



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE UMAES  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**

**TÍTULO DE LA TESIS**

**“DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE LA PROLONGACIÓN DEL  
INTERVALO QTc EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL  
CON INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS EN EL PRIMER AÑO DE USO**

**QUE PARA OPTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**RAPHAEL ANDREY CLEMENTE PÉREZ.**

**DIRECTORES  
DR. HERZAIN LUCAS ALVARADO**

**MÉDICO NO FAMILIAR**

**DR. EDUARDO GÓMEZ CONDE**

**MÉDICO NO FAMILIAR**

Puebla, Pue.

Fecha Febrero 2015

Número de registro nacional: R-2014-2101-50

## AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Herzain Lucas Alvarado y Eduardo Gómez Conde, directores de la tesis titulada: DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DEL INTERVALO QTC EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS EN EL PRIMER AÑO DE USO, del Doctor Raphael Andrey Clemente Pérez, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla Pue. a 10 de Noviembre del 2014

DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Herzain Lucas Alvarado



Dr. Eduardo Gómez Conde

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios por guiarme en el camino y permitirme seguir adelante.

A mi madre por ser mi guía y ejemplo en toda mi vida y estar a mi lado en mis momentos donde más lo he necesitado.

A mi tía Rosa , mi primo Gabriel , Mary, Rosa Letizia por ser mi apoyo y respaldo y nunca dejarme caer.

A mis Ángeles Rubén, Rosa Lorenza y Rubén Vicente que aunque no estén en vida su recuerdo y enseñanzas siempre vivirán conmigo y por lo que cosecharon en mí.

A mis maestros de la residencia y a mis amigos que conocí en este camino largo y difícil y por sus enseñanzas.

## **RESUMEN.**

### **Introducción.**

La infección por VIH y el uso de la terapia antirretroviral como son los Inhibidores de las proteasa se ha asociado a alteraciones cardiacas como son síndrome de QT largo secundario, aumento del riesgo cardiovascular, desarrollo de arritmias cardiacas y muerte súbita por lo cual se lleva una vigilancia electrocardiográfica en estos pacientes.

### **Objetivo.**

Determinar la prevalencia de la prolongación del segmento QTc en los pacientes con VIH y uso de Inhibidores de Proteasa.

### **Material y métodos.**

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal, ambipectivo, prolectivo, unicéntrico, se llevó acabo en pacientes del servicio de Infectología con cita al departamento de electrodiagnostico de la UMAE de marzo a diciembre del 2013, se incluyeron 64 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico reciente de VIH y algún inhibidor de las proteasas y seguimiento electrocardiográfico al inicio y 6 meses de la terapia, para pruebas cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon.

### **Resultados.**

En el grupo de inhibidores de la proteasa se encontró un promedio del intervalo QTc al inicio de 386 milisegundos con una DE de +/-23 y a los 6 meses de 411 milisegundos con una DE de +/- 26 y una p de <0.0001, el grupo lopinavir /ritonavir no presentaron una prolongación del intervalo QTc con una p de 0.0001, el grupo de atazanavir de 300 mg el intervalo QTc no hubo prolongación con una p de <0.0004, darunavir y saquinavir no fue estadísticamente significativo con una p=0.4755 y una p=0.2176 respectivamente, no hubo prolongación del intervalo PR. Respecto al sexo se presentó más alteraciones en sexo masculino debido al número de pacientes estudiados.

### **Conclusión**

En pacientes con uso de inhibidores de las proteasas no hubo prolongación del intervalo QTc y no se asoció a la aparición de arritmias cardiacas

## Índice.

<b>1. Antecedentes.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Generales.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Específicos.....</b>	<b>23</b>
<b>2. Justificación.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Planteamiento del problema.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Pregunta científica.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Hipótesis.....</b>	<b>28</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>29</b>
<b>5.1 General.....</b>	<b>29</b>
<b>5.2 Específicos.....</b>	<b>29</b>
<b>6. Material y métodos.....</b>	<b>30</b>
<b>6.1 Diseño del estudio.....</b>	<b>30</b>
<b>6.2 Características del estudio.....</b>	<b>30</b>
<b>6.3 Ubicación espacio temporal.....</b>	<b>30</b>
<b>6.4 Estrategia de trabajo.....</b>	<b>30</b>
<b>6.5 Marco maestral.....</b>	<b>31</b>
<b>6.5.1 Universo de trabajo.....</b>	<b>31</b>
<b>6.5.2 Sujetos de estudio.....</b>	<b>31</b>
<b>6.5.3 Criterios de seleccion.....</b>	<b>31</b>
<b>6.5.4 Criterios de inclusión.....</b>	<b>31</b>
<b>6.5.5 Criterios de exclusión.....</b>	<b>31</b>
<b>6.5.6 Criterios de eliminación.....</b>	<b>32</b>
<b>6.6 Diseño y tipo de muestreo.....</b>	<b>32</b>
<b>6.7 Tamaño de la muestra.....</b>	<b>32</b>
<b>6.8 Variables y escala de medición.....</b>	<b>32</b>
<b>6.8.1 Variables de población .....</b>	<b>32</b>
<b>6.8.2 Variables de estudio. ....</b>	<b>32</b>

6.9 Definición de variables.....	32
7. Métodos de recolección de datos.....	32
7.1 Técnica y procedimiento.....	32
8. Análisis de datos.....	36
9. Logística.....	37
9.1 Recursos humanos.....	37
9.2 Recursos materiales.....	37
9.3 Recursos financieros.....	37
10. Bioética.....	38
11. Cronograma de actividades.....	39
12. Diagrama de flujo.....	40
13. Resultados.....	41
14. Discusión.....	71
15. Conclusión.....	75
16. Bibliografía.....	76
17. Hoja de recolección de datos.....	78
18. Carta de consentimiento informado.....	79
18. Anexos.....	80

## **1. ANTECEDENTES:**

### **1.1 Generales:**

#### **HISTORIA**

El síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) después de 25 años del descubrimiento del agente etiológico, el control de la pandemia del SIDA sigue siendo difícil de alcanzar, ya que el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un virus que ha desarrollado una serie de mecanismos para eludir control inmunológico.

El origen del VIH-1 entre los primates no humanos se ha remontado a un virus de los simios, VIS, que infectó a comunidades aisladas de chimpancés en el sur de Camerún. El VIH-1 progenitor probablemente pasó de los chimpancés a los cazadores humanos a través de transmisión sanguínea

El análisis filogenético del VIH-1 y virus relacionados de primates no humanos muestran que tres eventos de transmisión independientes surgieron a principios del Siglo XX que dio lugar a tres grupos de VIH-1: Mayor (M, entre 1915 y 1941), Atípico (O, Outlier), y Non Major y/o No Outlier (N, New).

Aunque las cepas relacionadas con los grupos M y N se han encontrado en los chimpancés, La evidencia reciente sugiere que el grupo O de VIH-1 puede tener su origen en los gorilas (1).

Se especula que el virus se propagó entre los seres humanos a lo largo del río Congo en Kinshasa, Zaire, donde el primer caso documentado de infección VIH-1 (cepa con el grupo M) en los seres humanos se ha remontado a una muestra de sangre de 1959 (1).

La primera señal de la epidemia mundial del VIH se produjo en junio de 1981, cuando el Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reportó cinco jóvenes hombres homosexuales en Los Ángeles había desarrollado neumonía por *Pneumocystis jiroveci* una enfermedad hasta entonces poco frecuente (2).

En julio de 1981, otro comunicado de los CDC reveló que los hombres homosexuales en Nueva York y California estaban desarrollando Sarcoma de Kaposi, además de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* .En diciembre de 1981, se hizo evidente que una nueva forma de inmunodeficiencia estaba desarrollando en hombres homosexuales y usuarios de drogas por vía parenteral y que esta enfermedad no definida probablemente se inició en 1979.

En julio de 1982, un estado de inmunodeficiencia fue reconocido en personas con hemofilia A y en personas heterosexuales de origen haitiano que habían emigrado a Estados Unidos (2).

La definición de SIDA fue emitida por la CDC en el verano de 1982 y en diciembre de 1982, el primer caso de VIH/SIDA transmitido por una transfusión de sanguínea se describió (2).

La transmisión vertical se propuso en 1982. En Enero de 1983 y finales de 1982, el SIDA se descubrió en las parejas sexuales femeninas de hombres con VIH/SIDA. La epidemia mundial no fue reconocida inmediatamente. Aunque era observado que desde los primeros informes, había personas haitianas con VIH/SIDA, los informes sobre VIH/SIDA en África no surgió hasta 1984 (2).

Es evidente que la epidemia del VIH no se desarrolló hasta principios de los años 1980. La rapidez de la propagación del VIH en África central fue reconocida a finales de 1986.

El análisis inicial epidemiológico apoya firmemente la hipótesis de que SIDA fue causada por un patógeno transmisible, además, la ausencia de patógenos bacterianos o fúngicos en pacientes con SIDA y el hecho de que el SIDA podría desarrollarse después de la administración de productos sanguíneos fraccionados sugirió que su agente etiológico era un virus.

Dos laboratorios informaron el aislamiento de un nuevo retrovirus. El agente fue nombrado Linfadenopatía Asociada a Virus (LAV) y del Virus de Células T asociada a Leucemia III (HTLV-III) por los diferentes grupos existentes.

Con la confirmación de que estos virus eran los mismos, el nombre fue cambiado al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). A principios de 1985, el primer ensayo de ELISA, detecto anticuerpos contra estructuras del VIH. Este ELISA permitió el tamizaje de los donantes de sangre y redujo drásticamente la tasa de transmisión del VIH de productos sanguíneos, sino que también permitió encuestas retrospectivas en muestras almacenadas.

Los primeros estudios mostraron que la sero-prevalencia fue muy baja en la década de los 70's, pero aumentó rápidamente en la siguiente década.

En 1986, se aisló un segundo retrovirus, relacionado al VIH de un individuo inmunocomprometido, que vivió en el oeste de África, este nuevo virus contenida similitudes con el VIH, aislado 4 años previamente, sino que también había diferencias claras, inicialmente llamado Linfadenopatía Asociada a Virus-2, el nombre del nuevo retrovirus era cambiado al VIH-2.

Con este cambio, el agente causante del SIDA en la Estados Unidos, Haití, Europa, África central y pasó a llamarse Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1) y el VIH-2 es actualmente endémica en África occidental y no se ha diseminado, fuera del continente Africano, al igual que el VIH-1 (2).

## **Mecanismos de transmisión.**

En nuestro país la principal vía de transmisión del VIH es la vía sexual; y tenemos una epidemia concentrada en hombres que tienen sexo con hombres, personas que realizan trabajo sexual y personas que usan drogas inyectables. El 32% de los casos registrados de SIDA en hombres refieren una categoría de transmisión por relaciones sexuales homosexuales y el 22% bisexuales.

El 41% indica la vía heterosexual (considerar que podría estar sobre reportado dado que muchos hombres no se asumen homosexuales aunque tengan sexo con otros hombres). El 1% por uso de drogas inyectables y otro 1% por transmisión vertical. Por otra parte, el 86.6% de los casos registrados de SIDA en mujeres refieren una categoría de transmisión por relaciones sexuales heterosexuales. El 5.8% indica la vía de transmisión vertical y el 0.67% por uso de drogas inyectables (13).

## **Patogenia**

Entre los mecanismos más prominentes de transmisión del VIH son la glucosilación de la glicoproteína externa, que protege a los epítomos de neutralización, el virus dirige la orientación de la molécula CD4 expresada por los Linfocitos T, los cuales son clave en la orquestación inmune, existe un grado notable de la diversidad viral dentro del VIH-1 y su rápida adaptación, en respuesta tanto de la actividad inmune y el tratamiento antirretroviral.

El VIH es un virus RNA bicatenario, cuya característica es la transcripción inversa de su RNA genómico gracias a su Transcriptasa Inversa. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp 120 a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal a su receptor en la superficie, la molécula CD4, la gp 120 se une a CD4 y a distintos receptores de quimiocinas en Linfocitos T naïve y otros Linfocitos T cooperadores (Tropismo - T) que estimulan la respuesta inflamatoria y la quimiotaxis. La envoltura vírica y la membrana plasmática de la célula hace posible que gp41 interaccione y favorezca la fusión de ambas membranas, La transcriptasa inversa codificada por el gen pol utiliza el ARNt del virión como cebador para sintetizar un ADN complementario de cadena negativa (3).

Durante la síntesis del ADN del virión (provirus) se duplican las secuencias de cada extremo del genoma. El ADNc se introduce en el centro vírico que se inserta en el cromosoma del anfitrión por la enzima Integrasa, la integración requiere la proliferación celular, el ADNc del VIH puede permanecer en el núcleo y el citoplasma en una forma circular no integrada de ADN hasta que la célula esté activada.

La transcripción del genoma produce un ARN longitudinal que se procesa para producir moléculas de ARNm que contienen las secuencias gag, gag-pol o env. El virus se ensambla en la membrana plasmática y madura después de salir por gemación de la célula en ADNc, ADN complementario.

El VIH tiene varios mecanismos intrínsecos que aseguran una rápida evolución viral. La Transcriptasa Reversa del VIH carece de actividad de corrección, la capacidad para confirmar la Transcripción de ADN y por ende hacer una copia exacta del código de ARN, y confiere una o varias mutaciones por ciclo replicativo..

La replicación del VIH está regulada hasta por seis productos genéticos:

**Tat:** es un transactivador de la transcripción de los genes víricos y celulares. La proteína rev regula y promueve el transporte de ARNm vírico hacia el citoplasma.

**Nef:** reduce la expresión del CD4 de la superficie celular y moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I, altera las rutas de señalización de los linfocitos T, regula la citotoxicidad del virus, es necesaria para mantener una carga vírica elevada, desempeña una función clave para que la infección progrese hasta estadios avanzados.

**Vif:** estimula el ensamblaje.

**Vpu:** reduce la expresión del CD4 de la superficie celular y estimula la liberación del virión.

**Vpr:** (vpx en el VIH-2) juega un papel destacado en el transporte del ADNc hacia el núcleo y en la replicación vírica.

**Env:** La proteína precursora de envoltura, Env, de 160 kD (gp160) se expresa a partir del ARNm maduro o tardío (al igual que gag y pol). Inicialmente es sintetizada en el retículo endoplásmico y, posteriormente, migra al aparato de Golgi, donde es glucosilada mediante la adición de 25 a 30 cadenas laterales de carbohidratos que son agregados a residuos de asparagina en el extremo N-terminal. Esta glucosilación es imprescindible para la infectividad vírica.

El VIH-1 infecta y se adhiere a las células dendríticas de Langerhans del epitelio, las cuales viajan hasta los ganglios linfáticos. El VIH se une a las células dendríticas y puede mantenerse en su superficie mediante la unión a moléculas de lectina que sirven para transportar VIH hasta los linfocitos T CD4 y favorecer su infección (2).

## **Diversidad genómica**

El Grupo M es el predominante circulante del VIH-1. Se ha dividido en subtipos, denotado con las letras, y sub-subtipos, denotado con números. Subtipos y sub-subtipos A1, A2, A3, A4, B, C, D, F1, F2, G, H, J, y K son reconocidos actualmente (1).

La variación genética dentro de un subtipo puede ser de 15 a 20%, mientras que la variación entre subtipos suele ser de 25 a 35%.<sup>10</sup> En las últimas décadas, los avances en la secuenciación completa del genoma del VIH han conducido a la identificación de Formas Recombinantes Circulantes y Formas Únicas de Circulación (CRFs y URFs, respectivamente). Estos son el resultado de la recombinación entre subtipos dentro de una persona superinfectada, a partir de los cuales las formas recombinantes pueden ser transmitidas a otras personas (1).

Características diferenciales de los subtipos virales y sus interacciones con el huésped humano puede influir en la transmisión del VIH y la progresión de la enfermedad. Lo cual no se ha demostrado sea de importancia clínica.

Las cepas de VIH capaces de utilizar la quimioquina correceptor CCR5 (virus R5) son más frecuentemente transmitido que las cepas que utilizan el correceptor CXCR4 (1).

## **HISTORIA NATURAL.**

Infección primaria o fase aguda

Período de tiempo transcurrido desde el ingreso del VIH al organismo (la infección inicial) hasta el desarrollo de la respuesta de anticuerpos (seroconversión). A partir del momento del contagio el virus se disemina rápidamente a través del organismo invadiendo múltiples órganos, principalmente los sistemas linfático, nervioso y genitourinario.

En la infección aguda, la mucosa gastrointestinal y otros tejidos de las mucosas contienen

en estado de equilibrio, al menos, la mitad de las células T del cuerpo. Estas células T son predominantemente CCR5+, y muchos de ellos están en un estado activado. Durante la fase aguda por el VIH, el virus se multiplica rápidamente y se propaga en el componente linfóide de tejidos de las mucosas, lo que afecta profundamente al sistema inmune. Las células T, CD4 intestinales se agotan casi en su totalidad en un plazo de tres semanas después de la infección.

A las 2-6 semanas de la inoculación la mayoría de los pacientes tienen una carga viral muy elevada en el plasma infectando una gran proporción de los linfocitos CD4+. En más del 50% de los casos aparecen en este momento los signos y síntomas del denominado síndrome retroviral agudo (7).

## SÍNDROME RETROVIRAL AGUDO.

Fiebre	>70%
Linfadenopatía	35-70%
Dolor faríngeo	45-70%
Rash	20-70%
Dolor articular	30-60%
Diarrea	25-50%
anorexia	15-70%
mialgia	40-70%
Fatiga	>70%
cefalea	30-40%
vomito	10-30%
Ulceras orales o genitales	10-20%

Entre las 4 y las 12 semanas de la inoculación aparecen los diferentes tipos de anticuerpos contra el VIH y se pone en marcha la correspondiente respuesta inmune celular específica causando el descenso de la carga viral y del correspondiente aumento del recuento de linfocitos CD4+.

Entre los 6 y los 12 meses posteriores a la infección se alcanza y se mantiene un equilibrio dinámico entre la enorme cantidad de viriones que son producidos y eliminados cada día (2).

Fase asintomática o crónica

Período de latencia clínica que puede durar 8-10 años o más. Al final del período de latencia, pueden aparecer diversos síntomas inespecíficos o enfermedades que no cumplen con la definición de SIDA.

