



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

«ASOCIACIÓN ENTRE EL TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON EL
SÍNDROME DE QT LARGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR EL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL HOSPITAL REGIONAL ISSSTE DE PUEBLA»

Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en:

Medicina interna

Presenta:

Dra. Itzel Atzirry Martínez Pineda

Asesor metodológico:

Dr. José Luis Gálvez Romero

Directores de tesis:

Dr. Herzain Lucas Alvarado

Dra. Talia Leal Alvarado

H. Puebla de Zaragoza. Diciembre de 2020.



BUAP



Dr. José Deveaux Homs
Director Médico



Dr. Carlos Efraín Ruiz Cancino
Subdirector Médico



Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilera
Coordinación de enseñanza e
Investigación



MCME. José Luis Gálvez Romero
Asesor Metodológico



Dr. Herzain Lucas Alvarado
Asesor Experto



Dra. Talia Leal Alvarado
Asesor Experto



Dra. Itzel Atziy Martínez Pineda
Tesisista

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento se dirige a quien ha forjado mi camino y me ha dirigido hacia el éxito. A mis padres, mis hermanos, que se han esforzado, por no dejarme caer nunca y me alientan cada día para ser mejor persona, profesionista y un gran ejemplo a seguir.

A mis profesores. Gracias a su exigencia académica y constante estimulación, me han guiado a ser, además de un excelente elemento con las habilidades y conocimientos necesarios para desempeñarme de manera excelente, me han reforzado la importancia de ejercer con ética y profesionalismo.

ÍNDICE

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN.....	¡Error! Marcador no definido.
AGRADECIMIENTOS	III
ÍNDICE	IV
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	4
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	4
3.1.1. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana	4
3.1.2. Síndrome de QT largo	7
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	9
3.2.1. Asociación entre la administración de fármacos antirretrovirales y el síndrome de QT largo	9
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
4.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
5. OBJETIVOS	11
5.1. OBJETIVO GENERAL	11
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
6. MATERIAL Y MÉTODOS	12
6.1. TIPO DE ESTUDIO	12
6.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	12
6.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL	12
6.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO	12
6.5. Marco muestral	13
6.5.1. Población fuente	13

6.5.2. Población elegible.....	13
6.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
6.6.1. Criterios de inclusión	13
6.6.2. Criterios de exclusión	13
6.6.3. Criterios de eliminación	14
6.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.....	14
6.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA	14
6.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	14
6.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
8. RESULTADOS.....	19
9. DISCUSIÓN	22
10. CONCLUSIONES.....	24
11. REFERENCIAS.....	26
12. ANEXOS	31
12.1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	31

1. RESUMEN

Introducción: Actualmente, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) es indispensable en el manejo de la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), debido a que es capaz de reducir la transmisión, morbilidad y mortalidad por la infección. Sin embargo, el uso de múltiples fármacos aumenta el riesgo de graves efectos secundarios, como el síndrome de QT largo. A la fecha, la asociación entre el tipo de TARGA y este, en nuestro medio, no ha sido analizado de forma sistemática.

Objetivo: Asociar el tipo de tratamiento antirretroviral con el síndrome de QT largo en pacientes con enfermedad por el VIH en el Hospital Regional ISSSTE de Puebla.

Material y métodos: estudio de cohorte, analítico, observacional, longitudinal y ambispectivo. Se analizó una muestra de 154 pacientes adultos, ambos sexos, infectados por el VIH, bajo TARGA y divididos por el esquema empleado: tenofovir/emtricitabina/efavirenz (Atripla®) o tenofovir/emtricitabina (Truvada®) + dolutegravir (Tivicay®). A través de electrocardiografía (ECG), se cuantificó el intervalo QT corregido (QTc) al inicio y a los 12 meses del tratamiento. Un QTc >0.44 s se identificó como prolongado. Asimismo, se recabaron sus principales características clínicas y sociodemográficas. Se empleó estadística descriptiva e inferencial para la (chi cuadrada y riesgo relativo) y el contraste de las variables entre los tipos de tratamiento. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados: se reclutaron 77 pacientes por esquema de tratamiento. El 89 % fueron hombres y la media de edad en años fue 41.4 ± 12.6 DE. En los ECG de seguimiento, no se encontraron cambios en el intervalo QTc entre los pacientes tratados con Truvada® + Tivicay®; sin embargo, entre los pacientes tratados con Atripla®, 6.5 % presentaron un intervalo QTc prologando ($p = 0.046$). Asimismo, la hipertensión arterial sistémica (HAS) ($p = 0.047$) y el tabaquismo ($p = 0.044$) se asociaron con el síndrome.

Conclusión: la administración de Atripla®, se asoció con el síndrome de QT largo, especialmente entre los individuos con HAS y tabaquismo.

2. INTRODUCCIÓN

Se estima que casi 180,000 personas seropositivas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) vivían en México hasta el cierre de 2019, lo que se traduce en una prevalencia del 0.3 % (1). Asimismo, desde 1983, se registraron 210,931 en el mismo lapso y, hasta el 2017, la tasa de mortalidad por esta infección fue de 3.82 por cada 100 mil habitantes (1).

Sin embargo, al inicio de la epidemia, la adquisición del VIH se consideraba una sentencia de muerte, ya que no existían tratamientos específicos y el manejo clínico se limitaba a la atención de los síntomas y otras comorbilidades asociadas (2). De igual manera, en los primeros años de la epidemia en México, la mortalidad crecía en forma exponencial y su letalidad era cercana al 100 % (3).

Esta situación cambió radicalmente en 1996, cuando surgió una nueva terapia denominada tratamiento antirretroviral de alta actividad (TARAA), reduciendo las tasas de mortalidad en prácticamente todo el mundo (4). Debido a su efectividad, actualmente la infección por VIH se considera una condición crónica tratable que ha permitido a las personas infectadas aumentar su esperanza de vida (5).

El uso insustituible de estos fármacos en el tratamiento contra el VIH aumenta las comorbilidades en estos pacientes, incluyendo enfermedad y muerte cardíacas, así como diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (6). Uno de estos factores son las anomalías adquiridas del sistema de conducción del corazón, en particular la prolongación de la duración de la sístole ventricular, traducido como el reflejo eléctrico en el electrocardiograma (ECG) en reposo que se observa como el intervalo QT, cuya medida compensada para la frecuencia cardíaca se conoce como intervalo QT corregido (QTc) (7). La prolongación de este intervalo puede provocar arritmias ventriculares y muerte (8).

El QTc prolongado inducido por fármacos puede provocar *torsades de pointes* (TdP), una forma de taquicardia ventricular. Esto puede ser transitorio o deteriorarse en fibrilación ventricular, lo que generalmente resulta en paro cardíaco y muerte súbita (9). Existe un riesgo particularmente mayor de TdP cuando el QTc es >500 milisegundos o cuando un fármaco aumenta el QTc inicial en >60 a 70 milisegundos (8).

