de la muestra que puede subestimar algunas diferencias estadísticamente significativas, así como la falta de un electrocardiograma de control para comparar al mismo paciente antes y después del inicio de terapia antirretroviral. No todos los pacientes contaban con laboratorios completos por lo que algunas variables no pudieron ser calculadas. Los expedientes que no se incluyeron en el estudio, no contaban con electrocardiograma.

A pesar de que algunos de los fármacos asociados a QTc en reportes previos, éstos continúan siendo parte de la primera línea de tratamiento en países como el nuestro, por lo que la vigilancia estrecha de sus efectos adversos, incluyendo

el control mediante electrocardiograma, debe formar parte de la valoración inicial integral del paciente con infección por VIH. Este estudio ofrece los primeros datos sobre la prolongación del QTc en la población mexicana con infección por VIH y que se encuentra en tratamiento antirretroviral. Se requieren de estudios progresivos para determinar las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas a largo plazo de estos hallazgos.

16. PERSPECTIVA

Todos los pacientes con reciente diagnóstico iniciaron tratamiento antirretroviral durante la hospitalización, y registramos el régimen inicial de tratamiento, esto con el objetivo de realizar electrocardiograma de control 6 y 12 meses posteriores al electrocardiograma basal para evaluar si existen cambios a lo largo de este período, y su posible significado clínico, así como dar seguimiento a los pacientes que ya tenían tratamiento con Inhibidores de Proteasa y/o Inhibidores de Transcriptasa reversa, con especial interés en Efavirenz, y compararlo con lo reportado en otros estudios.

Incluir dentro de estudios posteriores el análisis genotípico en busca de polimorfismo de CYP2B6 que expliquen la diferencia en los efectos adversos de Efavirenz en la población mexicana al compararlos con la población mundial. Así como identificar las posibles repercusiones estructurales de las coinfecciones por Neumonía atípica y Molusco contagioso que se traducen en alteraciones electrocardiográficas, principalmente si la prolongación del QTc se asocia a

incremento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, arritmias, y mortalidad. Finalmente, evaluar el posible papel de Raltegravir, como factor protector para la prolongación de QTc en los nuevos esquemas de primera línea en los pacientes con infección por VIH.

17. BIBLIOGRAFIA

¹ Sliwa K, Carrington M, Becker A, Thienemann F, Ntsekhe M, Stewart S. Contribution of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic to de novo presentations of heart disease in the Heart of Soweto Study cohort; *European Heart Journal*, 2012, 33, páginas 866-874.

² Twu C, Liu N, Popik W, Bukrinsky M, Sayre J, Roberts J, y cols. Cardiomyocytes undergo apoptosis in human immunodeficiency virus cardiomyopathy through mitochondrion- and death receptor-controlled pathways; *Medical sciences PNAS*, 2002, 99 (22); 14386-14391.

³ Zirpoli J, Ramos H, Gonçalves V, Pessoa M, De Barros D, Soares V. Angina pectoris in patients with HIV/AIDS: prevalence and risk factors. *The Brazilian Journal of Infectious diseases*, 2012, 16 (1): páginas 1-8

⁴ Ogunmola O, Oladosu Y, Olamoyegun M. QTc interval prolongation in HIV-negative versus HIV-positive subjects with or without antiretroviral drugs, *Annals of African Medicine*, 2015, 14, 169-176

⁵ Nachimuthu S, Assar M, Schussler J. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management, *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2012, 3, 241-253

⁶ Dawood F, Roediger M, Grandits G, Miller D, Fisher M, Zhang Z, y cols. Determinants of developing widened spatial QRS-T angle in HIV-infected individuals: Results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy [SMART] Study; *Journal of Electrocardiology*, volume 47 (2), 2014; páginas 264-271.

⁷ AIDS info. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2016

⁸ Gupta M, Miller CJ, Baker JV, Lazar J, Bogner JR, Calmy A, y cols. Biomarkers and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia in patients with human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Cardiology*, 2013; 111 (5); 760-764.

⁹ Moreno T, Pérez I, Isasti G, Cabrera F, Santos J, Palacios R. Prevalence and Factors Associated with a Prolonged QTc Interval in a Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2013, 29(9): 1195-1198.