Durante esta etapa persiste una elevada actividad replicativa viral que es contrarrestada por la capacidad de regeneración de los linfocitos CD4+.

La carga viral en los órganos linfoides supera en 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> veces a la circulante

La duración de la fase intermedia es altamente variable, distinguiéndose tres patrones evolutivos;

- Progresores típicos: La mayoría de los pacientes (80%-90%) progresan a SIDA a partir de los 5 años de la inoculación (la mediana del tiempo de progresión es de 10 años).
- Progresores rápidos: Entre un 5% y un 10% de las personas infectadas desarrollan SIDA entre 1 y 5 años tras la infección.
- No progresores: los sujetos restantes (5%-10%), que se encuentran asintomáticos tras más de 10 años de seguimiento y mantienen un recuento de linfocitos CD4+ mayor de 500 cel/μL, todo ello sin haber recibido Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TAARV).

Sintomática: temprana y sida

Período sintomático temprano. Riesgo de enfermedades indicadoras de SIDA o enfermedades oportunistas y ciertas neoplasias. En esta situación, el valor es: < 200 células CD4 / $\mu$  (4).

En esta etapa se produce un incremento de la actividad replicativa del virus, se asiste a una marcada depleción de linfocitos CD4+, a un aumento de la tasa de replicación viral y a un descenso importante de la actividad citotóxica anti-VIH .

Enfermedades Definitivas de SIDA:

- Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
- Candidiasis esofágica
- Coccidioidomicosis generalizada
- Criptococosis Extrapulmonar
- Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
- Infección por Citomegalovirus (retinitis o diseminada).
- Encefalopatía por VIH
- Infección por el virus del herpes simple que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- Isosporidiasis crónica
- Aspergilosis
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt o equivalente
- Otros linfomas no-Hodgkin, especialmente linfoma inmunoblástico, linfoma cerebral primario o linfoma de células B.
- Infección por el complejo Micobacterium Intracelular (MAI) o M. kansasii diseminada o extrapulmonar
- Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
- Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por P. jiroveci
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis recurrente por especies de Salmonella spp. que no sean Salmonella typhi.
- Toxoplasmosis cerebral.
- Síndrome de desgaste, asociado a VIH.
- Carcinoma Invasivo de Cérvix.
- Tuberculosis pulmonar
- Neumonía recurrente
- Demencia Asociada a VIH (4)

## **Diagnóstico.**

A nivel mundial, en 1985 se desarrollaron las primeras pruebas para detectar anticuerpos contra el VIH y se comenzaron a utilizar en los productos sanguíneos en USA y Japón. En la actualidad, se usan de un modo rutinario en los laboratorios de microbiología clínica y en los bancos de sangre o centros de transfusiones en varios países del mundo.

El test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay / Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), ha sido el más utilizado para la detección de anticuerpos anti-VIH que el organismo genera como respuesta a la infección.

Los tamizajes para VIH son altamente sensibles, detectan mínimas cantidades de anticuerpos, por lo que pequeñas interferencias de sustancias similares podrían conducir a un resultado falso positivo, cuya probabilidad es mayor cuanto más baja es la prevalencia del VIH en la población estudiada. Por ello, es obligatorio que los exámenes con resultados positivos sean repetidos para confirmar la positividad.

Cuando la positividad se repite, se confirman los resultados con otras técnicas de alta especificidad, usualmente con técnicas de Inmunoblot o Inmunofluorescencia indirecta (IFI). Además, se debe solicitar una segunda muestra de sangre para confirmar la identidad del paciente y evitar posibles equivocaciones en la manipulación de las muestras de sangre o suero que conduzcan a confusión de los resultados entre una persona y otra.

Internacionalmente se ha establecido un periodo de 3 meses después de adquirido el virus como el periodo de tiempo en que la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos anti-VIH detectables por el examen. A este tiempo se le denomina Período de Ventana y es el que transcurre desde que una persona adquiere el VIH hasta que el organismo crea los anticuerpos, suficientes para ser detectados por el examen.

Los pacientes con un nuevo diagnóstico de infección VIH-1 deben proporcionar una historia completa y someterse a examen físico para determinar si hay manifestaciones clínicas de la infección. Dado la proyección a largo plazo de la enfermedad por VIH, la evaluación también debe incluir la detección y asesoramiento para cuestiones de mantenimiento de la salud no relacionados con el VIH, en particular con respecto a las interacciones potenciales de otros fármacos con agentes antirretrovirales y riesgo cardiovascular que puede verse aumentado por algunos antirretrovirales

Es esencial para determinar el conteo de linfocitos CD4, como uno de los puntos primordiales para establecer la necesidad de medicamento Antirretroviral y la cuantificación de virus en el plasma (comúnmente conocido como, carga viral, CV), la cual nos orienta para establecer el tratamiento antirretroviral óptimo en cada paciente.

Además, el nivel de CD4 indica el riesgo de padecer eventos oportunistas y señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre las respuestas virológica, inmunológica y clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso en la progresión y aumento de supervivencia).

Los ensayos de resistencia a los medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH también deben ser considerados, debido al aumentado la prevalencia de adquisición primaria de cepas de VIH resistentes a los medicamentos antirretrovirales (4).

## ESTUDIOS INDISPENSABLES EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL PACIENTE CON VIH (5).

Examen completo de sangre	Anemia puede contraindicar zidovudina.
Los electrolitos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucemia en ayunas	Función renal anormal puede contraindicar el uso de tenofovir o indicar que necesite para el ajuste de nucleósido se excreta por vía renal o análogos de nucleótidos; Presencia inicial de la diabetes puede contraindicar el uso de los inhibidores de la proteasa, que puede causar resistencia a la insulina.
La bilirrubina, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa	Indinavir y atazanavir pueden elevar los niveles de bilirrubina indirecta.
La creatina quinasa	un valor de referencia es útil para monitorear la terapia con zidovudina, que puede causar miopatía inducida por fármacos.
Amilasa, lipasa.	valores iniciales pueden ser útiles para la toma de decisiones relacionadas con la utilización de los medicamentos (Por ejemplo, didanosina) que llevan el riesgo de pancreatitis.
Perfil lípidos	Pueden indicar la necesidad de la terapia dietética, tratamiento farmacológico, o ambos, o posible la evitación de la terapia con ciertos inhibidores de la proteasa.
Las pruebas serológicas para sífilis	La evidencia de una exposición pasada o reciente requiere tratamiento a menos que haya documentación
Las pruebas serológicas para la hepatitis A, B, y C	Si la infección activa de hepatitis B o C virus, o ambos, están presentes, se debe decidir acerca específica tratamiento y su relación con la terapia antirretroviral.
Toxoplasmosis	asesoramiento para evitar la adquisición de Toxoplasma gondii (Incluyendo se indica evitar la carne poco cocida y de heces de gato). ,Se indica la profilaxis primaria. (Los pacientes con la infección por VIH muy avanzada puede perder anticuerpo a T. gondii
CMV	el asesoramiento está indicado para prevenir el contagio
Papanicolaou cervical.	dada la prevalencia de la infección por el VPH y el aumento en el riesgo del cáncer cervical Neoplasia.
Detección del VPH Anal	No existe recomendación de consenso.
prueba de la tuberculina	Prueba de la tuberculina positiva (induración $\geq$ 5 mm) se debe considerar la terapia durante nueve meses.

Electrocardiografía	Trazado basal puede ser importante, dado el potencial de aumentar el riesgo cardiovascular Asociados con la terapia antirretroviral (especialmente algunos inhibidores de la proteasa).
Radiografía de tórax.	Numerosas complicaciones que puede manifestarse como enfermedad pulmonar.

## Tratamiento.

Tras más de 20 años de estudios clínicos con FAR( fármacos antirretrovirales ) efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el VIH y utilizando los fármacos en distintas combinaciones pueden establecerse los siguientes objetivos:

El objetivo general del tratamiento antirretroviral es la supresión máxima y prolongada de la carga viral del VIH en el plasma, y la meta es que esto sea a en niveles inferiores a 50 copias de RNA viral.

Los propósitos inmediatos de la terapia antirretroviral combinada temprana son:

- Conservar la función inmunológica antes de que ésta se deteriore irreversiblemente.
- Reducir la transmisión del VIH.

Para ser exitoso, el régimen antirretroviral debe contener 3 drogas activas, con al menos 2 mecanismos de acción diferentes principios (13).

la prescripción de tratamiento antirretroviral en individuos con CD4+ entre 350 y 500 cel/ mm<sup>3</sup> aún es opcional .En estas condiciones se recomienda la vigilancia de los individuos con conteos celulares de CD4 seriados.

Este seguimiento debe ser más estrecho en las siguientes situaciones:

- Cuando se presenta un descenso anual de los CD4 mayor a 50-100 cel/mm<sup>3</sup>/año,
- En individuos mayores de 55 años de edad.
- En individuos co-infectados con hepatitis C.

Actualmente se recomienda el inicio del tratamiento ARV independientemente del conteo celular de CD4+ en las siguientes situaciones:

- Mujeres embarazadas, con el fin de reducir la transmisión materno- infantil
- individuos coinfectados con hepatitis B crónica activa, que requieren tratamiento para la hepatitis B, con la finalidad de controlar ambas patologías, sin inducir la generación de resistencias
- Sujetos con nefropatía asociada a VIH.
- Personas con síndrome retroviral agudo (primoinfección) (13).

La TARV (terapia antiretroviral) se basa en combinaciones de al menos tres fármacos lo que retrasa la progresión clínica (morbilidad), reduce los costos y aumenta la sobrevida.

La adherencia a la TARV desempeña un papel primordial en el grado y duración de la supresión viral. Por ello es imprescindible que cada centro hospitalario tenga una estrategia para mejorar el cumplimiento del TAR mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales implicados.

La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4 y la CV son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del TARV. Los linfocitos CD4 y la CV son los parámetros imprescindibles para la toma de decisiones. Ambos son factores predictores independientes de la progresión de la enfermedad y de la aparición de otras entidades que en principio no se creían relacionados con el VIH.

El objetivo del tratamiento es reducir la CV por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible.

La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH continúa replicando bajo presión selectiva de fármacos. La detección de las mutaciones de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico.

Con las pautas actuales de TARV es posible cierta restauración cuantitativa y cualitativa del sistema inmune independientemente de la inmunodepresión de partida. La recuperación es lenta y constante mientras el TARV sea efectivo y es más difícil a partir de un determinado grado de deterioro y en la edad avanzada.

Desde enero de 2013 disponemos de 24 FAR, pertenecientes a seis familias lo que posibilita múltiples estrategias terapéuticas individualizadas.

La toxicidad de los FAR a medio y largo plazo es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la potencia antiviral (8).

Hay diversas pautas de TARV que son similares en cuanto a potencia antirretroviral. La elección dependerá de factores como tolerabilidad y seguridad, adherencia, tratamientos previos, resistencias cruzadas, interacciones farmacológicas, disponibilidad y costo, así como las preferencias del médico o paciente.

La recomendación de iniciar el TARV cuando la cifra de CD4 desciende por debajo de un determinado nivel se debe fundamentalmente al temor a los efectos secundarios, las dificultades de adherencia y el riesgo de desarrollo de resistencias.

También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH y de restaurar la respuesta inmune específica frente al mismo. Sin embargo, la mejoría gradual de las pautas de inicio en cuanto a tolerabilidad y simplicidad, la evidencia de un efecto negativo directo del VIH per se, así como el incremento de opciones de rescate tras un fracaso virológico ha reabierto el debate sobre este tema y algunos expertos abogan por recomendaciones menos restrictivas para iniciar el tratamiento.

La complejidad creciente del TARV implica que el cuidado de los pacientes debe efectuarse por personal especializado que tenga los conocimientos y los medios adecuados (8).

La prevención de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica y que debe introducirse de forma sistemática en la educación de los pacientes y las personas de su entorno.

Se recomienda iniciar TARV de forma inmediata en los pacientes con infección aguda sintomática cuando:

- a) Exista afectación neurológica (meningoencefalitis, síndrome de Guillain Barre, etc) o de cualquier otro órgano o sistema (hepatitis, miopericarditis, trombocitopenia, etc).
- b) Sea prolongada (>7 días de duración)
- c) Se acompañe de eventos clínicos B o C relacionados con la inmunodepresión.
- d) Se acompañe de una inmunodepresión celular avanzada (recuento de linfocitos CD4+ inferior a 350 ; o e) el paciente tenga un tropismo viral no• R5 o una CVP a los tres meses de la infección superior a 100.000 copias/mL.

En los pacientes con una infección aguda asintomática o una con infección reciente por el VIH se recomienda iniciar TARV si cumplen los criterios d o e Se debe considerar iniciar el tratamiento en los casos en los que exista un alto riesgo de transmisión del VIH1.

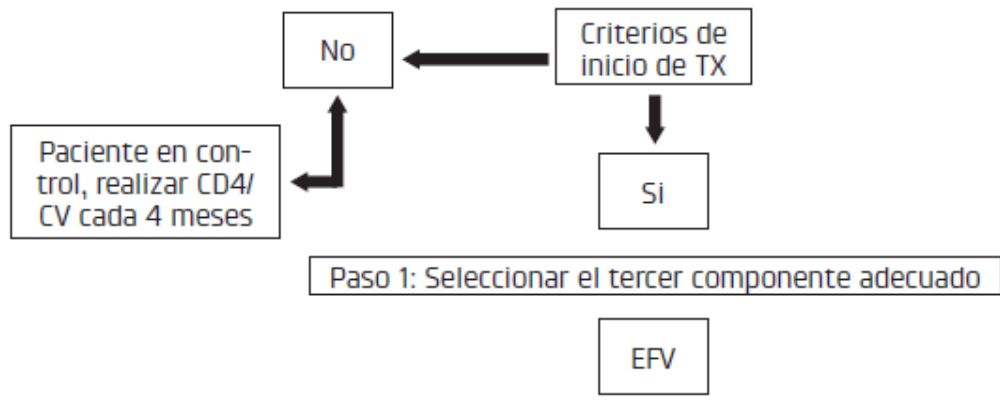
También debe recomendarse el inicio del TAR en aquellas indicaciones de inicio de TARV que sean independientes de la cifra de linfocitos CD4+ y que se describan en el apartado de la infección crónica por el VIH y en las mujeres embarazadas que se infectan por el VIH durante el embarazo (8).

Si se decide iniciar TARV se recomienda hacerlo con las mismas pautas preferentes:

Los esquemas para iniciar tratamiento deben estar conformados por una combinación de 3 o 4 fármacos. Esta combinación contiene una base (eje ó columna vertebral) de dos análogos de nucleósidos y un tercer componente que puede ser un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido o bien, un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir.

Se debe efectuar siempre una prueba de resistencias y un tropismo viral al diagnóstico de la infección aguda o reciente, se vaya a iniciar TARV o no.

Si no se dispone del resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP/r (inhibidor de la proteasa) hasta tener los resultados, si se inicia el TARV , este debe administrarse por tiempo indefinido (13).



**Contraindicaciones a EFAVIRENZ**

- Mujeres embarazadas o en edad fértil sin uso de anticonceptivos.
- Padecimientos neurológicos\*.
- Depresión clínicamente significativa y/o uso de antidepresivos\*.
- Actividades laborales nocturnas\*.

LPV/r, ATV/r ó NVP

**Contraindicaciones IP/r**  
 -Intolerancia a ritonavir

**Contraindicaciones a NEVIRAPINA**  
 -Mujeres con CD4 > 250 cel/mm<sup>3</sup>.  
 -Hombres con CD4 > 400 cel/mm<sup>3</sup>.  
 -Daño hepático.

**Paso 2: Seleccionar esqueleto ITRAN**

Con EFV ATV/r, LPV/r	CV > 100,000	[FTC+TDF]	<b>Contraindicaciones a TDF</b> -Insuficiencia renal crónica. -Depuración de creatinina < 65 ml/min* y/o -Uso de nefrotóxicos
	CV < 100,000	[3TC+ABC]	
Con NVP	Usar Siempre [FTC+TDF]		

## Tratamiento antirretroviral inicial

Los principales motivos para iniciar el tratamiento son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH1, la mejoría de la calidad de vida, la restauración y preservación de la función del sistema inmunológico, la supresión completa y duradera de la replicación del VIH1 y la prevención de la transmisión del virus.

Se dispone de combinaciones de FAR que bloquean de forma duradera la replicación viral en plasma y tejido linfático permitiendo la restauración, al menos parcial, del sistema inmunológico, el número de opciones terapéuticas, la eficacia, la seguridad y la simplicidad de las combinaciones de antirretrovirales han aumentado marcadamente durante los últimos seis años. Además, debido fundamentalmente al uso de IP/r, el problema de la resistencia a múltiples clases de FAR ha disminuido considerablemente.

Gracias al TARV se ha reducido drásticamente el riesgo de progresión y muerte de los pacientes con infección por el VIH-1. A pesar de todos estos avances, la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH-1 en tratamiento está acortada con respecto a la de la población general.

Sin embargo, en aquellos pacientes que han recibido TAR durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de CD4 >500 células/L, la supervivencia podría ser similar a la población general.

El aumento de la eficacia, seguridad y simplicidad del TAR junto con el reconocimiento de que aún existe margen de mejora en el aumento de la esperanza de vida del paciente infectado por el VIH-1 ha vuelto a plantear el debate sobre un inicio más temprano del TAR.

El tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en el momento actual consiste en una combinación de al menos tres fármacos que incluyan dos ITRAN (Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos Nucleósidos) asociado aun IP/r, un ITRNN(Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos) o un II (Inhibidor de Integrasa).

Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir una CVP <50 copias/mL en >70% de los casos a las 48 semanas.

La elección de una u otra familia tiene ciertas ventajas sobre otras:

- 1) Interacciones farmacológicas (de menos a mas): II, ITRNN, IP/r.
- 2) Mayor barrera genética: IP/r.
- 3) Menor coste: ITINN (además el momento idóneo del uso de los ITINN de primera generación es el tratamiento inicial ya que en las pautas de rescate tienen menos actividad que otras familias de FAR (8).

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

La infección por VIH y el SIDA, son entidades que pueden afectar el corazón, estas incluyen taquicardia sinusal, prolongación del QTc, bajo voltaje de los complejos QRS, cambios no específicos del segmento ST y cambios de la onda T, Onda R de progresión lenta, diferentes tipos de arritmias, bloqueos de rama derecha adquirida, síndrome de QT largo secundario inducido por medicamentos (9).