Los resultados de estudios *in vitro* muestran que los inhibidores de la proteasa, como nelfinavir, ritonavir, saquinavir y lopinavir bloquean los canales de potasio del gen hERG (*human ether-a-go-go-related gene*) de manera dependiente de la dosis. El bloqueo de los canales de hERG es el mecanismo predominante por el cual los fármacos inducen la prolongación del intervalo QT (10).

Por lo tanto, es importante evaluar parámetros electrocardiográficos como el QTc en pacientes con VIH en TARAA para tener una comprensión integral de su riesgo de eventos cardiovasculares y proporcionar una base racional para las acciones que reducirán la aparición de morbilidad cardiovascular y mortalidad (11).

3. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES

3.1.1. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH es un miembro del género *lentivirus* y a la familia *retroviridae*, que poseen genes complejos y exhiben partículas del núcleo de la cápside en forma de cono (12). Este virus es esférico, con un diámetro de aproximadamente 120 nm y picos de glicoproteína viral sobresalen de su envoltura (gp120, gp41) (13).

El núcleo característico en forma de cono existe dentro del virión, encerrando el complejo de ribonucleoproteína (RNP), que se compone de ARN viral, nucleocápside (NC) y enzimas virales (14).

El virión del VIH se gema y se libera de la célula infectada como una partícula inmadura con forma de rosquilla. Durante o inmediatamente después de la liberación, la proteasa viral (PR) se activa y posteriormente procesa la proteína estructural viral Gag (15). El genoma del VIH está codificado por ARN, que se transcribe de forma inversa a ADN viral mediante la transcriptasa inversa viral (RT) al entrar en una nueva célula huésped (16).

Hoy en día, el VIH infecta a casi 40 millones de personas en todo el mundo (12). Se estima que, en 2016, existían 36.7 millones de personas que vivían con el VIH en todo el mundo, de las cuales el 53 % estaban en África oriental y meridional (17). De acuerdo con la OMS, en 2019, había aproximadamente, 38 millones de personas en todo el mundo con el síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA). De ellas, 36.2 millones eran adultos, 19.2 millones eran mujeres, y 1.8 millones eran niños (<15 años) (17).

A finales de 2019, 25.4 millones de personas con VIH (67 %) estaban accediendo a la terapia antirretroviral (TAR) en todo el mundo (18). El número de personas recién infectadas con el VIH en todo el mundo está disminuyendo. Sin embargo, esta tendencia a la baja no es constante en todo el mundo. Por ejemplo, mientras que la región de África oriental y meridional tuvo una disminución del 29 % en la incidencia de VIH entre 2010 y 2016, en el mismo período América Latina no mostró cambios en las tasas de nuevas infecciones, mientras que Europa oriental y Asia central experimentaron un aumento del 60 % (17).

En México, el tratamiento antirretroviral es de acceso universal y gratuito desde 2003 (19). El número de personas en tratamiento antirretroviral en el país se incrementó 13 %, de 2016- 2017 (20). Hasta el mes de noviembre de 2019 se reportaron 202,295 casos de enfermedad por VIH/SIDA y una mortalidad por complicaciones es de 3.8/100,000 habitantes, lo que representa aproximadamente 4720 muertes (21).

El VIH está presente en la sangre y los fluidos corporales de una persona infectada, por lo que puede transmitirse a través del contacto sexual, parenteral, perinatal o a través de la lactancia (17). El virus se puede aislar de la mayoría de las personas que dan positivo por la presencia de estos anticuerpos. Se debe asumir que cualquier persona que tenga anticuerpos contra el virus está infectada y probablemente sea capaz de transmitir el virus (22).

La infección por VIH se asocia con una variedad de alteraciones en la función metabólica, más notablemente hiperlipidemia, lipodistrofia por redistribución de grasa corporal versus lipoatrofia, acidosis láctica, resistencia a la insulina e hiperglicemia. Al menos el 90 % de los pacientes infectados por el VIH tienen al menos una manifestación oral en algún momento durante el curso de su enfermedad, como candidiasis, úlceras, gingivitis y periodontitis necrosante (24).

Los tratamientos antivirales actuales pueden reducir la morbilidad asociada al VIH, prolongar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH (26). Se requiere una terapia antirretroviral combinada (cART) que contenga preferiblemente tres fármacos activos de dos o más clases para una supresión virológica duradera. Desde la aprobación de la zidovudina (AZT) en 1987, se han aprobado más de 25 agentes antirretrovirales en seis clases mecánicas para tratar la infección por VIH (27).

Aproximadamente 30 medicamentos diferentes dirigidos a cuatro pasos diferentes en el ciclo de replicación del VIH-1 están aprobados actualmente para su administración a personas que son VIH positivos en los Estados Unidos. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) se dirigen al paso de transcripción inversa que convierte el ARN genómico viral en ADN lineal bicatenario, mientras que los inhibidores de proteasa inhiben la actividad de la proteasa, que es fundamental para la maduración del virus (28).

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) prescribe habitualmente un NRTI, un NNRTI y un inhibidor de la proteasa en una sola pastilla o en varias combinaciones de pastillas. Este enfoque combinatorio del tratamiento farmacológico suprime significativamente la probabilidad de selección y la consecuencia resultante de cepas de VIH-1 resistentes que surgen rápidamente durante la monoterapia (12).

Recientemente, la aprobación de la formulación inyectable de acción prolongada cabotegravir fue declinada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos no por los ensayos clínicos sino por los controles de fabricación (29). Otras tecnologías de administración de fármacos de liberación sostenida pueden aumentar aún más la conveniencia de la terapia antirretroviral, pero es probable que requieran fármacos más potentes debido a la capacidad limitada de los parches, implantes y otras tecnologías de administración de fármacos actualmente disponibles (27).

En la actualidad, el inicio de tratamiento antirretroviral está indicado en todos los individuos con enfermedad por VIH al momento del diagnóstico, a excepción de algunas situaciones clínicas donde su inicio puede ser retrasado a criterio del médico especialista (30).

El tratamiento antirretroviral combinado tiene como objetivo suprimir la replicación viral y permitir la reconstitución del sistema inmune. La respuesta virológica óptima se define por la carga viral por debajo del nivel de cuantificación (20,40 o 50 copias/mL) de manera persistente e ininterrumpida. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) recomendado debe incluir al menos 3 fármacos que hayan demostrado eficacia clínica y mejor perfil de seguridad (31).

Los ITRNN (efavirenz) se asocian a reacciones adversas de intensidad moderada en 5% de pacientes (rash, mareo, náusea, cefalea, fatiga, insomnio y vómito) o severa en 2% (síntomas psiquiátricos, neurológicos y hepatotoxicidad) (32).

Por otro lado, las reacciones adversas por inhibidores de integrasa más comunes son de intensidad moderada a severa y con una incidencia del 2% (insomnio, fatiga y cefalea).

Debido a su alta barrera genética y mejor perfil de seguridad algunos inhibidores de integrasa son considerados los fármacos de primera línea para el tratamiento de enfermedad por VIH (33).