¹⁰ AIDS info. Food and Drug Administration label.

¹¹ Li J, Menard V, Benish RL, Juveric RJ, Guillemette C, Stoneking M, y cols. Worldwide variation in human drug-metabolism enzyme genes *CYP2B6* and

UGT2B7: implications for HIV/AIDS treatment, *Pharmacogenomics*, 2012; 13, 555-570

¹² Soliman E, Lundgren J, Roediger M, Duprez D, Temesgen Z, Bickel M, y cols. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. *AIDS Journal*, 2011; 25 (3); 367-377

¹³ Katoh Takao. Clinical Background and Evaluation of Drug-Induced Prolongation of QT Interval, *Journal of Arrhythmia*, 2009, 25, 1-7.

¹⁴ Wongcharoen W, Suaklin S, Tantisirivit N, Phrommintikul A, Chattipakorn N. QT Dispersion in HIV-Infected Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2014, 19, 561-566

¹⁵ Schneider S, Muller-Chorus A, Pennekamp W. Acute ventricular fibrillation during primary HIV infection; *International Journal of STD & AIDS*, 2012; 23 (6): 443-445.

¹⁶ Soliman E, Prineas R, Roediger M, Duprez D, Boccara F, Boesecke C, y cols. Prevalence and prognostic significance of ECG abnormalities in HIV-infected patients: results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy study. *American Journal of Electrocardiogram*, 2011; 44 (6): 779-785.

¹⁷ Trinkley KE, Page RL 2do, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians, *Current Medical Research and Opinion*, 2013, 29, 1719-1726

-
- ¹⁸ Patel N, Veve M, Kwon S, McNutt LA, Fish D, Miller CD. Frequency of electrocardiogram testing among HIV-infected patients at risk for medication-induced QTc prolongation. *HIV Medicine*, 2013, volume 14 (8), páginas 463-471.
- ¹⁹ Wayne R, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death, *New England Journal of Medicine*, 2012, 366, 1881-1890
- ²⁰ Chinello P, Lisera FP, Angeletti C, Boumis E, Papetti F, Petrosillo N. Role of antiretroviral treatment in prolonging QTc interval in HIV-positive patients, *Journal of Infection of British Infection Society*, 2007, 54, 597-602
- ²¹ Soliman EZ, Roediger MP, Duprez DA, Knobel H, Elio R, Neaton JD, y cols. Protease inhibitors and cardiac autonomic function in HIV-infected patients: a cross-sectional analysis from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Trial. *BMJ Open*, 2013; 6 (3), páginas 10-16
- ²² Kohler J, Hosseini S, Lewis W. Mitochondrial DNA impairment in NRTIs-associated Cardiomyopathy; *Chem Res Toxicol*, 2008, 21 (5): 990-996.
- ²³ Reinsch N, Buhr C, Krings P, Kaelsch H, Neuhaus K, Wieneke H, y cols. Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval in HIV-Infected Patients: Results of the HIV-HEART Study, *HIV Clinical Trials*, 2015, 10:4, 261-268

Anexo 1. Pacientes con VIH y EKG, sin tratamiento

Se ha agregado el régimen de antirretrovirales que se inició a partir del diagnóstico con fines de investigación, ya que la perspectiva es seguir a aquéllos con IP y Efavirenz