En el estudio realizado por Sani y cols, donde se determinó la prolongación del intervalo QTc en pacientes con infección de VIH el cual fue un estudio descriptivo en el que se analizaron las características electrocardiográficas de los pacientes se dividió en 2 grupos de controles en el que fueran pacientes asintomáticos con VIH y el otro grupo de pacientes con VIH negativo, se excluyó factores que influenciaran el electrocardiograma como edad menor de 15 años, presión arterial >o igual de 140/90mmHg, diabetes mellitus, embarazo, puerperio historia de enfermedad cardíaca previa, uso de medicamentos que afecten el sistema cardiovascular y fumadores con consumo de más de 5 cigarrillos por día (9).

En el estudio se concluyó que la prolongación del intervalo QTc es predictor de mortalidad cardiovascular, con un 55 % de pacientes con VIH prolongo el intervalo QTc ,en los medicamentos que se observó fueron los inhibidores de las proteasas entre estos el lopinavir , nelfinavir , ritonavir y saquinavir, hubo una prevalencia del 45% en donde 22 de 78 pacientes con VIH presentaron prolongación del intervalo QTc. (9).

La prolongación del intervalo QT en paciente infectados por el VIH podría estar relacionado con fármacos utilizados; se ha asociado con Prolongación del intervalo QT relacionada al uso de los Inhibidores de la proteasa, que son parte de la terapia antirretroviral altamente activa (10).

En el estudio publicado recientemente por Chinello et al; encontró un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QTc en relación con nelfinavir (riesgo [R], 6,61; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,79 a 24,38; P, 0,005) en un análisis multivariable los resultados se confirmaron cuando se ajusta por la concentración plasmática de sodio, potasio, y calcio para excluir otras causas de prolongación del intervalo QTc (10).

Desde su introducción en 1995, los inhibidores de la proteasa se tienen expandido el arsenal del médico en la batalla contra la infección por el VIH. A pesar de los beneficios de los inhibidores de proteasa, esta clase se ha asociado con una enfermedad rara pero potencialmente con toxicidad fatal, específicamente un síndrome del intervalo QT prolongado que conduce a torsades de pointes. Este fenómeno ha sido descrito en asociación con lopinavir, nelfinavir, ritonavir y terapias de saquinavir (11).

En 2003, atazanavir fue aprobado para su uso. El atazanavir ofrece un perfil mejorado por la disminución de la carga de pastillas, que tiene menos efectos, y causando menos síntomas gastrointestinales. Los estudios que han evaluado perfil de seguridad de atazanavir reveló que existen pruebas de prolongación asintomática del PR y QT dependiente de la dosis (12). La prolongación del intervalo, se ha visto en particular, a una dosis de 800 mg de estos medicamentos, sin embargo, a una dosis de 400 mg, el efecto sobre el intervalo QT parece ser mínimo (12).

Otros estudios se han realizado como el que se llevó a cabo en la clínica de VIH en el Albany Medical Center Hospital, Albany, NY efectuado de mayo a agosto del 2011 Con el objetivo de determinar la prevalencia de las posibles interacciones entre medicamentos que implica medicamentos que prolongan el intervalo QTc, y para cuantificar la prevalencia de la prolongación del intervalo QTc entre los pacientes con monitorización del ECG disponible y donde la Asociación Británica del VIH en algunos informes se han asociado con torsades de pointes.

Se observó un riesgo condicional: con las drogas que conllevan el riesgo de torsades de pointes y / o prolongación del intervalo QTc bajo ciertas condiciones, tales como pacientes con síndrome congénito de QT largo, sobredosis de drogas o la coadministración de medicamentos. Los Antirretrovirales se considera que tienen un riesgo de prolongación del intervalo QTc incluido atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir y rilpivirina (12).

Respecto a este estudio se concluyó como en la lista de medicamentos de bajo riesgo para prolongación de QTc fue muy variable siendo los más frecuentemente antibióticos, agentes antifúngicos, antidepresivos, beta-2 agonistas, y los inhibidores de la proteasa dentro de retrovirales (12).

El Síndrome de QT Largo (SQTL) es ocasionado por una disfunción de los canales iónicos presentes a nivel de la membrana celular. Esta alteración puede ser debida a una mutación genética (SQTL congénito), o secundaria a anomalías metabólicas, a fármacos, a una injuria del sistema nervioso central, entre otras causas (SQTL adquirido). Ello ocasiona un bloqueo de la salida de K<sup>+</sup> o un ingreso excesivo tardío de Na<sup>+</sup>, provocando una sobrecarga intracelular de iones positivos, lo cual demora la repolarización ventricular, prolonga el intervalo QT y facilita la aparición de post despolarizaciones precoces (PDPs). Las PDPs al alcanzar una amplitud umbral pueden desencadenar una taquicardia ventricular (TV) característica conocida como "torsade de pointes" (TdP).

La "torsades de pointes" es una taquiarritmia ventricular potencialmente amenazante que aparece típicamente en presencia de un intervalo QT prolongado. El término "torsades de pointes" fue introducido en 1966 por Dessertenne y col para identificar una forma particular de taquicardia ventricular que presentaba una progresiva variación en la morfología y amplitud de los complejos QRS en el electrocardiograma de superficie (14).

En el estudio realizado por Blake D Anson en el 2005 se concluyó que la prolongación del intervalo QTc en pacientes con VIH que tomaron inhibidores de las proteasas depende de la administración de la medicación ,el uso de múltiples tratamientos antiretrovirales e incluso la combinación de inhibidores de las proteasas con efavirenz (15).

Además AJ Busti en el año 2006 respecto al uso de atazanavir , no incrementa el riesgo del intervalo QTc sin embargo el intervalo PR puede asociarse a bloqueo cardiaco (16).

## **2. JUSTIFICACIÓN.**

Desde el inicio de la terapia antiretroviral hace 25 años en pacientes con VIH su expectativa de vida ha aumentado considerablemente y con una buena adherencia se logra una sobrevida como el resto de la población general, sin embargo dentro de las familias de antiretrovirales se ha observado y se ha documentado efectos adversos de los mismos sobre el paciente, como es el caso de la familia de los inhibidores de la proteasa dentro de los cuales incluso la FDA emitió alerta por el riesgo de por el uso de Saquinavir que se ha asociado con prolongaciones asintomáticas en el intervalo PR. Se debe administrar con precaución en pacientes con problemas de conducción cardíaca y/o en pacientes tratados con medicamentos capaces de inducir prolongaciones en el intervalo PR o en el QTc, actualmente en nuestro país no se ha llevado a cabo estudios sobre el riesgo de esta familia de antiretrovirales con relación en la prolongación del QT e incluso con el riesgo y la importancia clínica que esto con lleva para la vigilancia del paciente con VIH dentro de nuestro medio que podría aumentar el riesgo cardiovascular en pacientes con VIH e incluso a llevar al paciente al desarrollo de arritmias cardíacas entre las que se han estudiado la aparición de Torsade de Pointes e incluso la muerte súbita del paciente, el cual se podría prevenir oportunamente con la vigilancia electrocardiográfica intencionada en este grupo de paciente e incluso hasta llevar a cabo el cambio de esquema antiretroviral en pacientes que presente prolongación de QTc.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En nuestra unidad hospitalaria tiene concentrado un alto número de Pacientes con diagnóstico de VIH. Sin embargo se han descrito efectos adversos con estos esquemas de los cuales se encuentran la prolongación del QTc en pacientes con uso de medicamentos de la familia de los inhibidores de la proteasas el cual incrementa en los pacientes el riesgo de desarrollo de arritmias cardiacas lo que condiciona un aumento de la morbi-mortalidad de causa cardiovascular en pacientes con VIH. Tiene un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes y altas repercusiones económicas en el tratamiento de la enfermedad y en el costo del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares de ahí nace el interés por llevar acabo la vigilancia y ver la prevalencia de pacientes con este esquema antiretroviral y que puedan desarrollar prolongación del QT y lo cual pueda conllevar al desarrollo de arritmia cardiaca el cual pueda incluso provocar la muerte del paciente.

#### **3.1 Pregunta científica:**

**¿Cuál es la prevalencia de la prolongación del intervalo QTc en pacientes con diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa en el primer año de uso?**

#### **4. HIPOTESIS.**

##### **4.1 Hipótesis verdadera:**

El uso de inhibidores de las proteasas provocan prolongación del intervalo QT en los pacientes con VIH.

##### **4.2 Hipótesis nula.**

El uso de inhibidores de las proteasas no provocan prolongación del intervalo QT en los pacientes con VIH.

## **5. OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

- Determinar la prevalencia de la prolongación del segmento QTc en los pacientes con VIH y uso de Inhibidores de Proteasa.

### **Objetivos Específicos:**

- Determinar la prevalencia de la prolongación del segmento QTc entre los diferentes medicamentos Inhibidores de Proteasa en uso en el IMSS.
- Comparar electrocardiogramas de pacientes con VIH al inicio del tratamiento y a los 6 meses de usos de inhibidores de las proteasas con el fin de prevenir el desarrollo de prolongación del QTc.
- Determinar la prevalencia de arritmias cardiacas que pudieran estar relacionadas con el uso de inhibidores de la proteasa.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño de estudio.**

Descriptivo.

### **6.2 Características del estudio:**

Por la participación del investigador: Observacional.

Por la temporalidad del estudio: Longitudinal.

Por la direccionalidad: Ambispectivo.

Por la información Obtenida: Prolectivo.

Por la institucionalidad: Unicentrico.

### **6.3 Ubicación espacio-temporal**

El estudio se realizó en las instalaciones del IMSS de la ciudad de Puebla en el periodo comprendido de marzo a diciembre del año 2013.

### **6.4 Estrategias de trabajo.**

Se captaron pacientes con VIH y que tuvieron esquema antiretroviral algún inhibidor de la proteasa. Se llevó a cabo en pacientes del servicio de Infectología con cita al departamento de electrodiagnostico de la UMAE realizándose en pacientes tanto de reciente diagnóstico y a los que se encuentran en seguimiento.

Revisión de expedientes clínicos, donde se tomó, los datos en relación a los esquemas antiretrovirales , así como datos en relación al tiempo de diagnóstico del VIH.

Se asistió a las citas médicas de los pacientes, para la revisión y medición del QT en electrocardiogramas institucionales

Si no se contó con algún estudio electrocardiográfico se solicitó y se recabó el resultado en una cita posterior.

## **6.5 Marco maestro:**

**6.5.1 Universo de trabajo:** Pacientes con diagnóstico de VIH que se encuentren Adscritos al IMSS en la ciudad de Puebla.

### **6.5.2 Sujetos de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de virus de la inmunodeficiencia humana que estén utilizando esquema antiretroviral con inhibidores de la proteasa en su primer año de uso.

### **6.5.3 Criterios de Selección:**

#### **6.5.4 Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de VIH mayores de 18 años y que recibieron terapia antiretroviral con inhibidores de la proteasa.
- Los pacientes que acepten participar en el protocolo de estudio y que previamente firmen el consentimiento informado.
- Que su único esquema haya sido Inhibidor de proteasa, que tengan al menos un año de uso.

#### **6.5.5 Criterios de Exclusión.**

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Que no acepten participar en el estudio.
- Que no cuenten con electrocardiograma basal
- Que estén tomando otra medicación que se relacione con la prolongación del QT, como son quinidina, procainamida, disopirimida, sotalol, amiodarona, ibutilide, dofetilide, eritromicina, claritromicina, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol. Imidazoles, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, fluoxetina, milrinona carbamazepina.
- Que no tengan factores de riesgo asociados a un mayor riesgo torsadogenico como: anomalías metabólicas:
  - hipokalemia, hipomagnesemia uso de diuréticos, elevadas concentraciones de fármacos, bradicardia, bloqueo aurículoventricular completo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, SQTl congénito (Sme de Jervell-Lange-Nielsen, Sme de Romano-Ward, casos esporádicos), ECG basal con intervalo QT prolongado o labilidad de la onda T, ECG con prolongación del intervalo QT luego de la exposición a una droga, morfología patológica del segmento TU y cambios en el intervalo QT postextrasistólico.

### 6.5.6 Criterios de Eliminación.

- Pacientes con diagnóstico de VIH que no recibieron inhibidores de la proteasa que hayan cumplido los criterios de inclusión pero que se hayan salido del estudio.
- Pacientes que hayan fallecido durante el estudio

### 6.6 Diseño y tipo de muestreo

Observacional, longitudinal, ambipectivo, unicéntrico, prolectivo, homodemico.

### 6.7 Tamaño de la muestra

Se integraron al estudio todos los pacientes que estén con el esquema de inhibidores de la proteasa con diagnóstico de VIH/SIDA durante su primer año de uso en el periodo comprendido entre enero a diciembre del 2013 y que cumplan los criterios de inclusión.

### 6.8 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN.

- Que no estén consumiendo otros medicamentos que prolonguen el QTc.
- Que en su ECG inicial no tengan alteraciones en el QTc o PR.
- Que no tengan otras variables de cardiopatía que provoquen esta alteración.

#### 6.8.1 Variables de población.

Variable	Tipo	Escala	Unidad	Equipo
Género	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal/Binaria</b>	<b>Masculino Femenino</b>	-----
Edad	<b>Cuantitativa</b>	<b>Discreta</b>	<b>Años</b>	-----

#### 6.8.2 Variables del estudio

Variable	Tipo	Escala	Unidad	Equipo
Intervalo QT	<b>Cuantitativa</b>	<b>discreta</b>	<b>mm</b>	<b>Electrocardiograma</b>
Intervalo PR	<b>Cuantitativa</b>	<b>discreta</b>	<b>mm</b>	<b>Electrocardiograma</b>
Cardiopatías	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal/Binaria</b>	<b>Si no</b>	
Arritmias	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal/Binaria</b>	<b>Si no</b>	<b>Electrocardiograma</b>

## 6.9 DEFINICIÓN DE VARIABLES

### Intervalo QT.

#### Definición Conceptual:

Intervalo QT es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el electrocardiograma. Representa la despolarización y repolarización ventricular; dada la brevedad de la despolarización, el intervalo QT es más dependiente de la repolarización, los valores aceptables para el intervalo QT son de 430 milisegundos en hombres, 450 milisegundos en mujeres y 440 milisegundos en niños.

#### Definición operacional:

El intervalo QTc se midió utilizando un electrocardiógrafo de 12 derivaciones para obtener el trazo electrocardiográfico donde el intervalo QT es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el electrocardiograma.

### Intervalo QT corregido.

#### Definición Conceptual:

Donde QTc es al intervalo QT corregido para la frecuencia, RR es el intervalo desde el comienzo de un complejo QRS hasta el comienzo del siguiente complejo QRS, medido en segundos.

#### Definición operacional:

La corrección estándar usa la fórmula de Bazett, calculando el intervalo Qt corregido QTc.

La fórmula es:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}},$$

## **Intervalo PR.**

### **Definición Conceptual:**

Parte del ciclo eléctrico cardíaco que en el electrocardiograma ocupa desde el comienzo de la onda P hasta la aparición de un complejo ventricular (que puede no ser una onda R). El intervalo PR es una medida del tiempo de conducción AV.

### **Definición operacional:**

Se mide desde el inicio de la onda P al inicio del QRS su duración normal es de 0.12-0.20 milisegundos.

## **Arritmias cardiacas.**

### **Definición Conceptual:**

Alteración de la sucesión de latidos cardiacos que puede deberse a cambios en la frecuencia cardiaca tanto por que se acelere (taquicardia) o se disminuya (bradicardia).

### **Definición operacional:**

Alteración del ritmo cardíaco, especialmente de los latidos, como las extrasístoles, el Fluter auricular, la fibrilación auricular, la taquicardia, la fibrilación ventricular y los bloqueos, entre otros.

## **Cardiopatía.**

### **Definición Conceptual:**

Es cualquier trastorno que afecta la capacidad del corazón para funcionar normalmente.

### **Definición operacional:**

La causa más común de cardiopatía es un estrechamiento o un bloqueo en las arterias coronarias que suministran la sangre al miocardio (arteriopatía coronaria). Algunas cardiopatías están presentes al nacer (cardiopatía congénita).

## **Edad.**

### **Definición conceptual:**

Cantidad de años, meses y día cumplidos desde que nació una persona.

### **Definición operacional:**

Cantidad de años cumplidos a la fecha de aplicación del estudio en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA que estén con esquema antiretroviral con IP.

Escala: Medición en años.

**Género.****Definición conceptual:**

Categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece.

**Definición operacional:**

Categoría que subraya la diferencia sexual entre hombre o mujer en los pacientes sometidos al estudio usando la escala de Masculino o femenino.

## 7. MÉTODOS DE RECOLECCION DE DATOS

Llenado de hoja de recolección de datos clínicos

### 7.1 Técnica y procedimiento

Se analizó los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de VIH además de las variables descritas y se realizó un interrogatorio dirigido sobre los antecedentes cardiovasculares con los que cuentan los pacientes, además se revisó los electrocardiogramas, y se registró en la hoja de recolección de datos con medición del QT corregido.

## 8. ANÁLISIS DE DATOS

Se aplicó estadística descriptiva. Para variables cuantitativas se empleó medidas de tendencia central y de dispersión. Para las variables cualitativas se calculara la proporción, el porcentaje.

Se estimó la prevalencia de los pacientes con inhibidores de la proteasa siendo un total de pacientes que toman inhibidores de la proteasa de 283 pacientes con una población que inicio en el año del 2013 de 81 pacientes de los cuales se tomó una muestra usando la fórmula:

$$n = \frac{Z^2 pq N}{NE^2 + Z^2 pq}$$

## **9. LOGÍSTICA**

### **9.1 Recursos humanos**

Se contó con médico residente encargado de la medición del intervalo QT y su corrección.

### **9.2 Recursos materiales**

Material bibliográfico recopilado  
Hojas de recolección de datos  
Electrocardiogramas.  
Papelería, computadora e impresora.  
Paquete de análisis estadístico

### **9.3 Recursos financieros**

Los aportados por la institución participante con relación a los materiales utilizados y los propios del tesista.

Factibilidad: es factible que se realice este proyecto, porque se cuenta con el material y personal especializado.