En noviembre de 2018 se publicó a nivel nacional la guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH que recomienda como tratamientos preferentes los esquemas de 2 NRTI e inhibidor de integrasa (nivel de evidencia y grado de recomendación IA) o 2 NRTI e NNRTI (IB) (34).

3.1.2. Síndrome de QT largo

El ECG es considerado uno de los estudios de mayor valor en los pacientes con enfermedad cardíaca por su bajo costo y amplia disponibilidad. Se define como el registro de la actividad eléctrica del corazón proyectada en varios sitios de la superficie corporal en función del tiempo, representado de forma gráfica por trazo continuo de los fenómenos de despolarización-repolarización miocárdica (onda p, complejo QRS y onda T) (35).

El síndrome de QT largo se representa una familia heterogénea de trastornos electrofisiológicos caracterizados por la prolongación de QT y anomalías en la onda T asociado con síncope, sin embargo, la muerte súbita cardíaca puede ocurrir debido a TdP (36).

El intervalo QT es medido desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T; sin embargo, debe ser corregido de acuerdo con la frecuencia cardíaca (QTc) para ser comparado con los parámetros de normalidad establecidos. Siempre debe incluirse su interpretación en el ECG debido a que se ha asociado a arritmias malignas o muerte súbita (37).

El síndrome de QT largo representa una enfermedad potencialmente letal con una mortalidad de 21 % en pacientes sintomáticos sin tratamiento y 1 año de seguimiento desde el primer evento de síncope (38).

El síndrome de QT largo es diagnosticado mediante los hallazgos electrocardiográficos característicos: QTc que excede 0.45 s en hombres y 0.47 s en mujeres. Se recomienda para el cálculo de QTc la fórmula de Bazett: QT/\sqrt{RR} . (36).

Las causas de síndrome de QT largo adquirido incluyen (39):

- Fármacos antiarrítmicos (quinidina, procainamida, sotalol, dofetilida y amiodarona).
- Psicotrópicos (haloperidol y metadona).
- Antimicrobianos (macrólidos, quinolonas, azoles, inhibidores de proteasa e NNRTI).
- Otros fármacos (cisaprida y trióxido de arsénico).
- Desequilibrio electrolítico (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia).

Se ha observado que el número de casos de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedad por el VIH en comparación a la población general (40).

3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

3.2.1. Asociación entre la administración de fármacos antirretrovirales y el síndrome de QT largo

Chinello *et al.* encontraron en un estudio en 650 pacientes con enfermedad por VIH y evidenciaron que la prevalencia de QTc mayor a 0.45 segundos fue de 9.8 % de pacientes (64) (41). Por otro lado, Solisman *et al.* realizaron un estudio de 4,518 personas con VIH para determinar la prevalencia de anomalías en estudio de ECG en y describieron una prevalencia de 1.1 % de sujetos con intervalo QT prolongado (49) y, además sugirieron su asociación a aumento de eventos cardiovasculares mayores (42).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome de QT largo son: el tratamiento con efavirenz, nelfinavir, metadona, cotrimoxazol y alcohol (41). Además, se ha encontrado que la dislipidemia y disfunción diastólica son factores independientes asociados a la prolongación de intervalo QTc en pacientes con VIH (43).

Existen múltiples reportes de síndrome de QT largo y tratamiento antirretroviral con inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (efavirenz y nelfinavir) e inhibidores de proteasa (atazanavir/ritonavir); sin embargo, no existen estudios aleatorizados concluyentes de que exista una relación causal independiente (44).

En un estudio retrospectivo realizado en población mexicana con VIH/SIDA no se encontró relación entre la prolongación de QTc y el tratamiento antirretroviral con efavirenz o inhibidores de proteasa, aunque se encontró acortamiento de QT con raltegravir (45).

En un ensayo clínico aleatorizado en sujetos sanos la administración de dolutegravir a dosis supraterapéuticas no demostró tener efecto en la repolarización cardíaca (46). Además, el tratamiento de cabotegravir tampoco produce cambios significativos en el intervalo QT de acuerdo con el reporte de un estudio en personas sanas. Esto sugiere un mejor perfil de seguridad cardiovascular de los inhibidores de integrasa en comparación a otros tipos de fármacos antirretrovirales (47).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las opciones de tratamiento para la infección por VIH se han expandido considerablemente en los últimos años y, en la actualidad, incluyen regímenes combinados que prolongan significativamente la supervivencia de las personas afectadas por el VIH. Dichos regímenes, también denominados terapia antirretroviral de alta o gran actividad, por lo general, consisten en ≥ 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI) combinados con ≥ 1 inhibidor de la proteasa del VIH o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI). Esta compleja terapia aumenta ampliamente el potencial de interacciones medicamentosas y el riesgo de efectos adversos graves. Debido a la polifarmacia y las anomalías electrolíticas asociadas con la enfermedad, la población con VIH puede ser particularmente propensa a desarrollar el síndrome de QT largo, con la aparición de un tipo característico de taquicardia ventricular polimórfica conocida como *torsades de pointes*, que predispone a la fibrilación ventricular y la muerte súbita. A pesar de que el síndrome de QT largo adquirido se ha reportado previamente en pacientes con VIH a quienes se les prescriben distintos tipos de fármacos antirretrovirales, a la fecha, su asociación no ha sido analizada de forma sistemática en los pacientes atendidos en el Hospital Regional ISSSTE de Puebla.

4.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación del tipo de tratamiento antirretroviral con el síndrome de QT largo en pacientes con VIH?

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Asociar el tipo de tratamiento antirretroviral con el síndrome de QT largo en pacientes con enfermedad por el VIH en el Hospital Regional ISSSTE de Puebla.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 5.2.1. Determinar la prevalencia de prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben inhibidores de transcriptasa inversa análogos nucleósidos e inhibidor de integrasa.
- 5.2.2. Determinar la prevalencia de prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben inhibidores de transcriptasa inversa análogos nucleósidos e inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido.
- 5.2.3. Asociar la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben inhibidores de transcriptasa inversa análogos nucleósidos/inhibidores de integrasa e inhibidores de transcriptasa inversa análogos nucleósidos/inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte

6.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Por el objetivo general: comparativo de asociación.

Por la maniobra del investigador: observacional.

Por el número de mediciones de las variables: longitudinal.

Por la recolección de la información: ambiespectivo .

Por la fuente de la información: prolectivo.

Por la conformación de los grupos: homodémico.

Por el número de unidades participantes: unicéntrico.

6.3. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

El presente estudio fue llevado a cabo por el servicio de medicina interna, en colaboración de los servicios de infectología y cardiología del Hospital Regional del ISSSTE Puebla, ubicado sobre la avenida 14 Sur número 4336, Colonia Jardines de San Manuel, código postal 72570, H. Puebla de Zaragoza, Puebla.

6.4. ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se revisaron todos los casos pertenecientes al Hospital Regional ISSSTE Puebla, con diagnóstico de VIH que se encontraron en tratamiento con Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz o Tenofovir/Emtricitabina/dolutegravir. Los datos de obtuvieron a través de una cohorte desde marzo 2019 la cual, que se ha seguido hasta el momento

Se realizó una investigación de los antecedentes de relevancia para el proyecto, definidas en los criterios de selección.