Paciente	Edad	Sexo	Fecha de Diagnóstico	Tiempo con Tx	Tiempo con Tx actual	Inhibidores de Proteasa				INTR			INNTR	Inhibidor de Integrasa		
						Ritonavir	Atazanavir	Lopinavir	Darunavir	Tenofovir	Emtricitabina	Abacavir	Zidovudina	Lamivudina	Efavirenz	Raltegravir
1	54	M	oct-16	1 mes	1 mes	x			x	x	x					
2	47	M	oct-16	1 mes	1 mes					x	x			x		
3	32	M	may-12	2012	oct-16					x	x			x		
4	31	F	sep-16	2016	2016					x	x			x		
5	37	M	sep-16	2 m	3 m					x	x			x		
6	44	M	ago-16	sep-16	sep-16					x	x			x		
7	20	M	ago-16	sep-16	sep-16					x	x			x		
8	28	M	jun-16	jul-16	jul-16					x	x			x		
9	22	M	jul-16	jul-16	jul-16					x	x			x		
10	33	M	jun-16	jun-16	jun-16					x	x			x		
11	22	M	ago-16	ago-16	ago-16					x	x			x		
12	49	M	2009	sep-16	dic-16					x	x				x	
13	56	M	jul-16	jul-16	jul-16					x	x					x
14	43	M	jun-16	jun-16	jun-16					x	x			x		
15	30	M	dic-15	ene-16	ene-16					x	x			x		
16	44	M	sep-16	oct-16	oct-16					x	x			x		
17	32	M	nov-15	nov-16	nov-16					x	x			x		
18	51	M	nov-00	dic-00	sep-16	x		x		x	x					
19	45	M	mar-16	abr-16	abr-16					x	x			x		
20	31	F	nov-11	nov-11	jul-16	x	x			x	x					
21	33	M	jun-16	jun-16	ago-16	x	x			x	x					
22	44	M	nov-97	dic-06	ago-16	x	x			x	x					
23	33	M	jul-16	sep-16	dic-16							x		x		
24	36	M	jul-11	ago-11	jun-16	x	x			x	x					
25	28	M	oct-15	dic-15	mar-16					x	x				x	
26	29	M	may-15	jun-16	jun-16					x	x			x		
27	31	M	abr-13	abr-16	nov-16	x			X	x	x					
28	40	M	ene-16	ene-16	ene-16					x	x			x		
29	34	M	dic-15	dic-15	dic-15					x	x			x		
30	58	F	ene-16	feb-16	feb-16	x	x					x				

Anexo 2. Pacientes con VIH y EKG, con tratamiento

Paciente	Edad	Sexo	Fecha de Diagnóstico	Tiempo con Tx	Tiempo con Tx actual	Inhibidores de Proteasa				INTR			INNTR	Inhibidor de Integrasa		
						Ritonavir	Atazanavir	Lopinavir	Darunavir	Tenofovir	Emtricitabina	Abacavir	Zidovudina	Lamivudina	Efavirenz	Raltegravir
1	59	M	mar-99	may-99	ene-08	x	x			X	X					
2	32	M	may-12	may-12	oct-16					X	X			x		
3	25	F	jul-05	jul-05	jul-05					X	X					x
4	23	F	ene-09	ene-09	ene-13					X	X		x		x	
5	49	M	ene-09	sep-16	dic-16					X	X				x	
6	30	M	dic-15	ene-16	ene-16					X	X			x		
7	51	M	nov-00	dic-00	sep-16	x		x		X	X					
8	45	M	mar-16	abr-16	abr-16					X	X			x		
9	31	F	nov-11	nov-11	jul-16	x	x			X	X					
10	44	M	nov-97	dic-06	ago-16	x	x			X	X					
11	33	M	jul-16	sep-16	dic-16							x		x		
12	36	M	jul-11	ago-11	jun-16	x	x			X	X					
13	32	M	jun-09	jun-10	feb-16	x			x	X	X					
14	26	M	mar-07	mar-15	dic-15					X	X				x	
15	39	M	dic-14	ene-15	sep-15											
16	29	M	oct-14	jul-15	mar-16	x		x		x	X					
17	28	M	jul-13	ago-13	nov-15					x	X			x		
18	41	M	ene-16	sep-16	sep-16											
19	46	M	jul-03	ago-03	ago-03											
20	44	M	sep-00	sep-07	sep-07					x	X			x		
21	53	M	ago-15	ago-15	jul-16							x		x		
22	50	M	ago-15	ago-15	dic-15	x		x		x	X					
23	40	F	ago-15	oct-15	pct-15					x	X			x		
24	41	M	jul-15	sep-15	sep-15					x	x			x		
25	25	M	abr-14	abr-14	abr-14					x	x			x		
26	29	M	dic-14	dic-14	ene-15	x		x		x			x			
27	33	F	nov-12	oct-15	oct-15					x	x				x	
28	29	M	may-15	jun-16	jun-16					x	x			x		
29	31	M	abr-13	abr-16	nov-16	x			x	x	x					
30	40	F	dic-02	feb-16	feb-16					x	x			x		