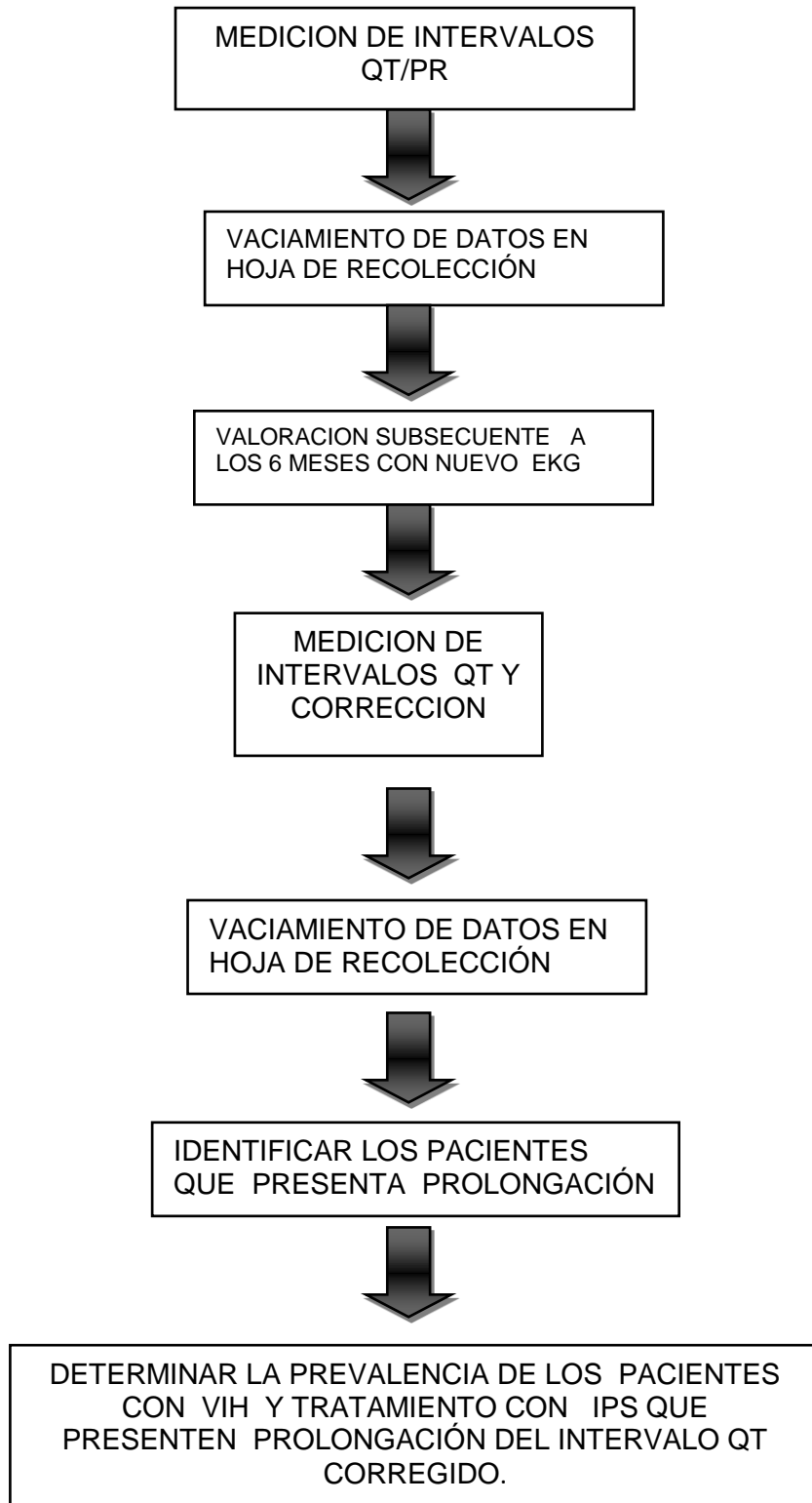
## **10. CONSIDERACIONES ETICAS.**

El presente protocolo de ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por lo que se solicitará consentimiento informado por escrito y firmado y solo aquellos pacientes que otorguen su consentimiento confirmado mediante su firma en la hoja correspondiente se eran incluidos en el presente estudio.

## 11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>Marzo- abril 2013</b>	<b>Mayo- junio 2013</b>	<b>Julio- Agosto 2013</b>	<b>Septiemb e-octubre 2013</b>	<b>NOV 2013</b>	<b>DIC 2013</b>
<b>RECOLECCION DE DATOS</b>	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
<b>ELABORACION DE ANTEPROYECTO</b>		XXXX				
<b>DESARROLLO DE INVESTIGACION</b>			XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
<b>CAPTURA DE LA INFORMACION</b>				XXXX	XXXX	XXXX
<b>ANALISIS DE DATOS</b>						XXXX
<b>REDACCION DEL DOCUMENTO FINAL</b>						XXXXXX

## 12. DIAGRAMA DE FLUJO.

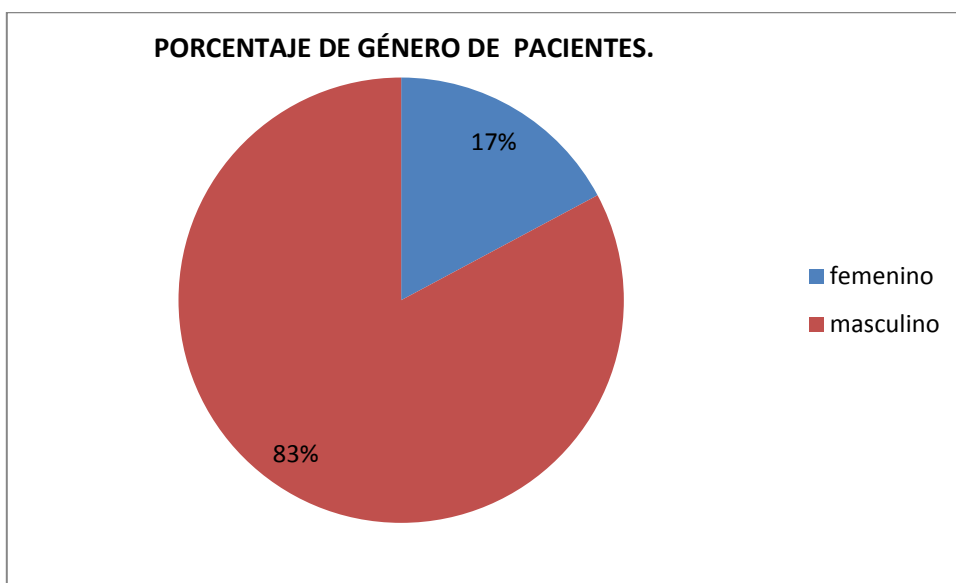


## RESULTADOS.

### Género de pacientes de VIH con tratamiento con inhibidores de la proteasas.

A partir de la población muestra se realizó una separación de los pacientes, en cuanto al sexo, la población fuente fue de 64 participantes que cumplieron con los criterios de inclusión, 53 participantes fueron masculinos (83 %) y 11 femeninos (17%) (Gráfica 1).

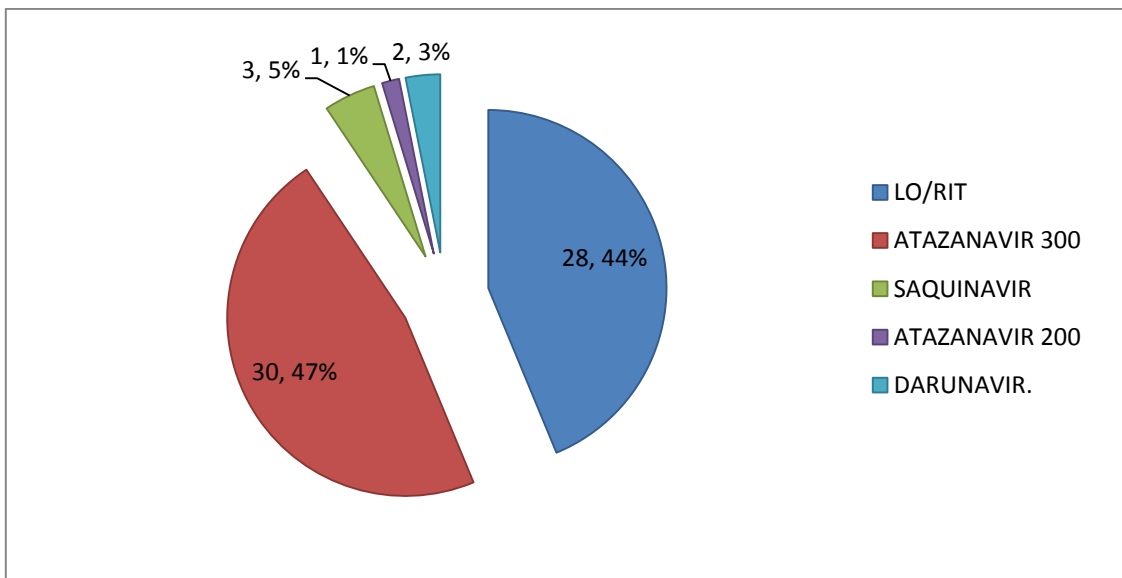
Gráfico 1. Porcentaje del género de los pacientes que usaron inhibidores de las proteasas en el estudio.



**Clasificación de Antiretrovirales pertenecientes al grupo con inhibidores de la proteasas que consumían el grupo de pacientes.**

Inhibidores de la proteasas que se usaron en el estudio se encontró que el uso del atazanavir 300 mg fue de 30.47% de los pacientes , lopinavir/ritonavir ocupó el 28.44%,saquinavir 3.5%, darunavir 3%, y atazanavir 200 mg 1.1%.

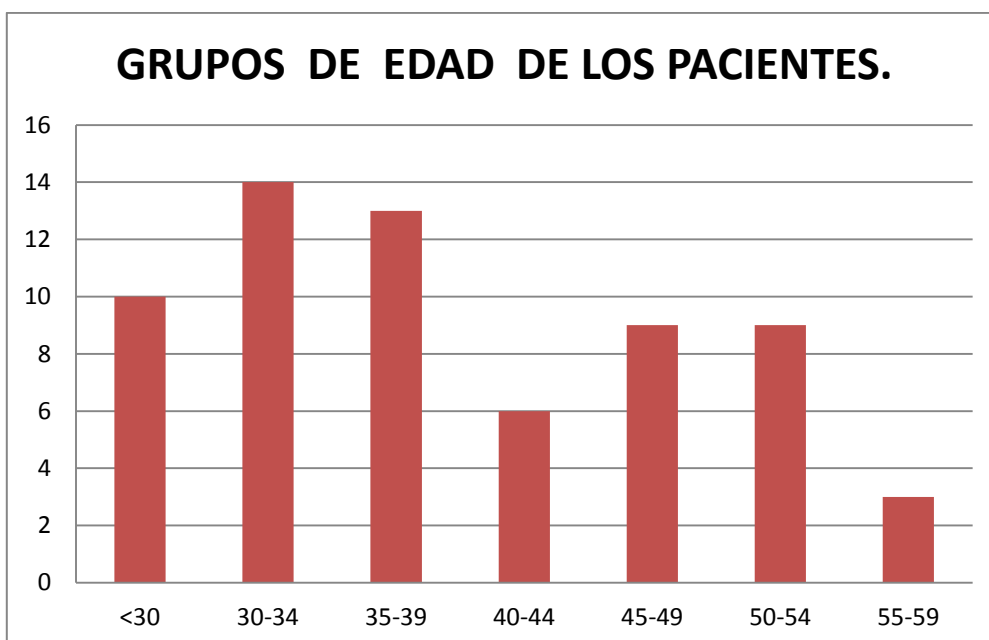
Gráfico 2. Porcentaje de uso de diferentes inhibidores de las proteasas en el grupo de estudio.



## Agrupación de pacientes por edad

La edad de los Pacientes que reunieron los criterios fue de edad < de 30 años con 10 pacientes(15%), 30-34 años 14 pacientes (21.87%), 35-39años 13 pacientes (20.31%), 40-44años 6 pacientes(9.37%), 45-49años 9 pacientes (14.06%), 50-54años 9 pacientes (14.06%), 55-59 años 3 pacientes(4.68%)(Gráfica 3)

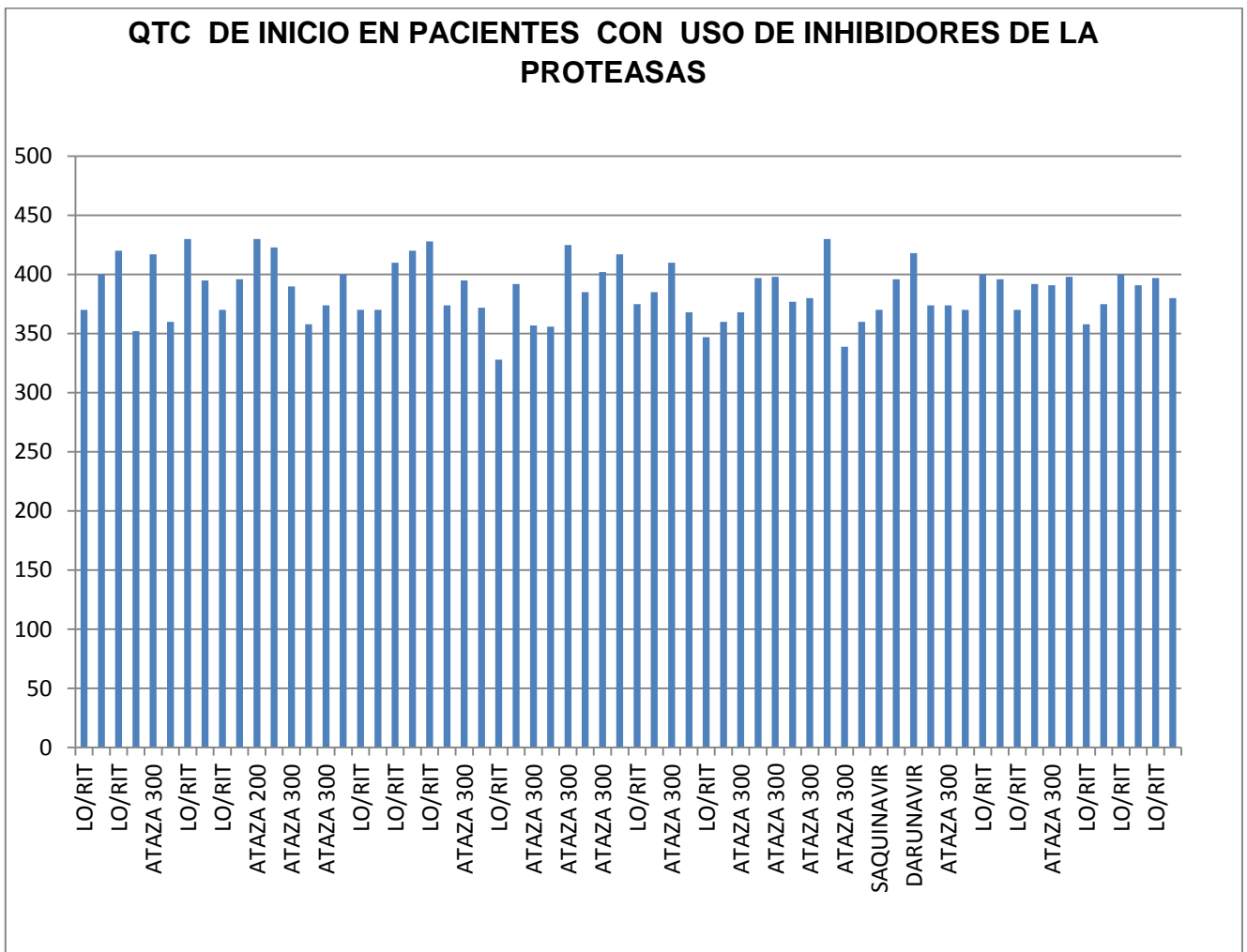
Gráfico 3. Agrupación y porcentaje de pacientes por edad



**Intervalo QTc de Inicio de cada uno de los pacientes con uso de inhibidores de la proteasas.**

Intervalo QTc al inicio de tratamiento de cada paciente que tomaron inhibidores de la proteasas (Gráfica 5).

Gráfico 5. QTc de inicio en pacientes con uso de Inhibidores de la proteasas.

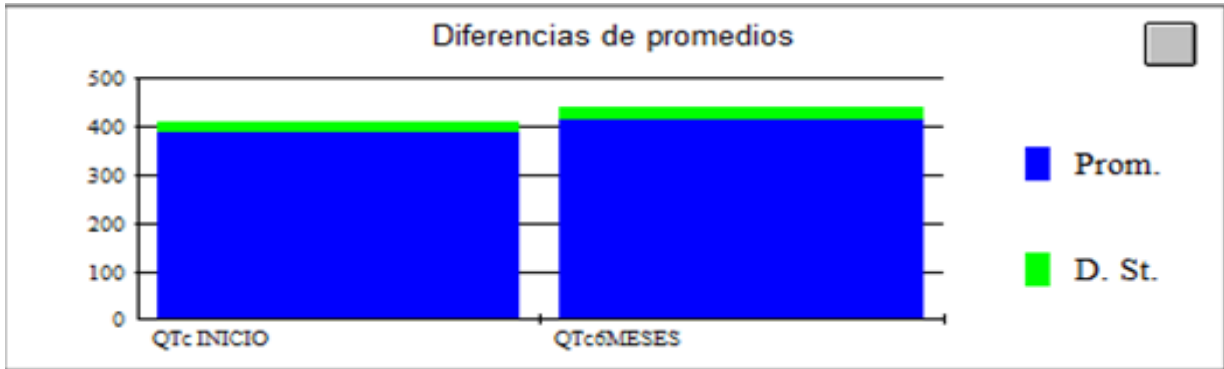




**Diferencias de los Intervalo QTc de los 64 pacientes al inicio y a los 6 meses de con uso inhibidores de las proteasas.**

Se usó la prueba estadística de Wilcoxon para pruebas no paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc que se obtuvieron al inicio y a los 6 meses del estudio cómo se muestran en el gráfico 7 y tabla 1.