Se integraron 2 grupos de tratamiento antirretroviral: el grupo de casos en tratamiento con tenofovir/emtricitabina/efavirenz (Atripla®) y el grupo control en tratamiento con tenofovir/emtricitabina (Truvada®) + dolutegravir (Tivicay®).

Se evaluó el ECG de superficie de 12 derivaciones realizado al inicio del tratamiento antirretroviral, a los 6 meses y 12 meses desde el inicio de tratamiento.

Se integró una base de datos específica para el protocolo bajo el principio de confidencialidad donde fueron registrados los datos obtenidos de los participantes.

6.5. MARCO MUESTRAL

6.5.1. Población fuente

Pacientes derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE, Puebla, pertenecientes a la consulta externa de infectología con diagnóstico de VIH, en tratamiento antirretroviral.

6.5.2. Población elegible

Pacientes derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla, ambos sexos, mayores de 18 años, con infección del VIH, en tratamiento antirretroviral con Atripla® o Truvada® + Trivicay®, sin cardiopatía estructural o funcional asociada.

6.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.6.1. Criterios de inclusión

- 6.6.1.1. Pacientes derechohabientes del ISSSTE.
- 6.6.1.2. Mayores de 18 años.
- 6.6.1.3. Ambos sexos.
- 6.6.1.4. Pacientes con diagnóstico de enfermedad por VIH (prueba de *Western blot* positiva).
- 6.6.1.5. Evaluación electrocardiográfica inicial normal.
- 6.6.1.6. En tratamiento antirretroviral en consulta externa de infectología con tenofovir/emtricitabina/dolutegravir o tenofovir/emtricitabina/efavirenz.
- 6.6.1.7. Firma de consentimiento informado.

6.6.2. Criterios de exclusión

- 6.6.2.1. Pacientes embarazadas, en puerperio o lactancia.
- 6.6.2.2. Pacientes hospitalizados.

- 6.6.2.3. Presencia de cardiopatía estructural
- 6.6.2.4. Presencia de arritmia cardiaca u otras alteraciones electrocardiográficas al inicio del estudio.
- 6.6.2.5. Tratamiento farmacológico asociado prolongación de QTc (antiarrítmicos, psicotrópicos, antibióticos, etc.).
- 6.6.2.6. Presencia de dispositivos cardiacos (marcapaso, desfibrilador o resincronizador).
- 6.6.2.7. Presencia de toxicomanías.

6.6.3. Criterios de eliminación

- 6.6.3.1. Abandono de tratamiento o pérdida durante el estudio.

6.7. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Probabilístico aleatorizado simple.

6.8. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se planeó un estudio de cohorte. Los datos anteriores indicaron que la probabilidad de exposición entre los controles fue de 1%. Si la probabilidad real de exposición entre los casos fue de 9.8%, se tuvieron que estudiar 77 pacientes por grupo para poder rechazar la hipótesis nula, ya que las tasas de exposición para casos y controles fueron iguales a la potencia de 0,8. La probabilidad de error de tipo I asociada con esta prueba de esta hipótesis nula es de 0.05, por lo cual se usó χ^2 .

6.9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación metodológica	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los seres humanos	Características fenotípicas de hombre o mujer	Independiente	Categorica Nominal dicotómica	Hombre = 0 Mujer = 1	Cuestionario
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Número de años de vida a	Independiente		Edad en años	Cuestionario

		partir del nacimiento		Cuantitativa continua		
Obesidad	acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	Índice de masa igual o mayor a 30 kg/m ²	Independiente	Categoría Nominal dicotómica	No = 0 Si = 1	Cálculo de IMC
Alcoholismo	Consumo crónico y continuado o al consumo periódico de alcohol que se caracteriza por un deterioro del control sobre la bebida, episodios frecuentes de intoxicación y obsesión por el alcohol y su consumo a pesar de sus consecuencias adversas	Ingesta crónica y continua de bebidas alcohólicas	Independiente	Categoría Nominal dicotómica	No = 0 Si = 1	Cuestionario
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Consumo crónico y continuo de tabaco	Independiente	Categoría Nominal dicotómica	No = 0 Si = 1	Cuestionario
Tratamiento antirretroviral	Combinación de fármacos capaces de suprimir la replicación de VIH	Esquema de tratamiento con 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos nucleósidos e inhibidor de integrasa o análogo no nucleósido	Independiente	Categoría Nominal dicotómica	Tenofovir / emtricitabina + dolutegravir = 0 Tenofovir / emtricitabina / efavirenz = 1	Cuestionario
Intervalo QTc	Segmento del electrocardiograma que representa la despolarización y	Distancia en segundos medido desde el inicio de	Dependiente	Categoría Nominal dicotómica	Normal = 0 Prolongado = 1	Electrocardiograma

	repolarización de ambos ventrículos	QRS al final de la onda T				
--	--	------------------------------	--	--	--	--

6.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados utilizando los *softwares* Windows® Excel® 2016 y GraphPad® Prism®, versión 6, para Windows®. Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de los grupos de estudio y las características sociodemográficas recabadas. Se empleó el porcentaje como medida de proporción para las variables categóricas (cualitativas) y la media como la medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión en las variables cuantitativas con distribución normal y la mediana y el rango intercuartílico (RIC) para aquellas con distribución no normal. Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se realizó una prueba Kolmogorov-Smirnov en los grupos con más de 50 observaciones y una prueba de Shapiro-Wilk en aquellos con menos de 50.

Para comparar la media de las variables cuantitativas entre grupos independientes, se utilizó la prueba de t de Student como prueba paramétrica y la U de Mann Whitney como prueba no paramétrica. Para el análisis bivariado, las variables categóricas fueron comparadas con la prueba exacta de Fisher. Se obtuvieron los valores de *riesgo relativo* (RR) y el intervalo de confianza (IC) del 95 % a través de tablas de contingencia. Todos los valores de p informados de estos análisis fueron de dos colas con un nivel de significación de menor de 0.05.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se apegó en todo momento a los estatutos establecidos por el código de Núremberg, en la autorización del participante mediante un consentimiento informado, en la declaración de Helsinki que establece la protección a personas vulnerables y en los tres principios básicos de la bioética: autonomía, respeto y beneficencia.

Se apegó a lo establecido en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, sus artículos:

ARTÍCULO 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTÍCULO 18. El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

ARTÍCULO 20. Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna

NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Donde se ha establecido que el sujeto en investigación tiene derecho de retirar su pleno consentimiento de continuar en el grupo de estudio en el momento solicitado. Cuando esto suceda, se debe seguir con el cuidado de la salud del sujeto para tener la certeza de que no se produjo daño alguno relacionado con la intervención de la investigación.

La base de datos que concentró la información personal de los pacientes, así como su información de contacto, existió en una única copia resguardada por el investigador principal y fue manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún producto de la investigación expuso la identidad de los individuos partícipes y estos solo fueron utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de

Sujetos Obligados. Las potenciales participantes se seleccionaron con equidad y justicia, donde no existió ningún tipo de discriminación, ya sea por condiciones físicas, sociales, políticas, religiosas, género, preferencias sexuales, etc. Asimismo, los investigadores declaran no poseer conflictos de intereses con los resultados del estudio.