Gráfica 7. Promedio y desviación estándar en los intervalos QT y QTc del inicio y a los 6 meses en uso de inhibidores de la proteasas



$p_2 < 0.0001$

Tabla. 1. Valores del promedio y la desviación estándar en los intervalos QT y QTc del inicio y a los 6 meses en uso de inhibidores de la proteasas

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
QTc INICIO	386.4063	23.98	2.9975	64.0
QTc6MESES	411.5313	26.4028	3.3004	64.0

**Promedio del intervalo PR de Inicio en pacientes con uso de inhibidores de las proteasas.**

El promedio del intervalo PR de inicio calculado en el electrocardiograma de los pacientes con diagnóstico de VIH que recibieron inhibidores de las proteasas fue de 161.54 milisegundos y la Desviación estándar fue de 18 como se muestra en la tabla 2.

Gráfica 8. Promedio del intervalo PR en pacientes con uso de inhibidores de la proteasa al inicio del tratamiento.

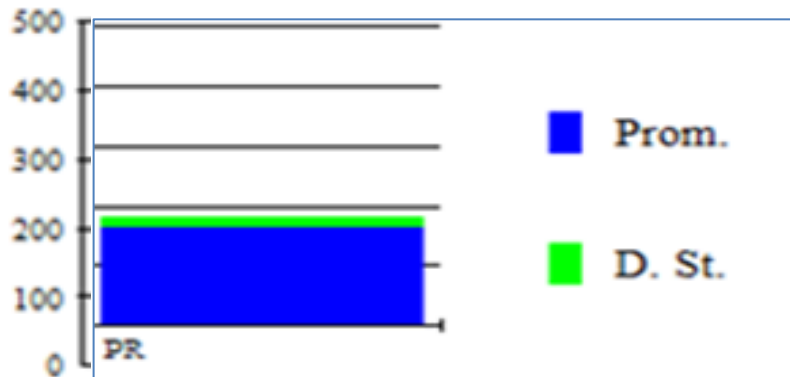


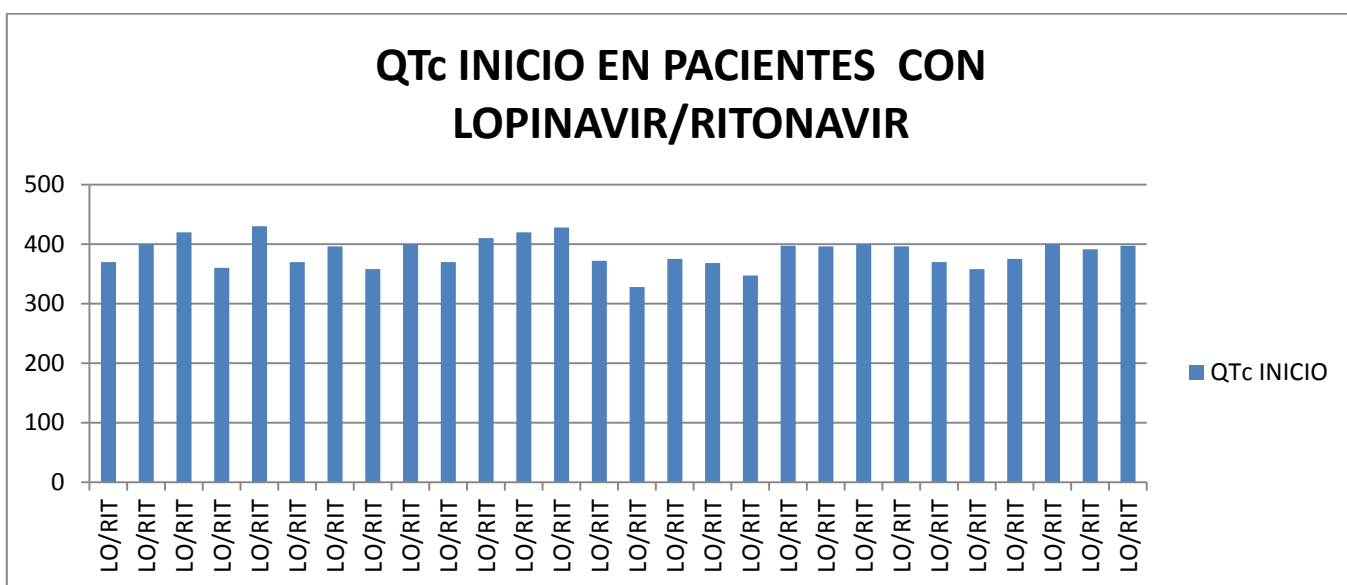
Tabla 2 Valores del promedio y la desviación estándar del intervalo PR en pacientes con uso de inhibidores de la proteasas.

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
Intervalo PR	161.5469	18.0493	1.9463	64.0

**Valores del Intervalo QTc en cada pacientes de Inicio de tratamiento con lopinavir/ritonavir.**

Gráfica del Intervalo QTc al inicio de tratamiento de pacientes con VIH que tomaron lopinavir/ritonavir medido en milisegundos (Gráfica 9.)

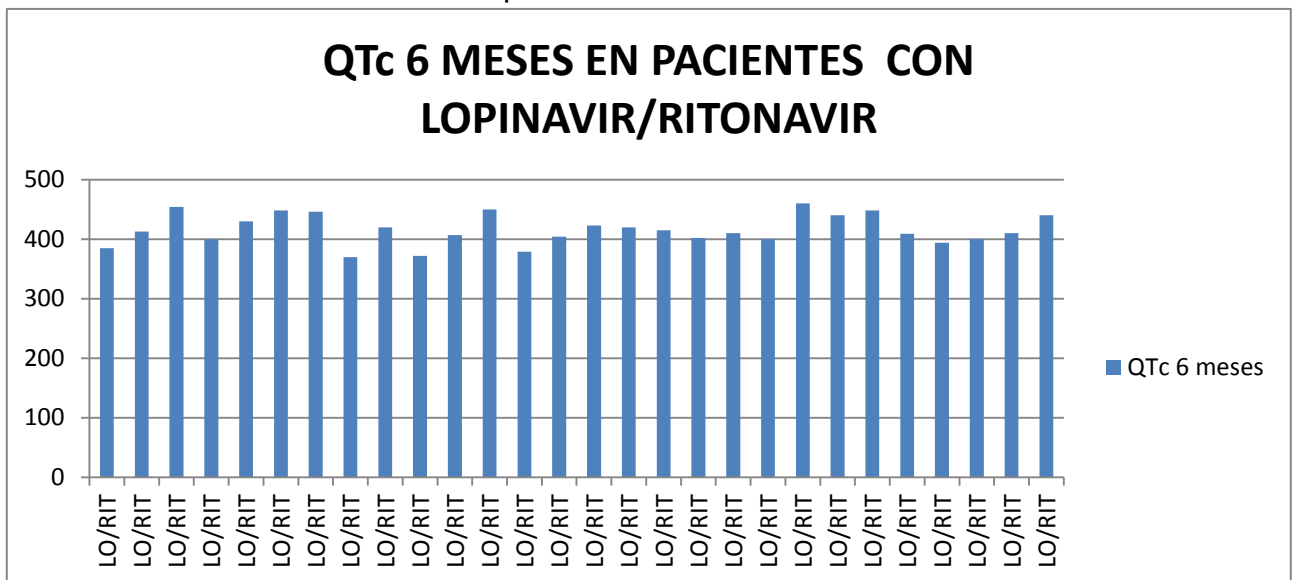
Gráfica 9. Intervalo QTc en milisegundos en pacientes que inician tratamiento con lopinavir/ritonavir.



**Valores de los Intervalos QTc en cada uno de los paciente los 6 meses de tratamiento con lopinavir/ritonavir.**

Gráfica del intervalo QTc en milisegundos a los 6 meses de tratamiento en cada uno de los pacientes que toma ron lopinavir/ritonavir (Gráfica 10.)

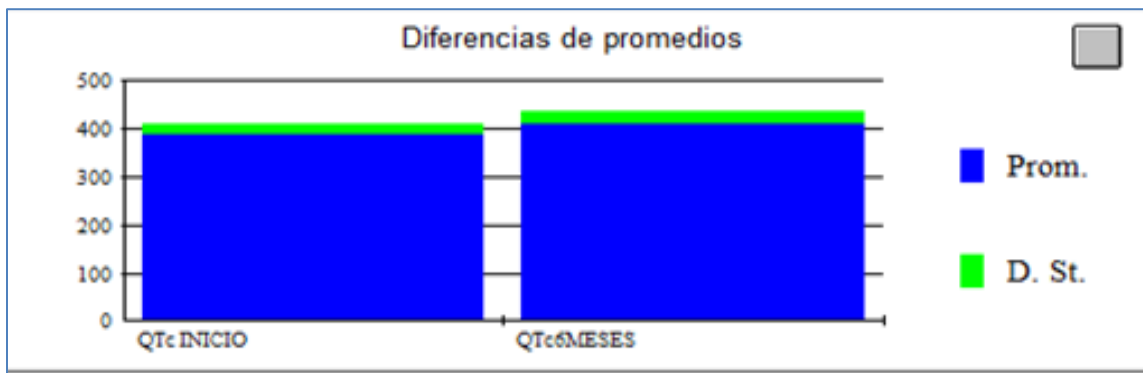
Gráfica 10. Intervalo QTc en milisegundos en cada uno de los pacientes que a los 6 meses de tratamiento con lopinavir/ritonavir.



## Diferencias de los Intervalos QTc de los 64 pacientes con uso lopinavir/ritonavir.

Se usó la prueba estadística Wilcoxon para pruebas no paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc que se obtuvieron al inicio y a los 6 meses del estudio cómo se muestran en el gráfico 11 y tabla 3.

Gráfica 11. Valores del promedio y la desviación estándar en los intervalos QTc de inicio y QTc a los 6 meses en uso de lopinavir/ritonavir.



**$p_2=0.0008$**

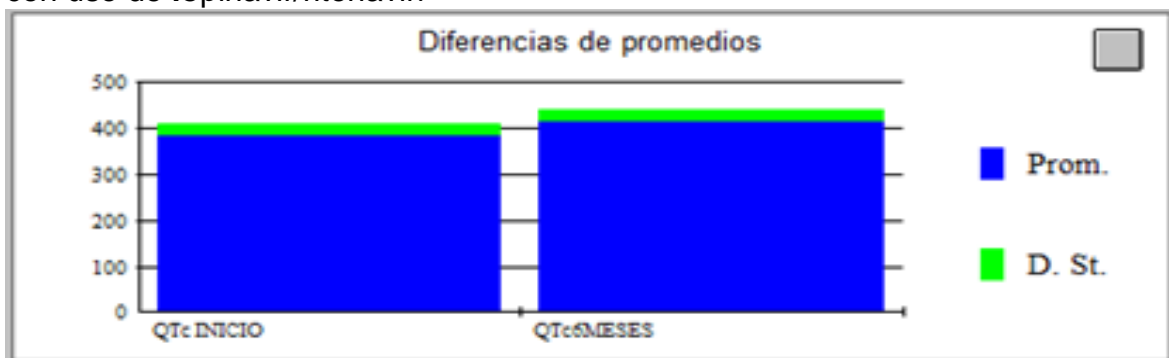
Tabla 3. Valores de desviación estándar y error estándar.

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
QTc INICIO	384.7857	22.8252	4.3136	28.0
QTc6MESES	408.2857	27.1687	5.1344	28.0

**Diferencias de los intervalos QTc en pacientes masculinos con uso de lopinavir/ritonavir.**

Se usó la prueba estadística de Wilcoxon para pruebas no paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc en hombres al inicio y los 6 meses donde se muestran los promedios y desviación estándar como se muestran en el gráfico 12 y tabla 3.

Gráfica 12. Diferencia de promedio del QTc de Inicio en pacientes masculinos con uso de lopinavir/ritonavir.



$p_2=0.0009$

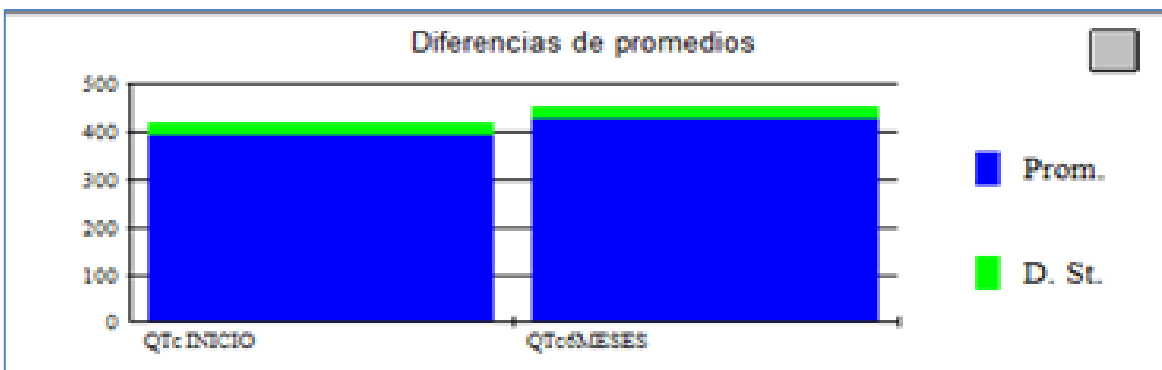
Tabla 4. Valores de la desviación estándar y error estándar

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
QTc INICIO	383.7143	24.6133	5.3711	21.0
QTc6MESES	414.4286	24.9371	5.4417	21.0

**Diferencias del Intervalo QTc en pacientes femenino con uso de inhibidores de lopinavir/ritonavir.**

Se usó la prueba estadística de Wilcoxon para pruebas no paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc en mujeres al inicio y los 6 meses como se muestran en el gráfico 13 y tabla 4.

Gráfica 13. Valores del promedio y la desviación estándar del intervalo QTc de Inicio y a los 6 meses en pacientes femeninos con uso de lopinavir/ritonavir.



$p_2 = 0.0277$

Tabla 4. Valores de la desviación estándar y error estándar

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
QTc INICIO	392.2857	26.7689	10.1177	7.0
QTc6MESES	425.1429	26.4728	10.0058	7.0

### Intervalos PR en pacientes con lopinavir/ritonavir.

Grafica de pacientes que tomaron lopinavir/ritonavir con 5 grupos de intervalo de frecuencias (Gráfica 15).

Gráfica 14. Intervalo PR al inicio en pacientes con lopinavir/ritonavir

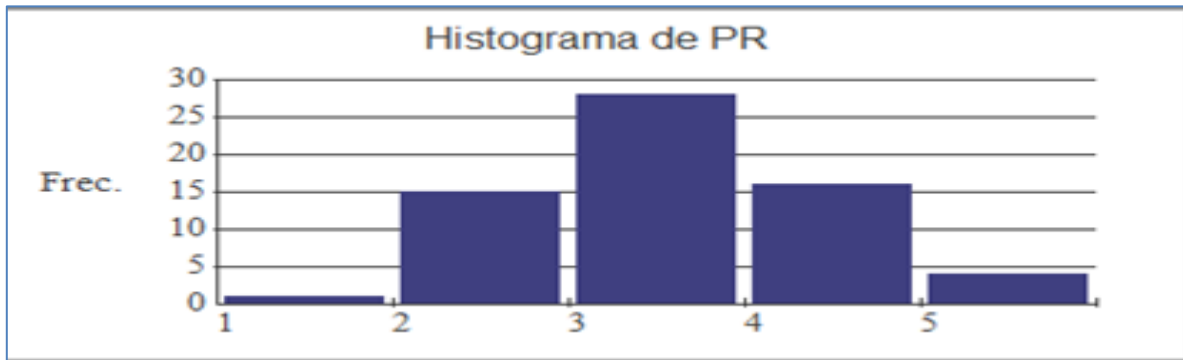


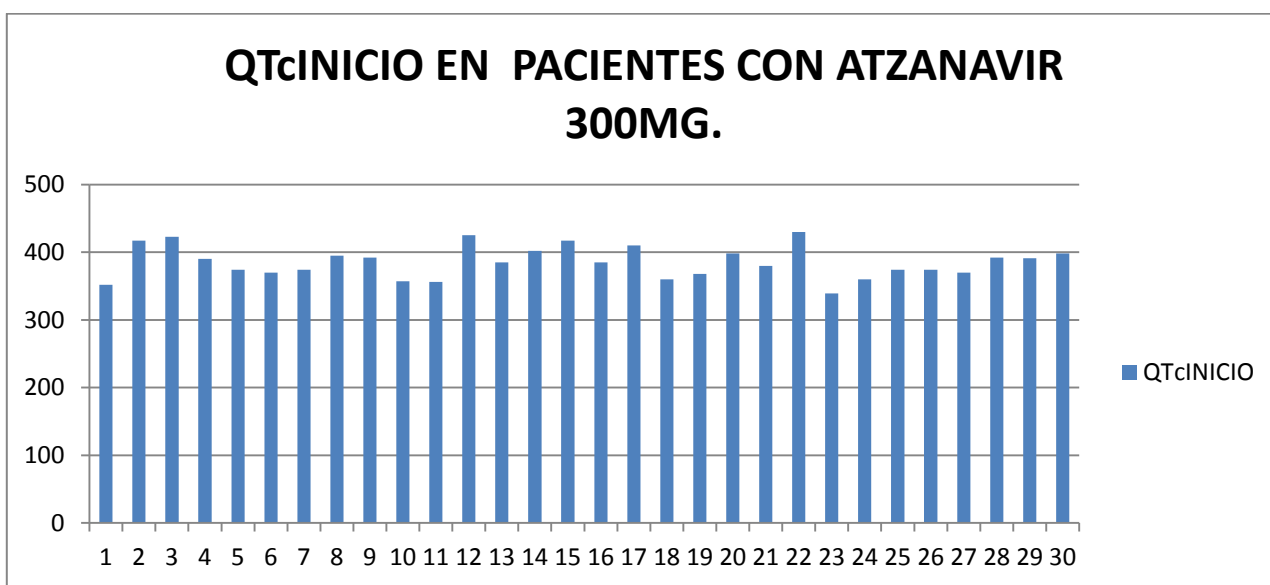
Tabla 5 Intervalo PR y desviación estándar al inicio en pacientes con lopinavir/ritonavir

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.
Intervalo PR	161.54	17.2728	3.2643

**Intervalos QTc en cada uno de los pacientes al inicio en pacientes con Atazanavir 300 mg.**

Grafica de los intervalos QTc al inicio de tratamiento de los 30 pacientes que tomaron atazanavir 300 mg. (Gráfica 15).

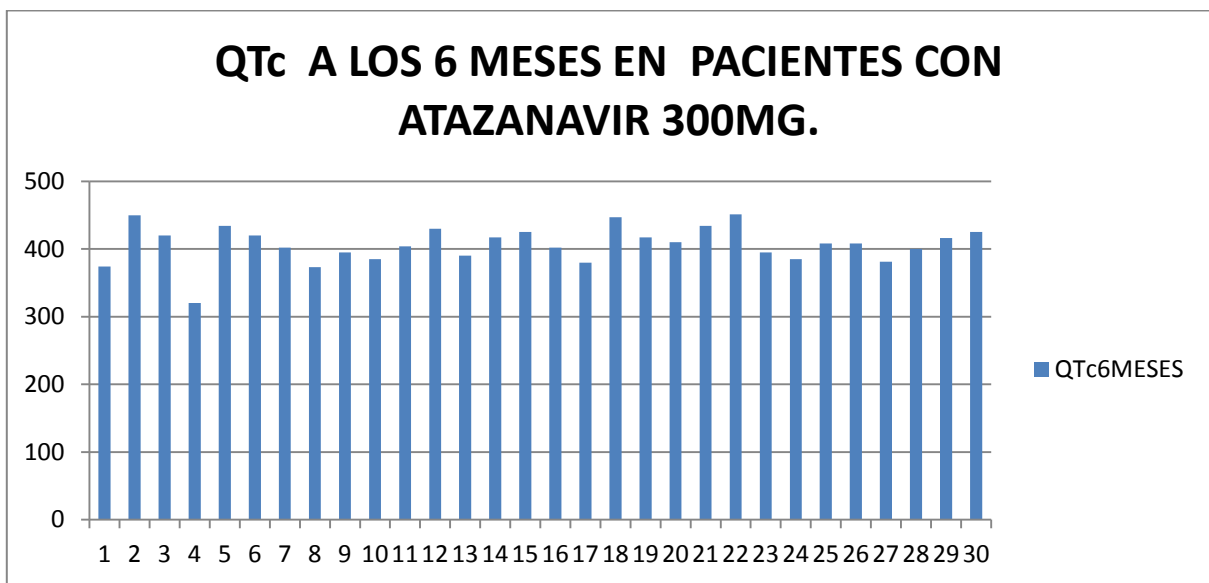
Gráfica 15. Intervalo QTc en pacientes que inician tratamiento con Atazanavir 300 mg.



**Intervalos QTc en cada uno de los pacientes a los 6 meses con Atazanavir 300 mg.**

Grafica del intervalo QTc a los 6 meses de tratamiento en cada uno de los pacientes que tomaron atazanavir 300 mg (Gráfica 18).

Gráfica 16. Intervalo QTc en pacientes con atazanavir 300 mg a los 6 meses de seguimiento.



## Diferencias de Intervalos QTc al inicio y 6 meses en pacientes con uso de Atazanavir 300 mg

Se usó la prueba estadística de Wilcoxon para no pruebas paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc al inicio y los 6 meses (Gráfico 17.)

Gráfica 17. Valores del promedio y la desviación estándar del intervalo QTc de Inicio y los 6 meses en pacientes con uso de Atazanavir 300 mg.

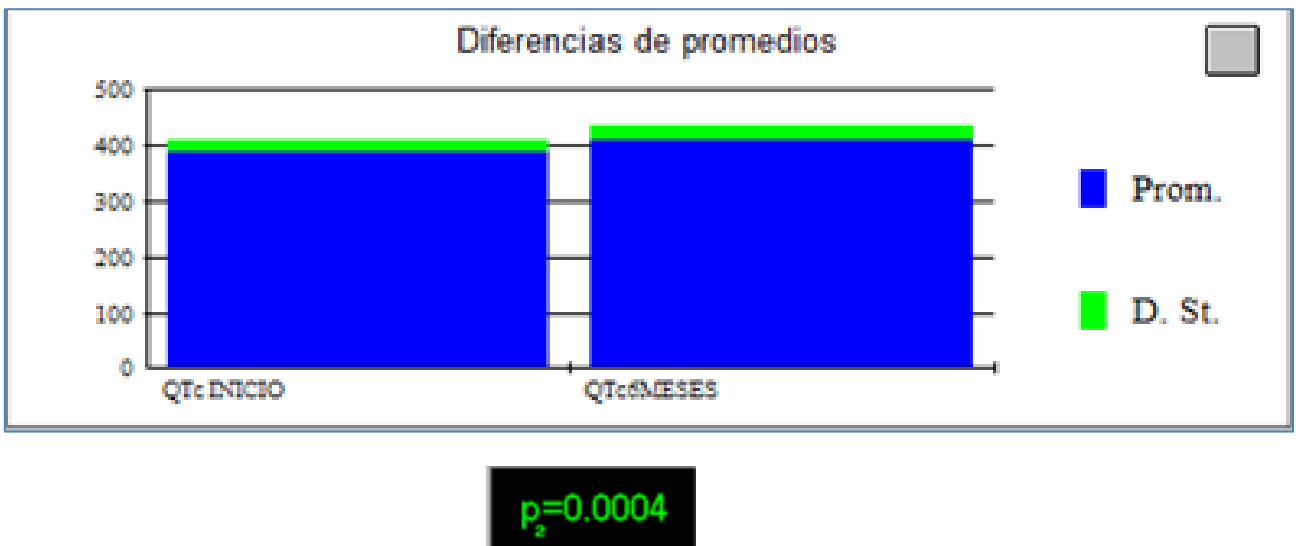


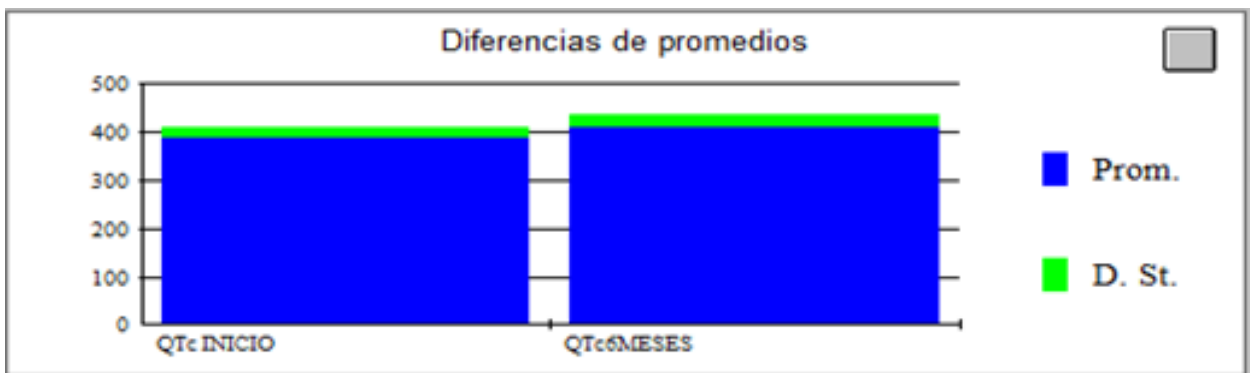
Tabla 6. Valores de desviación estándar y error estándar

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
QTc INICIO	384.7667	23.6201	4.3124	30.0
QTc6MESES	408.5333	28.0661	5.1241	30.0

## Diferencias de Intervalos en pacientes masculinos con uso de Atazanavir 300 mg

Se usó la prueba estadística de Wilcoxon para pruebas no paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc al inicio y los 6 meses en pacientes masculinos con uso de Atazanavir 300 mg (Gráfico 18.)

Gráfica 18. Valores del promedio y la desviación estándar del intervalo QTc de Inicio y los 6 meses en pacientes masculinos con uso de Atazanavir 300 mg.



$p_2=0.0008$

Tabla 7. Valores de desviación estándar y error estándar

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
QTc INICIO	384.7857	22.8252	4.3136	28.0
QTc6MESES	408.2857	27.1687	5.1344	28.0

## Diferencias de los Intervalos QTc en pacientes femeninos con uso de Atazanavir 300 mg

Se usó la prueba estadística de Wilcoxon para pruebas no paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc y desviación estándar en mujeres al inicio y los 6 meses con uso de Atazanavir 300 mg (Gráfica 19).

Gráfica 19. Valores del promedio y la desviación estándar en los intervalos QTc de Inicio y los 6 meses en pacientes femeninos con uso de Atazanavir 300mg

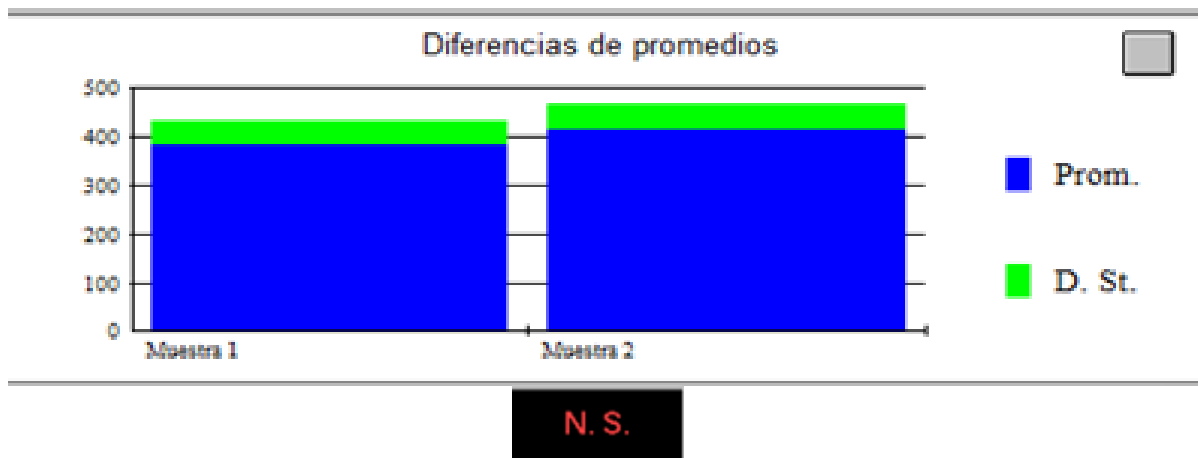


Tabla8. Intervalo QTc y de desviación estándar en pacientes con Atazanavir 300 mseg.

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
Muestra 1	384.5	45.9619	32.5	2.0
Muestra 2	412.0	53.7401	38.0	2.0

**Intervalo PR, en pacientes con Atazanavir 300 mg.**

Intervalo de frecuencias de los pacientes que tomaron con Atazanavir 300 mg (Gráfica 20).

Gráfica 20. Intervalo PR, a los 6 meses en pacientes con Atazanavir de 300 mg.

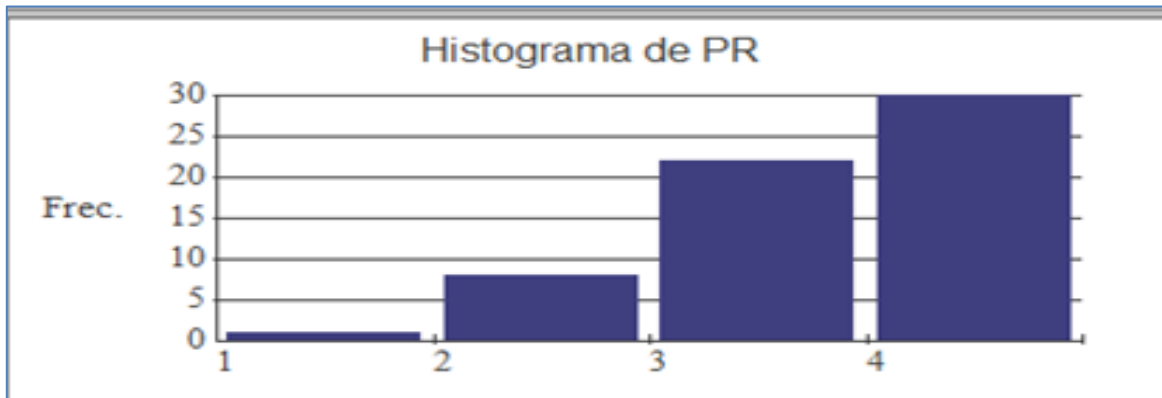


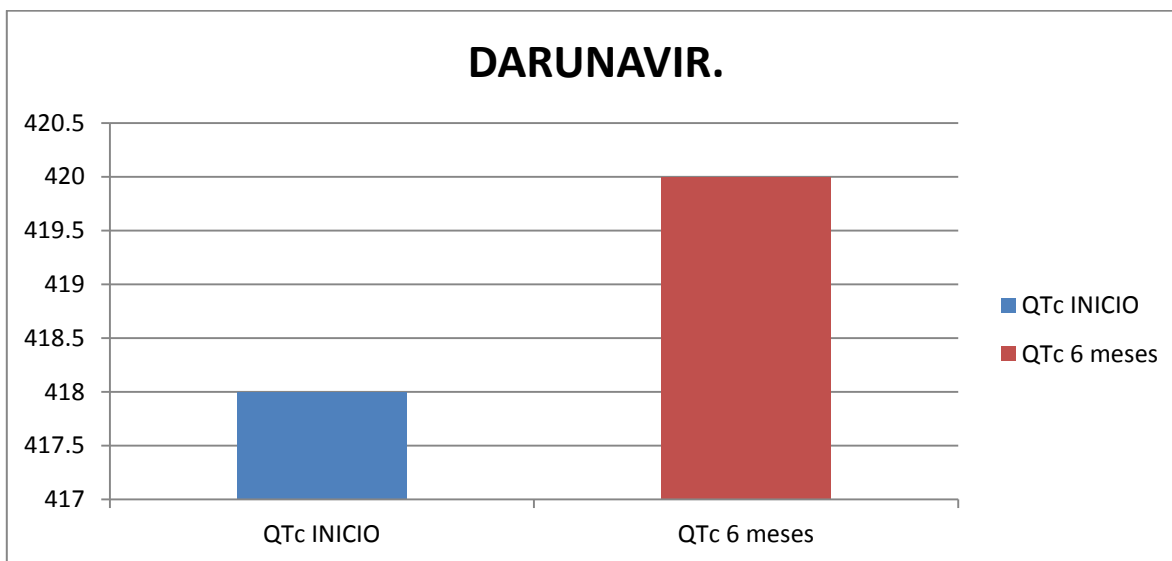
Tabla 9. Intervalo PR y de desviación estándar en pacientes con Atazanavir 300 mg.

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
PR	30	157.9	16.3714	30

**Valores del Intervalo QTc de Inicio y a los 6 meses en cada uno de los pacientes con Darunavir.**

Gráfica del intervalo QTc en milisegundos al inicio de y a los 6 meses del tratamiento en los 2 pacientes que tomaron darunavir. (Gráfica 21).

Gráfico 21. Intervalo QTc en milisegundos de Inicio y a los 6 meses en pacientes con Darunavir.



**QTc al inicio y los 6 meses en pacientes con darunavir.**

Se usó la prueba estadística de Wilcoxon para pruebas no paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc al inicio y los 6 meses de tratamiento en los 2 pacientes con uso de darunavir. (Gráfica 22).

Gráfica 22. Valores del promedio y desviación estándar en los intervalos QTc de Inicio y los 6 meses en pacientes femeninos con uso de darunavir..

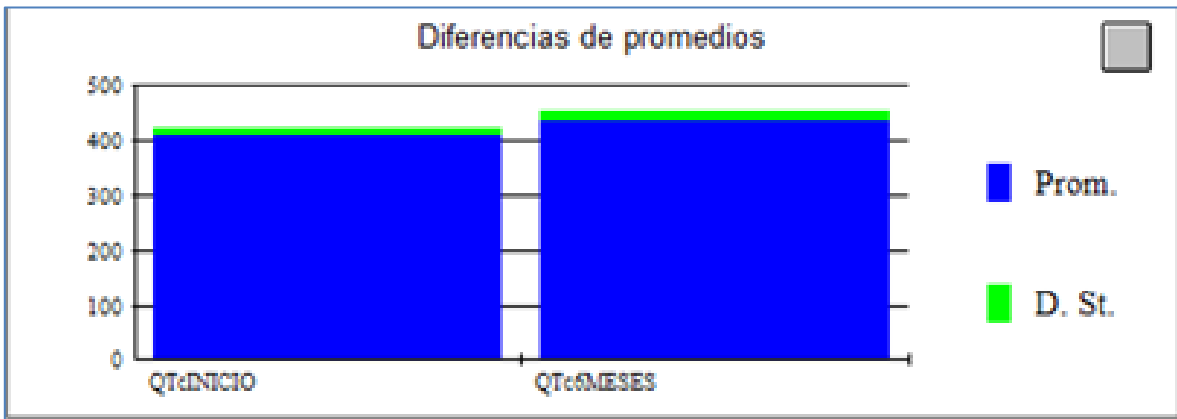


Tabla 10. Intervalo QTc y de desviación estándar en pacientes con darunavir.

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
QTcINICIO	406.5	16.2635	11.5	2.0
QTc6MESES	433.5	19.0919	13.5	2.0

### Intervalos PR en pacientes con darunavir.

Frecuencia del Intervalo PR en los 2 pacientes que toman darunavir al inicio del tratamiento (Gráfica 23).