El protocolo fue evaluado y aceptado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional ISSSTE, Puebla, con número de registro a nivel nacional: **072.2019.**

8. RESULTADOS

Entre marzo de 2019 y marzo de 2020 se incluyeron a 154 pacientes: 77 en el grupo de pacientes tratados con Atripla® y 77 en el grupo tratado con Truvada® + Trivicay®; la media de edad de la muestra fue de 41.44 ± 12.6 años y una prueba t para grupos independientes mostró que no existió diferencia significativa en la edad entre ambos grupos (tabla 1). Ambos grupos estuvieron conformados por hombres predominantemente, aunque en menor proporción en el grupo de casos (tabla 1). No obstante, una comparación a través de una prueba χ^2 de Pearson mostró que no hubo diferencia entre hombres y mujeres entre el grupo de casos y controles (tabla 1).

Tabla 1. Variables sociodemográficas en el grupo de casos y controles, así como las comparaciones entre ambos.

Característica	Grupo control (Truvada® + Trivicay®)	Grupo de casos (Atripla®)	Valor de p
Edad (media; \pm)	40.2 ± 12.3	42.6 ± 12.8	0.252
Sexo (frecuencia y porcentaje)			
Hombres	71 (92.2 %)	66 (85.7 %)	0.199
Mujeres	6 (7.8 %)	11 (14.3 %)	

Entre los antecedentes de los pacientes, se investigó la presencia de obesidad, diabetes, hipertensión arterial sistémica, consumo de alcohol y tabaco. En el grupo control, se observó que más de la mitad de los pacientes no presentaron obesidad al momento del estudio, la mayoría contaron con un diagnóstico previo de diabetes mellitus o tenían hipertensión arterial sistémica (tabla 2); en cuanto al uso de alcohol y tabaco, también se observó que más de la mitad refirió no consumir ninguno. En el grupo de casos, los hallazgos fueron similares: más de la mitad de los pacientes no tuvieron obesidad, diabetes o hipertensión arterial y, sobre el uso de sustancias, menos de la mitad consumían alcohol; no obstante, más de la mitad fumaban tabaco (tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes encontrados en los pacientes del grupo de casos y el grupo control.

Antecedente	(Truvada® + Trivicay®)	(Atripla®)	Valor de p
Obesidad			
Sí	20 (26 %)	25 (32.5 %)	0.479
No	57 (74 %)	52 (67.5 %)	
Diabetes mellitus			
Sí	12 (15.6 %)	14 (18.2 %)	0.830
No	65 (84.4 %)	63 (81.8 %)	
Hipertensión arterial			
Sí	18 (23.4 %)	19 (24.7 %)	>0.999
No	59 (76.6 %)	58 (75.3 %)	
Consumo de alcohol			
Sí	25 (32.5 %)	33 (42.9 %)	0.244
No	52 (67.5 %)	58 (75.3 %)	
Consumo de tabaco			
Sí	27 (35.1 %)	22 (28.6 %)	0.489
No	50 (64.9 %)	55 (71.4 %)	

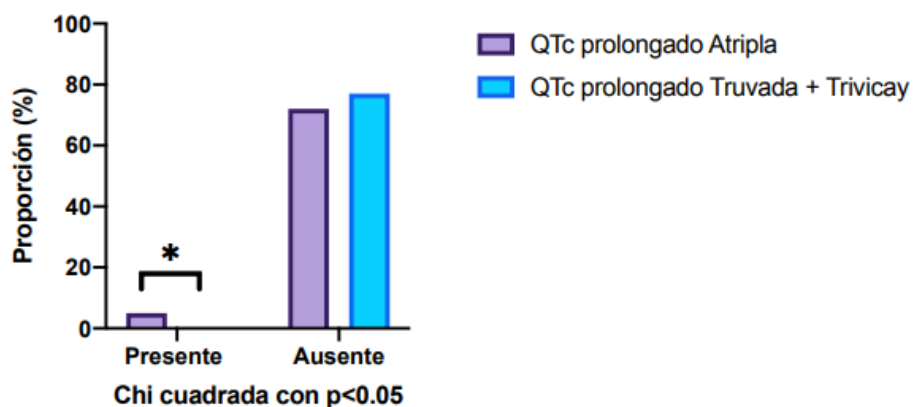
Se muestran frecuencias y porcentajes de cada variable por grupo. ^aprueba exacta de Fisher.

Se midió la longitud del intervalo QT basal; se observó una mediana de 380.0 milisegundos en el grupo control (IC del 95 % 366.41 – 381.62); en el grupo de pacientes tratados con Atripla y una mediana de 380.0 milisegundos (IC del 95 % 377.44 – 388.49) en el grupo de en tratamiento con truvada + trivicay. Posterior al inicio el tratamiento, se realizó un ECG de control, y se volvió a medir la longitud del intervalo QT, esta vez los pacientes se clasificaron como intervalo prolongado o sin cambios. En la segunda medición, dentro del grupo con Atripla®, se observaron a 5 (6.5 %) pacientes con un intervalo QT prolongado, mientras que 72 (93.5 %) no tuvieron

cambios; asimismo, en el grupo de pacientes con Truvada® + Trivicay®, ningún paciente tuvo cambios electrocardiográficos. Se realizó una prueba de asociación, mediante la prueba χ^2 de Pearson, la cual mostró que hubo una diferencia estadísticamente significativa de los cambios en el intervalo QT (figura 1).

Figura 1. Cambios observados en el intervalo QT de control en el grupo de pacientes en tratamiento con Atripla® y Truvada® + Trivicay®. Se muestran porcentajes por cada grupo.

Asociación de QTc prolongado con dos tipos de tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH-SIDA, Hospital Regional, ISSSTE, Puebla.



Se analizaron 77 pacientes de cada grupo de tratamiento, se midió el QTc basal al inicio del tratamiento y nuevamente al año.

Para el grupo en tratamiento con Atripla®, el único en donde se hallaron cambios, se realizaron comparaciones de frecuencias para conocer si alguno de los antecedentes de los pacientes influyó en el alargamiento del intervalo QTc además del tratamiento antirretroviral; no obstante, estos no mostraron diferencias significativas entre los pacientes del grupo control que tuvieron cambios en el intervalo QT y aquellos que no los tuvieron. Otra estimación que se hizo fue la del riesgo, el *RR*, donde se encontró que los pacientes con hipertensión arterial y quienes fumaban fueron más propensos de presentar cambios en el intervalo QTc de manera estadísticamente significativa (tabla 3).

Tabla 3. Cálculo del riesgo para cambios en el intervalo QT en el grupo de Atripla® de acuerdo con los antecedentes.