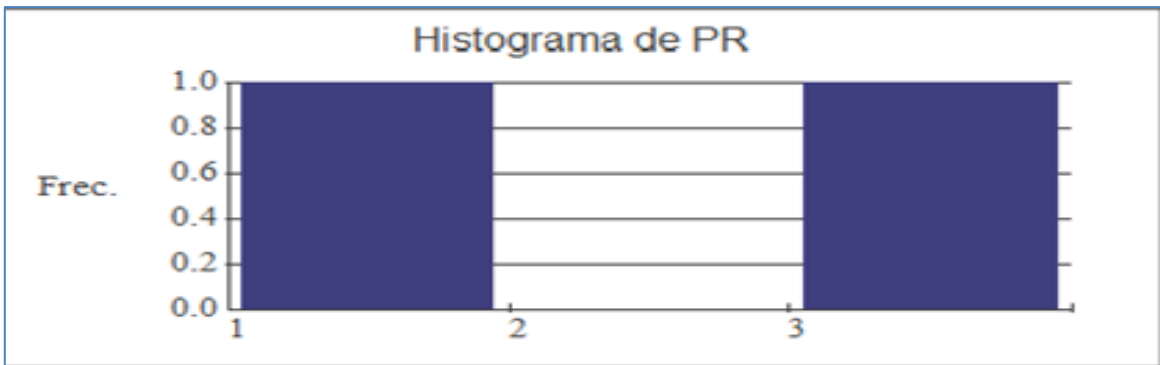


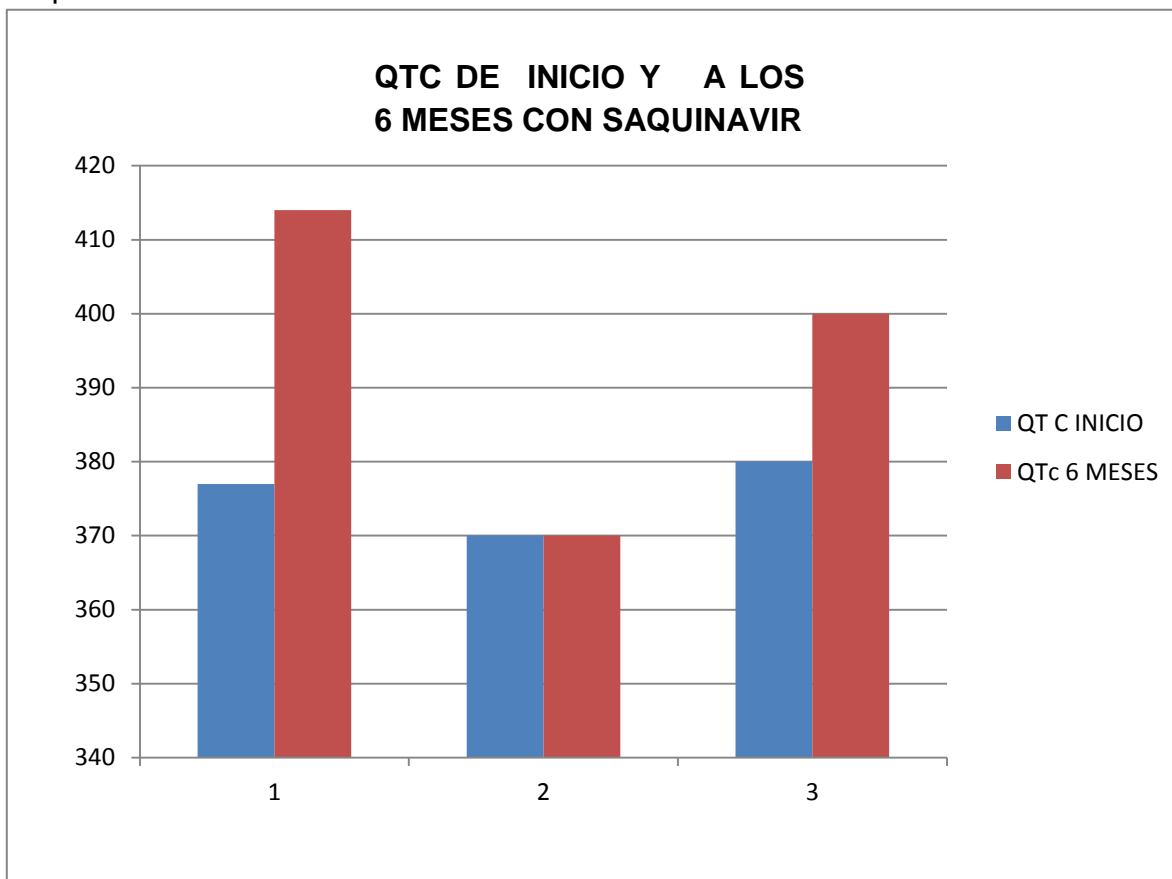
Tabla 11. de intervalo PR en pacientes con darunavir.

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
Intervalo PR	180.5	30.4056	16.8452	2.0

**Intervalo QTc de Inicio y a los 6 meses en cada uno de los pacientes con saquinavir.**

Gráfica del intervalo QTc en milisegundos al inicio de y a los 6 meses del tratamiento en los 3 pacientes que tomaron saquinavir (gráfica 24).

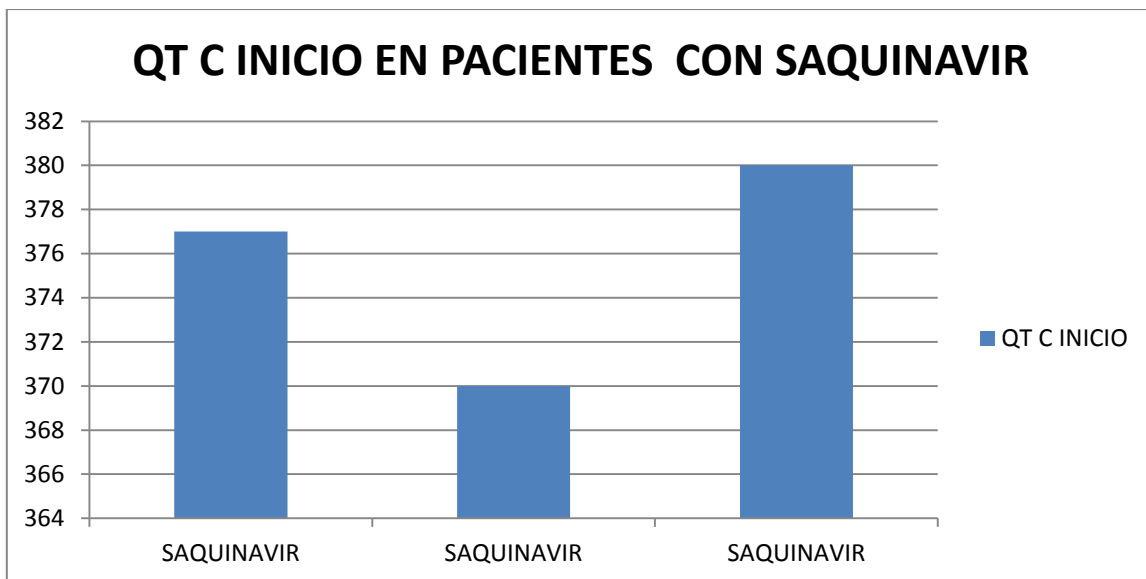
Gráfica 24. Intervalo QTc de Inicio y a los 6 meses en pacientes con saquinavir.



### Intervalo QTc de Inicio en pacientes con Saquinavir.

Gráfica del intervalo QTc en milisegundos al inicio de tratamiento de pacientes que tomaron saquinavir (grafica 25).

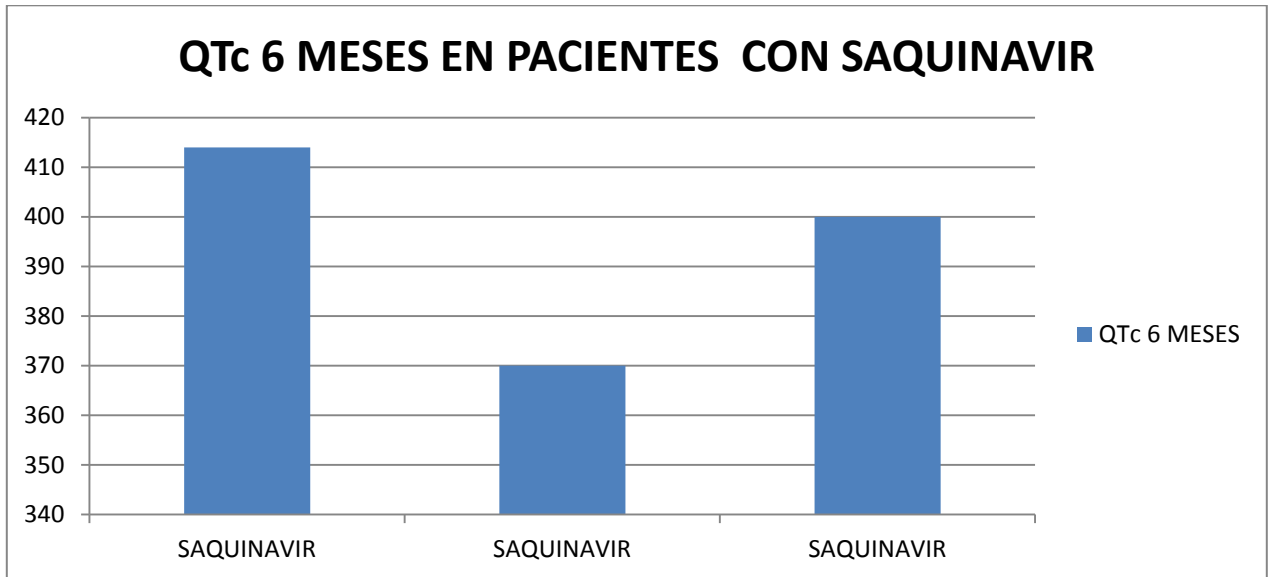
Gráfica 25, Intervalo QTc en pacientes que inician tratamiento con saquinavir.



### Intervalo QTc a los 6 meses en pacientes con Saquinavir.

Gráfica del intervalo QTc en milisegundos a los 6 meses de tratamiento de pacientes que tomaron saquinavir (grafica 26).

Gráfica 26. Intervalo QTc en pacientes que inician tratamiento con saquinavir a los 6 meses de seguimiento.



**Diferencia de los intervalos QTc al inicio y 6 meses en pacientes con saquinavir.**

Se usó la prueba estadística de Wilcoxon para pruebas no paramétricas para analizar si existían diferencias en los intervalos QTc al inicio y los 6 meses (Grafica 27)

Grafica 27. Valores del promedio y desviación estándar del Intervalo QTc de Inicio y los 6 meses en pacientes con uso de saquinavir

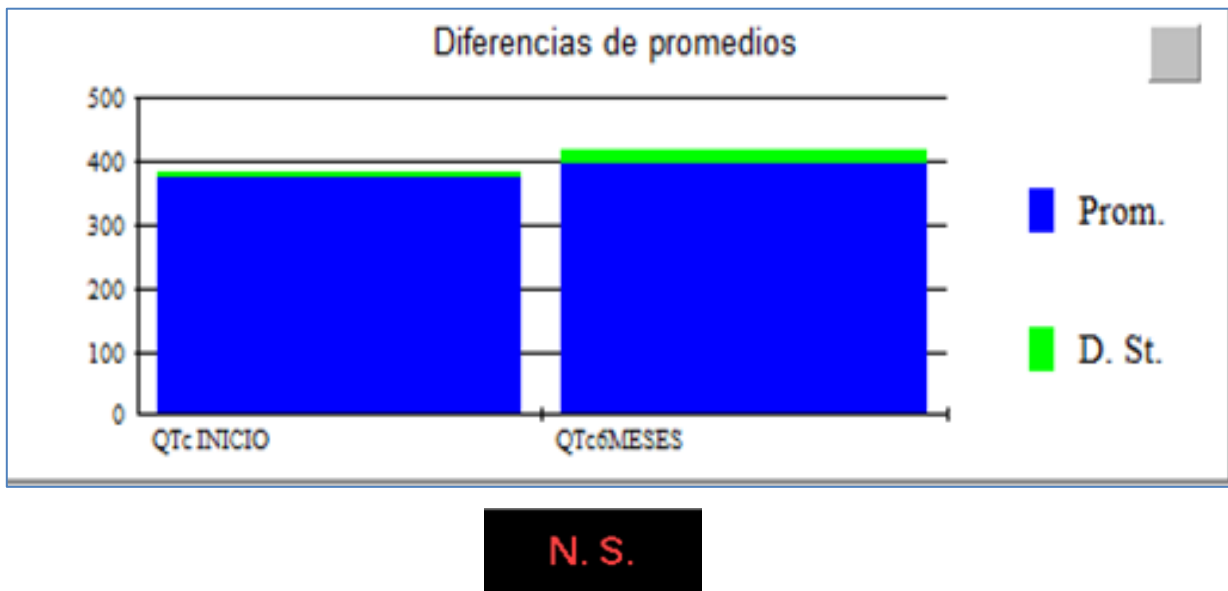


Tabla 12. Intervalo QTc y de desviación estándar en pacientes con Saquinavir.

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
QTc INICIO	375.6667	5.1316	2.9627	3.0
QTc 6 MESES	394.6667	2.4796 1	2.9786	3.0

### Intervalos PR en pacientes con saquinavir.

Grafica de Intervalos PR en pacientes con saquinavir (Grafica 29).

Grafica 29. Intervalos del PR al inicio en pacientes con saquinavir.

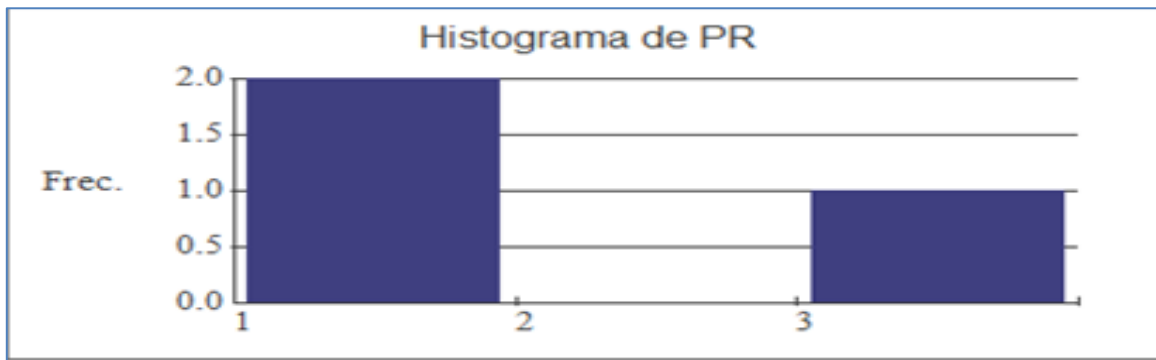


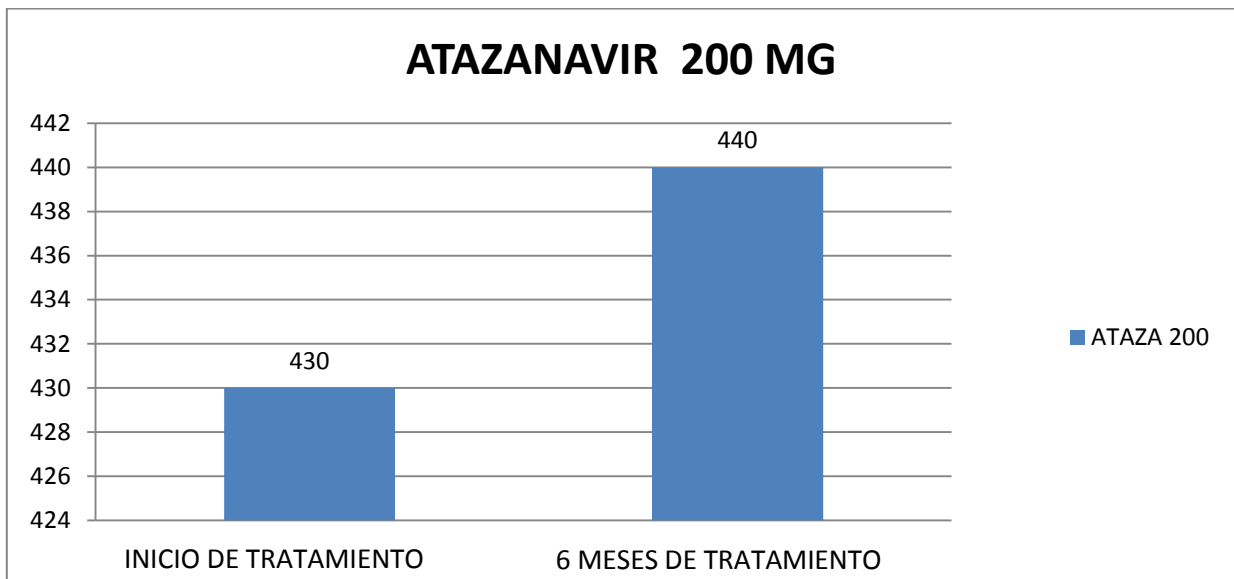
Tabla 13. Frecuencias de intervalos PR en pacientes con saquinavir.

MUESTRA	PROMEDIO	DESV. ST.	ERROR ST.	N
Intervalo PR	176.6667	28.9367	16.379	3.0

### Intervalo QTc de Inicio y a los 6 meses en 1 paciente con Atazanavir 200 mg

Intervalo QTc al inicio de tratamiento y a los 6 meses en un paciente que tomó Atazanavir 200mg (Gráfica 30).

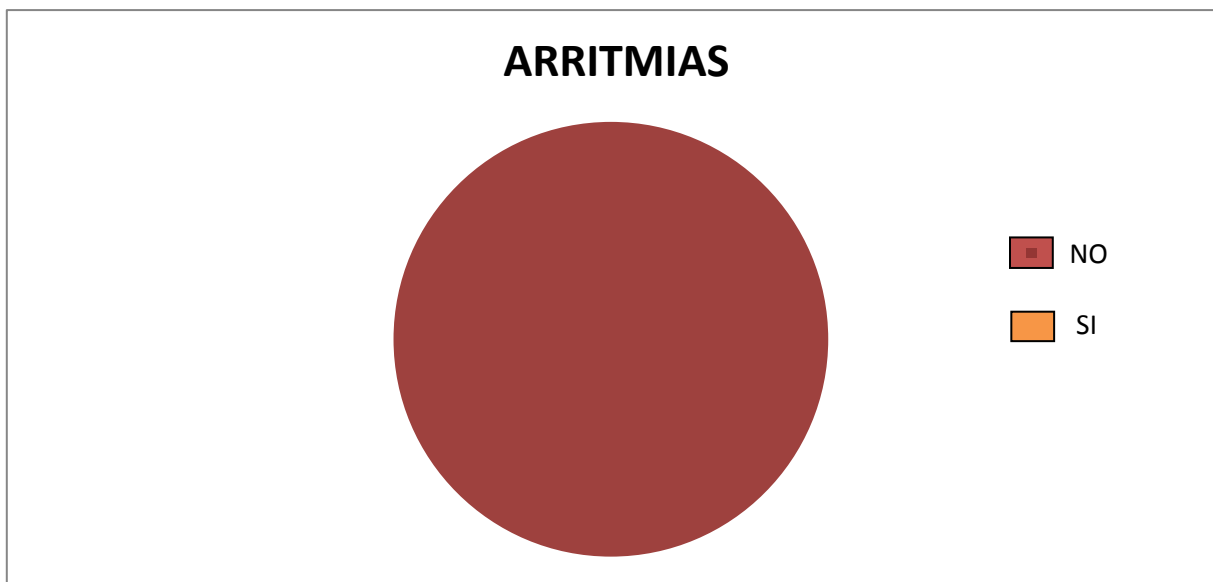
Gráfica 31 Intervalo QTc en paciente al inicio y a los 6 meses de tratamiento con Atazanavir 200 mg.



### **ARRITMIAS.**

Presencia de arritmias de los 64 pacientes que tomaron inhibidores de las proteasas (Gráfica 31).

Gráfica 31. Arritmias en pacientes que inician tratamiento con inhibidores de las proteasas.



**TABLA 13. MUESTRA LOS RESULTADOS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.**

<b>RESULTADOS.</b>					
<b>VARIABLES</b>	<b>BASE</b>	<b>QTc DE INICIO</b>	<b>QTc A LOS 6 MESES</b>	<b>INTERVALO Pr</b>	<b>VALOR DE p</b>
<b>EDAD.</b>	38+/-22	38+/-22	38+/-22	161+/-18	-
<b>QT INICIO</b>	386+/-23	386+/-23	411+/-26	161+/-18	-
<b>HOMBRES</b>	53	384+/-22	408+/-25	160+/-18	-
<b>MUJERES</b>	11	383+/-24	406+/-27	157+/-16	-
<b>INHIBIDORES PROTEASAS</b>	64	386+/-23	411+/-26	161+/-18	<i>p=0.0001</i>
<b>ATAZANAVIR 300MG.</b>	30	384/-23	408+/-28	157+/-16	<i>p=0.0004</i>
<b>ATAZANAVIR 300MG. HOMBRES</b>	28	384+/-22	408+/-27	157+/-16	<i>p=0.0008</i>
<b>ATAZANAVIR 300MG.MUJERES</b>	2	384+/-45	412+/-53	157+/-16	<i>p=0.1797</i>
<b>LOPINAVIR/RITONAVIR</b>	28	384+/-22	408+/-27	161+/-17	<i>p=0.0008</i>
<b>LOPINAVIR/RITONAVIR HOMBRES</b>	21	383+/-24	414+/-24	161+/-17	<i>p=0.0009</i>
<b>LOPINAVIR/RITONAVIR MUJERES.</b>	7	392+/-26	425+/-26	161+/-17	<i>p=0.0277</i>
<b>ATAZANAVIR 200 MG.</b>	1	430	440	178	-
<b>SAQUINAVIR</b>	3	375+/-5	394+/-22	176+/-28	<i>p=0.1797</i>
<b>DARUNAVIR</b>	2	406+/-16	433+/-19	180+/-30	<i>p=0.4755</i>

## 14.DISCUSION.

Desde el advenimiento de la terapia antiretroviral se ha reducido drásticamente el riesgo de progresión y muerte de los pacientes con infección por el VIH-1, todo esto con el objetivo de que el tratamiento es reducir la CV por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible (8).

La infección por VIH y el SIDA son entidades que pueden afectar el corazón, las alteraciones incluyen taquicardia sinusal, prolongación del QTc, bajo voltaje de los complejos QRS, cambios no específicos del segmento ST y cambios de la onda T, Onda R de progresión lenta, diferentes tipos de arritmias, bloqueos de rama derecha adquirida, síndrome de QT largo secundario a la inducida por medicamentos (9).

Se ha descrito que la prolongación del intervalo QT en pacientes infectados por el VIH podría estar relacionado con fármacos utilizados; se ha asociado al uso de los Inhibidores de la proteasa, que son parte de la terapia antirretroviral altamente activa (10).

En nuestro estudio se incluyeron un total de 64 pacientes con uso de inhibidores de la proteasa realizando seguimiento electrocardiográfico con medición del intervalo QTc el cual se calculó de acuerdo a la fórmula de Bazzet, con seguimiento posterior a los 6 meses de tratamiento midiendo nuevamente el intervalo QTc, dentro de los inhibidores de la proteasas que se incluyeron en este estudio se encuentra: lopinavir/ritonavir, saquinavir, Atazanavir de 300 mg, Atazanavir de 200 mg, no se incluyó el resto de inhibidores de la proteasa ya que no hubo pacientes que tuvieran dichos fármacos en su tratamiento inicial., se excluyó aquellos pacientes que presentaban factores de riesgo cardiovascular tomados de Framingham además de medicamentos y condiciones que prolonguen el intervalo QTc en los pacientes.

En este estudio se realizó el seguimiento electrocardiográfico en pacientes que presentaron prolongación del intervalo QTc y con riesgo de presentar arritmias relacionadas como son el "torsades de pointes" (TdP) la cual es una taquiarritmia ventricular potencialmente amenazante que aparece típicamente en presencia de un intervalo QT prolongado (14).

En cuanto a las variables de población en nuestro estudio de la población estudiada fue mayor el número de participantes del sexo masculino con respecto al sexo femenino a diferencia del estudio de Singh M. el cual fue

mayor la prevalencia en el sexo femenino de los pacientes que tomaron inhibidores de las proteasas(10).

También se evaluó dentro del grupo de inhibidores de la proteasa los diferentes fármacos pertenecientes a estos con mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc, en nuestro estudio de la población estudiada se encontró un promedio del intervalo QTc al inicio de 386 milisegundos con una desviación estándar de  $\pm 23$ , a los 6 meses de seguimiento con un promedio de 411 milisegundos con una desviación estándar de  $\pm 26$ , intervalo PR de 161 milisegundos con una desviación estándar de  $\pm 18$  con un p de  $<0.0001$  la cual hubo una diferencia estadísticamente significativa, los cuales estos resultados fueron menores en comparación con el estudio de AJ Busti et al. sobre el atazanavir en cual se demostró un incremento del intervalo QTc con cambios de 30 mseg y en su población se encontró que el 2% de pacientes prolongaron el intervalo QTc  $>$  de 60 milisegundos, además de que una pequeña proporción de pacientes presento prolongación del intervalo Pr al mes de administración de atazanavir (12).

Se encontró en nuestro estudio que los pacientes con lopinavir /ritonavir no presentaron una prolongación del intervalo QTc una p estadísticamente significativa  $<$  de 0.0001, las cifras presentadas fueron menores de las que se reportan en la literatura como en el estudio de B D Anson et al en el cual no hubo prolongación del intervalo QTc a cifras de riesgo para taquiarritmias (15).

Se encontró en aquellos pacientes que usan atazanavir de 300 mg que en el intervalo QTc no hubo prolongación para asociarse a taquiarritmias con una p significativa de  $<0.0004$  siendo mayores las variaciones del intervalo QTc con respecto al estudio de J.Busty et al en el cual no hay variaciones significativas del intervalo QTc sin embargo en este estudio se dio la combinación de atazanavir con ritonavir(16).

En nuestro estudio se encontró una  $p=01797$  no siendo significativamente estadística para el sexo femenino, ya que se ha visto que hay mayor prevalencia en el sexo femenino en el cual se ha observado que es más largo QTc durante las fases menstruales y ovulatorias que durante la fase lútea del ciclo menstrual como se demostró en el estudio de Singh M(10).

También en el estudio de Ly T, Ruiz M, efectuado en el 2007 sobre la asociación de atazanavir con prolongación del intervalo QTc se reveló que existen pruebas de prolongación asintomática del PR y QT dependiente de la dosis (12).

El atazanavir de 200 mg en el paciente el cual se dio seguimiento no presento prolongación del intervalo QTc se ha demostrado en el estudio de Ruiz y col que la prolongación del intervalo, se ha visto en particular, a una dosis de 800 mg de , sin embargo, a una dosis de 400 mg, el efecto sobre el intervalo QT parece ser mínimo (12).

El darunavir no fue estadísticamente significativo con una p de 0.4755, no hay estudios que relacionen el uso del darunavir con prolongación del intervalo QTc.

Respecto al uso de saquinavir, no se encontró significancia estadística siendo para saquinavir, en la revisión de Ruiz y col se asocia la prolongación del intervalo QTc con el uso de saquinavir(12), y en el estudio de B D Anson et no se encuentra una asociación del saquinavir con la prolongación del intervalo QTc(15).

En cuanto al intervalo PR no hubo prolongación del intervalo en nuestro estudio de los pacientes que tomaron inhibidores de las proteasas como se ha descrito en estudios previos sin embargo en el estudio de AJ Busti et al se refiere que se encontró un mayor incremento del intervalo PR, pero clínicamente fue insignificante (16).

Los inhibidores de las proteasas con base a su mecanismo el cual afecta los iones de potasio los cuales son más susceptibles a la influencia farmacológica llevando como consecuencia la prolongación del intervalo QTc el cual se traduce en la fase 3 de la repolarización de la célula cardiaca lo cual ha demostrado que la desaceleración de la repolarización es una consecuencia de la inhibición de la rápida de la activación de la corriente de potasio rectificadora retardada (IKr) en tejidos cardiacos, que se transmite por el gen HERG, por lo cual el estudio se tendrá que valorar en los pacientes los niveles de electrolitos séricos como son K, y Calcio sérico que pudieran condicionar alteraciones en el intervalo QTc de los pacientes ya que se demostró que la hipocalcemia también afecta la prolongación del intervalo QTc(10).

Respecto al sexo de los pacientes en nuestro estudio se presentó más alteraciones en sexo masculino debido al número de pacientes estudiados sin embargo se ha visto mayor prevalencia en el sexo femenino en el cual se ha observado que es más largo QTc durante las fases menstruales y ovulatorias que durante la fase lútea del ciclo menstrual. Los andrógenos han demostrado proporcionar protección contra los efectos de los fármacos sobre la repolarización, mientras que los estrógenos parecen ser pro arrítmicos (10).

Existen diferencias en la densidad de los canales iónicos en hombres y mujeres, pero éstas parecen sólo explicar parcialmente la predisposición de las mujeres a las drogas inducida por QTc prolongado. Por lo tanto, se ha propuesto que las hormonas actúan directamente sobre el sustrato que define las propiedades eléctricas del corazón (10).

Con respecto a la dosis de los medicamentos en nuestro estudio se observó que el atazanavir de 300 mg y 200 mg no presentaron incremento del intervalo QTc para asociarse a torsa de pointes en los pacientes, sin embargo los estudios que han evaluado perfil de seguridad de atazanavir han revelado que existen pruebas de prolongación del intervalo PR y QT dependiente de la dosis

en particular, a una dosis de 800 mg. Sin embargo, a una dosis de 400 mg, el efecto sobre el intervalo QT parece ser mínimo. Aunque el efecto de prolongación del intervalo QT se ha observado en los ensayos clínicos, no se han observado taquiarritmias (12).

Con respecto al intervalo QTc en el grupo de inhibidores de las proteasas se encontró una prolongación de 26 milisegundos ya que se ha demostrado en general que la prolongación del intervalo QTc en más de un 30 ms debería plantear problemas y más aún si es mayor de 60 ms, y sobre todo si la duración total QTc es mayor de 500 ms. Casi todos los casos de TdP inducida por fármacos han ocurrido en pacientes con QTc superior a 500 ms.

La prolongación del QTc puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares malignas y la muerte cardíaca repentina, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente (10).

En aquellos pacientes en los cuales el grupo fue pequeño se podría continuar el seguimiento como fue el caso de , saquinavir, darunavir y atazanavir de 200 mg ya que el número de pacientes no fue significativo para su adecuada valoración, además también se deberá valorar el ciclo circadiano del paciente el cual en este estudio no se consideró ya que existen estudios donde la variabilidad circadiana del intervalo QT es en gran parte responsable de la variabilidad del QTc. Por lo tanto, se ha propuesto que el intervalo QTc es más largo durante el sueño que durante el estado despierto (10).

Se deberá continuar un seguimiento de estos pacientes con valoraciones de electrolitos séricos ya que variaciones en el potasio y en el calcio predisponen a prolongación del intervalo QTc, así como también se deberá llevar un seguimiento más adecuado con el uso concomitante de medicamentos que se asocian a la prolongación del intervalo QTc que junto con los inhibidores de las proteasas incrementan el riesgo de arritmias como son el Torsades de pointes.

## 15. CONCLUSIONES.

1. Se encontró en el estudio una prevalencia del 20% de pacientes que presentaron prolongación del intervalo QTc de los pacientes que usaron inhibidores de las proteasas sin ser clínicamente significativo.
2. No hubo significancia con respecto al sexo de los pacientes que prolongaron intervalo QTc
3. En el estudio no se asoció arritmias cardiacas de los pacientes que prolongaron intervalo QTc
4. En nuestro estudio se encontró que dentro de los inhibidores de la proteasas hubo un incremento del intervalo QTc en los pacientes que tomaron atazanavir así como la combinación de lopinavir/ritonavir.
5. Como se mencionó en los antecedentes generales recomendamos la realización de estudio electrocardiográfico al inicio de terapia antiretroviral si se usara un inhibidor de la proteasa, así como la vigilancia de fármacos que potencien el efecto de los medicamentos y puedan aumentar el riesgo de arritmias cardiacas asociadas a la prolongación del intervalo QTc.
6. No es indispensable el estudio continuo electrocardiográfico del paciente con uso de inhibidores de la proteasas más sin embargó si recomendamos tener un estudio electrocardiográfico de base al inicio del tratamiento.

## 16. BIBLIOGRAFIA.

1. Taylor B, Sobieszczyk M, McCutchan F, et al , The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity, *N Engl J Med* 2008;358:1590-1602.
2. Apetrei C, Marx P , Smith S, The evolution of HIV and its consequences, *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18:369–394.
3. Stebbing J, Gazzard B, Douek D, Where Does HIV Live? , *N Engl J Med* 2004;350:1872-1880.
4. CENSIDA/Secretaría de Salud, El VIH SIDA en México 2011, El VIH en México 2011. Numeralia Epidemiológica.
5. Diagnosis and Management of Acute HIV Infection *Infectious Disease Clinics of North America* - Volume 21, Issue 1 March 2007
6. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas: La infección por el VIH: Guía práctica. 2ª Edición.
7. Hammer S, Management of Newly Diagnosed HIV Infection, *N Engl J Med* 2005;353:1702-1710.
8. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013)
9. Sani M, Okeahialam B, QTc Interval Prolongation in Patients with HIV and AIDS, *JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION* VOL. 97, NO. 12, DECEMBER 2005.
10. Singh M, Arora R, Jawad E, HIV Protease Inhibitors Induced Prolongation of the QT Interval: Electrophysiology and Clinical Implications, *American Journal of Therapeutics* 2010; 17, e193–e201.
11. Patel N, Veve M , Kwon S , McNutt A, Fish D and CD Miller, Frequency of electrocardiogram testing among HIV-infected patients at risk for medication-induced QTc prolongation, *HIV Medicine* (2013).
12. Ly T, Ruiz M, Prolonged QT Interval and Torsades de Pointes Associated with Atazanavir Therapy, *CID* 2007; 44:e67–e68

13. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH QUINTA EDICIÓN 2012 , Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/Sida (CENSIDA).
14. Marcelo E. Lanzotti, Norberto Citta, Síndrome de QT Largo Adquirido. "Torsade de Pointes", Arritmias y electrofisiología 2006.
15. Blake D Anson, Joel G R Weaver, Michael J Ackerman, Omobosola Akinsete, Keith Henry, Craig T January, Andrew D Badley, Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors, Lancet 2005; 365: 682–86.
16. AJ Busti, JP Tsikouris, MJ Peeters, SR Das, RM Canham, SM Abdullah and DM Margolis, A prospective evaluation of the effect of atazanavir on the QTc interval and QTc dispersion in HIV-positive patients, HIV Medicine (2006), 7, 317–322.

## 17. RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

CARDIOPATIA PREVIA: SI \_\_\_ NO \_\_\_

AÑO DE DIAGNOSTICO: \_\_\_\_\_

ESQUEMA ANTIRETROVIRAL \_\_\_\_\_

ELECTROCARDIOGRAMA DE INICIO: QTc: \_\_\_\_\_

ELECTROCARDIOGRAMA A LOS 6 MESES:

QTc \_\_\_\_\_

ELECTROCARDIOGRAMA DE AL AÑO:

QTc: \_\_\_\_\_

ELECTROCARDIOGRAMA DE INICIO: PR: \_\_\_\_\_

ELECTROCARDIOGRAMA A LOS 6 MESES:

PR \_\_\_\_\_

ELECTROCARDIOGRAMA DE AL AÑO: PR \_\_\_\_\_

# 18. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	DETERMINACION DE LA PREVALENCIA DE LA PROLONGACION DEL INTERVALO QTc EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL CON INHIBIDORES DE LA PROTESAS EN EL PRIMER AÑO DE USO.
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	DETERMINAR LA PREVALENCIA DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QTC EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA QUE ESTÉN CON ESQUEMA RETROVIRAL DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA E IDENTIFICAR OPORTUNAMENTE EN CASO DE SER ENCONTRADAS PARA PREVENCIÓN DE ARRITMIAS
Procedimientos:	APLICACIÓN DE FÓRMULAS PARA CALCULAR INTERVALO QTC EN ELECTROCARDIOGRAMA DE PACIENTES.
Posibles riesgos y molestias:	NINGUNO
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	IDENTIFICAR PRESENCIA DE COMPLICACIONES CARDIACAS TEMPRANAMENTE RELACIONADAS CON EL USO DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	Los resultados obtenidos serán confidenciales
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Tratamiento oportuno de complicaciones cardiacas en caso de encontrarse
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Herzain Lucas Alvarado.
Colaboradores:	Raphael Andrey Clemente Pérez
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	

Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_

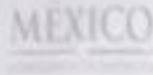
Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**



Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Estudios, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinadora de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA 05/09/2014

**DR. HERZAIN LUCAS ALVARADO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**DETERMINACION DE LA PREVALENCIA DE LA PROLONGACION DEL INTERVALO QTc EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL CON INHIBIDORES DE LA PROTESAS EN EL PRIMER AÑO DE USO.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2101-50

ATENTAMENTE

**DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

**IMSS**

REGISTRADO EN LA SECRETARÍA DE SALUD