Variable	N= 77 Frecuencia (%)	RR (IC _{95%})	P
Hombre	4 (5.2)	0.3 (0.03-3.2)	0.4
Mujer	1 (1.2)	0.3 (0.03-3.2)	0.4
Diabetes	0 (0)	1 (1-1.1)	0.6
Hipertensión arterial sistémica	2 (2.5)	2.3 (0.4-15.2)	0.047*
Alcoholismo	1 (1.2)	0.5 (0.5-4.7)	0.6
Tabaquismo	3 (3.8)	3 (0.5 -19)	0.04*

RR, *Riesgo relativo*. Se muestran frecuencias de los pacientes de acuerdo con sus resultados en el electrocardiograma de control y sus antecedentes. *, significancia estadística.

9. DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la asociación entre la presencia un intervalo QTc prolongado en pacientes bajo diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral, siendo estos: tenofovir/emtricitabina/efavirenz (Atripla®) y tenofovir/emtricitabina (Truvada®) + dolutegravir (Tivicay®). En nuestro estudio, las pruebas estadísticas mostraron que la edad y el sexo de los pacientes de cada grupo no fueron diferentes (tabla 1).

Asimismo, sobre los antecedentes clínicos de los pacientes, también se observaron similitudes en las distribuciones entre los grupos: ambos grupos tuvieron una mayoría de pacientes sin obesidad; no obstante, siendo proporcionalmente más bajos para lo esperado en una población mexicana sin VIH (48). Pese a esto, aunque la prevalencia de obesidad en pacientes con VIH se ha incrementado en los últimos años, los

porcentajes aún se encuentran por debajo del 50 %, lo cual es consistente con lo encontrado en el presente estudio (49).

También se observó un bajo porcentaje de pacientes diabetes mellitus, un resultado similar a lo esperado en mexicanos de acuerdo con lo reportado por Salas-Zapata y colaboradores (50); no obstante, estos resultados fueron inferiores a lo encontrado en otros estudios: por ejemplo, Lawson y colaboradores encontraron, en 2017, que más pacientes con VIH tuvieron diabetes cuando los compararon con pacientes sin infección por VIH (51).

En cuanto a la hipertensión arterial sistémica, cerca del 20 % de pacientes en cada grupo tuvieron este diagnóstico; una prevalencia similar fue reportada por Campos-Nonato en 2018 (52).

En cuanto al consumo de sustancias como el alcohol y el tabaco, más de un cuarto de los participantes consumían alcohol y aproximadamente un cuarto de los pacientes manifestaron fumar tabaco; estas proporciones fueron más bajas que las encontradas en otras poblaciones con VIH; Machado y colaboradores, en 2017, reportaron 79.4 % y 55.3 % de uso de alcohol y tabaco, respectivamente, en pacientes con VIH en Rio de Janeiro, Brasil (53).

La medición del intervalo QT basal arrojó una mediana dentro de los valores normales (54). En la evaluación posterior, el grupo tratados con Atripla®, tuvo pacientes con alargamiento del intervalo QT; en contraste con el grupo bajo tratamiento con Truvada® + Tivicay®, no se encontraron pacientes con QT prolongado; esta diferencia entre los grupos, aunque mínima, se encontró estadísticamente significativa (figura 1). Es posible que el efavirenz (Sustiva®), un inhibidor oral, no nucleósido de la transcriptasa inversa, sea el fármaco asociado con el alargamiento en el intervalo QT en nuestro estudio, debido a que el resultado encontrado en el grupo control es consistente con lo encontrado previamente por Abdelhady y colaboradores en 2016, en donde el efavirenz indujo un alargamiento del intervalo QT; no obstante, este alargamiento se asoció con pacientes portadores del gen CYP2B6 (55).

En cuanto a los resultados que se observaron en el grupo en tratamiento con Truvada® + Tivicay®, en un estudio previo que empleó tres dosis de 250 mg de dolutegravir y evaluó el efecto sobre el intervalo QT, los investigadores observaron que

los cambios en el QT eran menores a 10 milisegundos (46); dichos resultados son similares con lo encontrado con los pacientes del presente estudio (figura 1).

En el grupo de Atripla® se analizaron los antecedentes de los pacientes para conocer aquellos que representaban un riesgo mayor, el tabaquismo y la hipertensión fueron los dos antecedentes que más riesgo representaban para presentar un alargamiento del intervalo QT en presencia de tratamiento con efavirenz (tabla 3); es importante tomar en cuenta que la hipertensión arterial puede representar un factor de riesgo por sí solo (56).

Respecto de este hallazgo, Gili y colaboradores no encontraron una diferencia en cuanto a la hipertensión para el alargamiento del intervalo QT en pacientes con VIH; no obstante, aunque en el presente estudio tampoco se encontró una diferencia significativa para ninguno de los antecedentes, los resultados arrojaron un RR importante, sin embargo Gili y colaboradores no reportaron el riesgo de los antecedentes de sus pacientes (57).

10. CONCLUSIONES

A lo largo de las evaluaciones efectuadas, no se evidenció la prevalencia de prolongación de QTc en el grupo que recibió tenofovir/emtricitabina (Truvada®) + dolutegravir (Tivicay®),

La TARGA con tenofovir/emtricitabina/efavirenz (Atripla®) se asoció significativamente con una mayor proporción de pacientes con intervalo QTc prolongado en pacientes adultos con VIH y en ausencia de cardiopatías. Asimismo, este riesgo fue significativamente mayor en presencia de hipertensión arterial sistémica y tabaquismo.

Conclusión general

Con los resultados obtenidos, se evidencia que en los pacientes con infección por VIH, el tratamiento con Atripla® puede inducir un alargamiento del intervalo QTc en el corto plazo, en especial en aquellos con individuos con hipertensión arterial sistémica o fumadores, en comparación con aquellos en tratamiento con Truvada® + Tivicay®, en los cuales no se documentó dicha complicación.

No obstante, se necesitan más estudios para aclarar el papel de las asociaciones de fármacos antirretrovirales en el desarrollo de la prolongación del intervalo QTc.

LIMITACIONES

A pesar de las limitaciones del estudio, como la alta variabilidad circadiana del intervalo QT, la aleatorización y cegamiento de los pacientes o la falta del análisis de otras potenciales variables de confusión, como la coinfección con el virus de la hepatitis C y otros microorganismos, las concentraciones de los electrolitos séricos, la duración y el apego a la TARGA, el estado inmunitario o la carga viral del VIH, los médicos debemos estar alertas del potencial de toxicidad proarrítmica adyuvante al prescribir asociaciones de fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc.

PERSPECTIVAS

Por lo anterior, se debe recomendar durante evaluación inicial del paciente con diagnóstico reciente, la suspensión de tabaquismo y adecuado control de cifras tensionales, en caso de que se asocie hipertensión arterial sistémica, como comorbilidad. Hasta el momento no se ha documentado asociación de uso de antihipertensivos, con prolongación del intervalo QTc en pacientes portadores de VIH, sin embargo, se considera que debe de tomarse en cuenta, el ajuste de los mismos, de acuerdo a los hallazgos asociados en la revisión integral del paciente. Esta evaluación inicial debería incluir, electrocardiograma basal de control, perfil metabólico completo, ecocardiograma con el fin de descartar patologías estructurales.

Un seguimiento con adecuado del paciente con TARGA debe incluir ECG que incluya una evaluación del intervalo QTc de manera semestral, de acuerdo a recomendaciones de guías de práctica clínica, en particular cuando el TARGA está asociado con medicamentos que tienen un potencial de prolongación del QTc y existan uno o más factores predisponentes.

11. REFERENCIAS

1. CENSIDA, Secretaria de Salud. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH / SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al 2do . Trimestre de 2019. Secr Salud. 2019;23.
2. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 30 Years of AIDS. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(6):1044–8.
3. Bravo-García E, Magis-Rodríguez C, Palacios-Martínez M, Guarneros-Soto N, Uribe-Zúñiga P, Infectol P. HIV mortality in sanitary districts of Mexico from 1990 to 2015. *Salud Publica Mex.* 2019;61(5):563–71.
4. Anderegg N, Johnson LF, Zaniwski E, Althoff KN, Balestre E, Law M, et al. All-cause mortality in HIV-positive adults starting combination antiretroviral therapy: Correcting for loss to follow-up. *Aids.* 2017;31:S31–40.
5. Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy.* 2016;43(3):203–22.
6. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1–Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3084–98.
7. Postema P, Wilde A. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev.* el 31 de mayo de 2014;10(3):287–94.
8. Schwartz PJ, Woosley RL, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639–50.
9. Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. Torsade de pointes: The clinical considerations. *Int J Cardiol.* 2004;96(1):1–6.
10. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):16–23.
11. Ogunmodede J, Kolo P, Katibi I, Omotoso A. The Use of First Line Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) is Not Associated with Qtc Prolongation in HIV Patients. *Ethiop J Health Sci.* 2017;27(6):613–20.
12. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV - 1 : mechanistic and therapeutic insights. *Nat Publ Gr.* 2012;10(April):279–90.

13. Benjamin J, Ganser-Pornillos BK, Tivol WF, Sundquist WI, Jensen GJ. Three-dimensional Structure of HIV-1 Virus-like Particles by Electron Cryotomography. *J Mol Biol.* febrero de 2005;346(2):577–88.
14. Goodsell DS, Jewett A, Olson AJ, Forli S. Integrative modeling of the HIV-1 ribonucleoprotein complex. *PLoS Comput Biol.* 2019;15(6):1–20.
15. Sakuragi J. Morphogenesis of the infectious HIV-1 virion. 2011;2(December):1–5.
16. Turner BG, Summers MF. *Structural Biology of HIV.* 1999;
17. Melhuish A. Natural history of HIV and AIDS Key points. *Medicine (Baltimore).* 2018;46(6):356–61.
18. Health G. *The Global HIV / AIDS Epidemic.* 2019;
19. Strathee SA. Mexico's Evolving HIV Epidemic. *JAMA.* el 6 de agosto de 2008;300(5):571.
20. Nacional SC. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el Informe nacional del monitoreo de compromisos y objetivos ampliados para poner fin al sida (Informe GAM) México , 2018. 2018;
21. Epidemiología DG de. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México: registro nacional de casos de SIDA, actualización al 26 de noviembre de 2018. p. 1–23.
22. Aids C, Health P, Care H, Strategy N, Academy N, Isbn S, et al. Copyright © National Academy of Sciences. All rights reserved. Unless otherwise indicated, all materials in this PDF File are copyrighted by the National Academy of Sciences. Distribution, posting, or copying is strictly prohibited without written permiss. 1986.
23. Moylett EH, Shearer WT. HIV : Clinical manifestations. :3–16.
24. Pakfetrat A, Falaki F, Delavarian Z, Dalirsani Z, Sanatkhani M, Marani MZ. Oral manifestations of human immunodeficiency virus-infected patients. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015;27(78):43–54.
25. Prevention C for disease control and. HIV infection: detection, counseling and referral. 2015;
26. Shin SS, Modongo C, Boyd R, Caiphus C, Kuate L, Kgwaadira B, et al. High

- Treatment Success Rates among HIV-Infected Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients after Expansion of Antiretroviral Therapy in Botswana, 2006-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(1):65–71.
27. Cihlar T, Fordyce M. ScienceDirect Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Opin Virol.* 2016;18:50–6.
 28. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* abril de 2012;2(4):a007161.
 29. Martínez F. La FDA declina la aprobación de la formulación inyectable de cabotegravir. 2020. p. 3–4.
 30. Günthard H, Saag M, Benson C, Del rio C, Eron J, Gallant J, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA.* 2016;316(2):191–210.
 31. Adolescents. P on AG for A and. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.
 32. NIH, Info A. Efavirenz. United States Department of Health and Human Services. 2018.
 33. NIH, Info A. Dolutegravir. United States Department of Health and Human Services. 2018.
 34. SIDA CN para la prevención y control del V y. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. En Ciudad de México;
 35. Klabunde RE. Cardiac electrophysiology: Normal and ischemic ionic currents and the ECG. *Adv Physiol Educ.* 2017;41(1):29–37.
 36. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol.* 2019;44(3):92–106.
 37. Postema P, Wilde A. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10:287–94.
 38. Schwartz P, Crotti L, Insolia R. Long QT Syndrome: From Genetics to Management Peter. *Cir Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):868–87.
 39. Berul CI. Acquired long QT syndrome: Definitions, causes, and pathophysiology. Up to date. 2020.

40. Ogunmola O, Oladosu Y, Olamoyegun M. QTc interval prolongation in HIV-negative versus HIV-positive subjects with or without antiretroviral drugs. *Ann arican Med.* 2015;14(4):169–76.
41. Chinello P, Lisena FP, Angeletti C, Boumis E, Papetti F, Petrosillo N. Role of antiretroviral treatment in prolonging QTc interval in HIV-positive patients. *J Infect.* 2007;54(6):597–602.
42. Soliman E, Prineas R, Roediger M, Duprez D, Boccara F, Boesecke C, et al. Prevalence and Prognostic Significance of ECG Abnormalities in HIV-infected Patients: Results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study. *J electrocardiol.* 2011;44(6):779–85.
43. Moreno T, Pérez I, Isasti G, Cabrera F, Santos J, Palacios R. Prevalence and factors associated with a prolonged QTc interval in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(9):1195–8.
44. Hunt K, Hughes CA, Hills-Nieminen C. Prolongement de l'Intervalle QT Avec les Inhibiteurs de Protéase. *Ann Pharmacother.* 2011;45(12):1544–50.
45. Hernández-Pilotzi G, Huerta-Vargas D, Cerda-Téllez F, Gabriela Martínez-Nava A lica, Lozada-Pérez CA. Differences in electrocardiographic changes in HIV patients with and without treatment with protease inhibitors vs NNRTI. *Med Interna Mex.* 2018;34(2):204–13.
46. Chen S, Min SS, Peppercorn A, Borland J, Lou Y, Song I, et al. Effect of a single suprathreshold dose of dolutegravir on cardiac repolarization. *Pharmacotherapy.* 2012;32(4):333–9.
47. Lou Y, Buchanan AM, Chen S, Ford SL, Gould E, Margolis D, et al. Effect of Cabotegravir on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5(6):509–16.
48. Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruán M del C, Rivera-Dommarco J, et al. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Publica Mex.* 2019;61(6, nov-dic):852.
49. Papagianni M, Tziomalos K. Obesity in patients with HIV infection: epidemiology, consequences and treatment options. *Expert Rev Endocrinol Metab.*

2016;11(5):395–402.

50. Salas-Zapata L, Palacio-Mejía LS, Aracena-Genao B, Hernández-Ávila JE, Nieto-López ES. Direct service costs of diabetes mellitus hospitalisations in the Mexican Institute of Social Security. *Gac Sanit.* 2018;32(3):209–15.
51. Lawson L, Muc M, Oladimeji O, Iweha C, Opoola B, Abdurhaman ST, et al. Tuberculosis and diabetes in Nigerian patients with and without HIV. *Int J Infect Dis.* 2017;61:121–5.
52. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Medina C, Barquera S. Hypertension in Mexican adults: Prevalence, diagnosis and type of treatment. *Ensanut MC 2016. Salud Publica Mex.* 2018;60(3):233–43.
53. Machado IK, Luz PM, Lake JE, Castro R, Velasque L, Clark JL, et al. Substance use among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: Agreement between medical records and the ASSIST questionnaire. *Drug Alcohol Depend.* 2017;178:115–8.
54. Lanza Tarricone G. Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas. *Gac Med Caracas.* 2008;116(3):224–34.
55. Abdelhady AM, Shugg T, Thong N, Lu JBL, Kreutz Y, Jaynes HA, et al. Efavirenz Inhibits the Human Ether-A-Go-Go Related Current (hERG) and Induces QT Interval Prolongation in CYP2B6*6*6 Allele Carriers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(10):1206–13.
56. Klimas J, Kruzliak P, Rabkin SW. Modulation of the QT interval duration in hypertension with antihypertensive treatment. *Hypertens Res.* 2015;38(7):447–54.
57. Gili S, Mancone M, Ballocca F, Grosso Marra W, Calcagno A, D’Ettorre G, et al. Prevalence and predictors of long corrected QT interval in HIV-positive patients: A multicenter study. *J Cardiovasc Med.* 2017;18(7):539–44.

12. ANEXOS

12.1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: *“Asociación del tipo de tratamiento antirretroviral con síndrome de QT largo en pacientes con enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana en el Hospital Regional ISSSTE de Puebla”*

Información de la Investigación:

Se ha observado que el número de casos de síndrome de QT largo en pacientes con enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana en comparación a la población general.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome de QT largo son el tratamiento con efavirenz, nelfinavir, metadona, cotrimoxazol y alcohol). Además, se ha encontrado que la dislipidemia y disfunción diastólica son factores independientes asociados a la prolongación de intervalo QTc en pacientes con VIH

Existen múltiples reportes de síndrome de QT largo y tratamiento antirretroviral con inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (efavirenz y nelfinavir) e inhibidores de proteasa (atazanavir/ritonavir), sin embargo, no existen estudios aleatorizados concluyentes de que exista una relación causal independiente

En un ensayo clínico aleatorizado en sujetos sanos la administración de dolutegravir a dosis supratrapeuticas no demostró tener efecto en la repolarización cardiaca, Además, el tratamiento de cabotegravir tampoco produce cambios significativos en el intervalo QT de acuerdo al reporte de un estudio en personas sanas. Esto sugiere un mejor perfil de seguridad cardiovascular de los inhibidores de integrasa en comparación a otros tipos de fármacos antirretrovirales.

El objetivo del estudio es determinar la asociación de prolongación del intervalo QTc identificado por electrocardiograma en pacientes bajo tratamiento antirretroviral

Se evaluarán resultados con valoración electrocardiograma de 12 derivaciones basal, realizado al inicio de posteriormente a los 6 meses y finalmente al año de seguimiento.

La selección de pacientes será de maneara aleatoria, de acuerdo al tratamiento inicial que haya recibido, posteriormente se asignara al grupo correspondiente: emtricitabina/tenofovir/

efavirenz o emtricitabina/tenofovir)/ dolutegravir por lo tanto usted, si acepta participar en el estudio, será evaluado cada 6 meses con toma de electrocardiograma

La participación en este estudio no conlleva ningún riesgo extra a los ya documentados en evidencias previas sobre los efectos secundarios esperados en el inicio de tratamiento antirretroviral en pacientes portadores de infección por virus de inmunodeficiencia humana.

El beneficio del estudio es para documentar las posibles ventajas de iniciar tratamiento antirretroviral con inhibidores de integrasa, como primera línea en sustitución a inhibidores de análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa; con el fin de reducir cambios electrocardiográficos a largo plazo.

El estudio tomara lugar en esta unidad hospitalaria (Hospital Regional ISSSTE Puebla) , en el periodo de marzo de 2019 a marzo 2020

La decisión de participar o no en este protocolo de investigación es completamente voluntaria, puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de expresar las razones de su decisión y sin perder los beneficios que usted posee como derechohabiente del ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado).

La información recabada en este estudio puede abarcar su nombre, edad, diagnóstico, peso y talla, toxicomanías, tratamientos y enfermedades asociadas.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, ni tampoco recibirá un pago a cambio de su participación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.

Todos sus datos están plenamente resguardados y puede consultar nuestro aviso de privacidad en el área de Investigación del Hospital Regional Puebla ISSSTE.

Investigador Responsable.

Nombre:

Tel. Cel.

e-mail:

Carta Consentimiento Informado

Yo _____ he sido invitado a participar en una investigación por la Dra. Itzel Martínez Pineda cuyo objetivo es evaluar la asociación del tipo de tratamiento antirretroviral con síndrome de QT largo en pacientes con enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana. Me han informado de los efectos secundarios documentados en el inicio de tratamiento antirretroviral. También me han informado que recibiré de forma gratuita el medicamento otorgado por parte de la institución

Mi médico me dio una explicación clara y leí la información sobre la investigación. Tuve la oportunidad de hacer preguntas y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo derecho a retirarme de la investigación, sin perder mis derechos como paciente de este hospital.

Nombre del participante: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Firma del participante: _____ Fecha: día/mes/año

Nombre del Testigo 1: _____ Parentesco: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Firma del Testigo 1: _____ Fecha: día/mes/año

Nombre del Testigo 2: _____ Parentesco: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Firma del Testigo 2: _____ Fecha: día/mes/año

En caso de ser necesaria notificación o bien representante legal.

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Nombre y firma de quien solicito el consentimiento: _____

AVISO DE PRIVACIDAD: La información registrada en el protocolo de estudio permanecerá bajo resguardo de los investigadores y únicamente será utilizada para el análisis estadístico.

Los participantes del estudio clínico tienen la facultad de retirarse de mismo sin que esto repercuta en la continuidad del tratamiento como derechohabiente del hospital.