

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD DE MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para obtener el Título de Segunda Especialidad

Profesional de Médico Especialista en INFECTOLOGÍA

Modalidad: Residencia Médico

**ABACAVIR COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES
CON VIH EN TARGA EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO**

AUTOR (A):

BOCANEGRA LIMA PATRICIA MERCEDES

ASESOR:

Dr. VÍCTOR JAVIER FERNÁNDEZ GÓMEZ

TRUJILLO – PERÚ

2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. GENERALIDADES

1. TÍTULO:

ABACAVIR COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON VIH EN TARGA EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO.

2. PERSONAL INVESTIGADOR:

2.1. AUTORA:

BOCANEGRA LIMA PATRICIA MERCEDES

2.2. ASESOR:

DR. VÍCTOR JAVIER FERNÁNDEZ GÓMEZ

MÉDICO INFECTÓLOGO ASISTENTE DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO

DOCENTE DE LA UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

APLICADA

4. RÉGIMEN DE LA INVESTIGACIÓN:

LIBRE

5. DEPARTAMENTO Y SECCIÓN A LA QUE PERTENECE EL PROYECTO:

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, ESCUELA DE MEDICINA, UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN DE LA UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO.

6. LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO:

HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO, PROVINCIA DE TRUJILLO, DEPARTAMENTO LA LIBERTAD.

7. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO:

06 MESES.

8. FECHA PROBABLE DE INICIO Y TÉRMINO:

INICIO : 20 DE MAYO DEL 2019

TÉRMINO : 20 DE NOVIEMBRE DEL 2019

9. CRONOGRAMA DEL PROYECTO:

Actividades / Personas Responsables		Tiempo						
		May	Jun	Jul	Agos	Sept	Octub	Nov
Elaboración Planificación	Asesor Investigadora	X						
Elaboración Presentación	Investigadora		X					
Recolección de Información	Investigadora			X	X			
Análisis Procesamiento	Estadístico Investigadora					X		
Realización Informe Final	Investigadora						X	X
Tiempo de duración del proyecto								

10. TIEMPO DEDICADO A LA ELABORACIÓN DEL PROYECTO:

AUTOR (A): 8 HORAS POR SEMANA

ASESOR: 2 HORAS POR SEMANA

11.RECURSOS:

A. PERSONAL:

PARTICIPANTES	ACTIVIDADES	HORAS
Asesor	(1) y (3)	40
Estadístico	(4)	6
Investigadora	(1) (2) (3) (4) y (5)	72

B. BIENES MATERIALES:

DE INFORMÁTICA:

- Computador Pentium IV
- Impresora Hewlet Packard DeskJeet 610 c
- Discos de compacto
- Cartucho de tinta para impresora HP 3600
- Paquete estadístico SPSS versión 25

DE ESCRITORIO:

- Papel Bond A.480 gramos.
- Lapiceros
- Lápices
- Borradores

C. SERVICIOS:

- Taxi local
- Mecnografiados
- Impresiones
- Empastado

12. PRESUPUESTO:

	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO-UNIDAD	PRECIO-TOTAL (Nuevos Soles)
2.3.1 BIENES				
5. 12	Papel Bond A-4	01 millar	S/. 0. 01	S/. 100.00
5. 12	Lapicero y lápiz	05	S/. 2. 00	S/. 10.00
5. 12	Resaltador	03	S/. 10. 00	S/. 30.00
5. 12	Corrector	03	S/. 7. 00	S/. 21.00
5. 12	CD	10	S/. 3. 00	S/. 30.00
5. 12	Archivador	10	S/. 3. 00	S/. 30.00
5. 12	Perforadores	01	S/. 4. 00	S/. 4.00
5. 12	Grapha	01 paquete	S/. 5. 00	S/. 5.00
2.3.2- SERVICIOS				
2. 23	Internet	100	S/. 2.00	S/. 200.00

1.11	Movilidad	200	S/. 1.00	S/. 200.00
2.44	Empastado	10	S/. 12	S/. 120.00
2.44	Fotocopias	300	S/. 0.10	S/. 30.00
7.12	Asesoría por Estadístico	02	S/. 250	S/. 500.00
2.44	Tipeados	70	S/. 0.50	S/. 100.00
2.44	Impresiones	300	S/. 0.30	S/. 100.00
			TOTAL	1430.00

13.FINANCIAMIENTO:

Este estudio de investigación será autofinanciado en su totalidad.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

RESUMEN:

El presente estudio de tipo analítico, observacional de cohorte retrospectivo tiene como objetivo evaluar el uso de abacavir como factor de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares. La población en estudio estará conformada por pacientes adultos que fueron atendidos en el servicio de infectología en el Hospital Belén de Trujillo, entre el mes de enero hasta diciembre del 2018, divididos en dos grupos de forma aleatoria, en uno de los cuales estarán los pacientes que reciben abacavir y en otro los pacientes que no reciben abacavir. Las variables a medir serán las tasas de eventos cardiovasculares que se pueden presentar en ambos grupos.

La información de las personas será recogida en un formato de recolección elaborado para el estudio. Asimismo, el análisis se realizará mediante el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25. El análisis del variable resultado y de exposición se realizará con su respectivo parámetro de estudio: el riesgo relativo que determinará si el abacavir es un factor de riesgo cardiovascular en personas con diagnóstico de VIH en TARGA, con un intervalo de confianza al 95 %, las asociaciones entre variables serán consideradas significativas si el valor de $p < 0.05$.

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El programa ONUSIDA determinó en junio del 2015 que existía treinta y seis millones de individuos con VIH-SIDA alrededor del mundo. La cantidad de individuos con presencia del virus continúa aumentando debido al mejor acceso a TARGA, prolongando la expectativa de vida de los pacientes en tratamiento. El incremento fue del ochenta y cuatro por ciento desde el año 2010 en los “países del tercer mundo”, presentando una disminución en la morbilidad y mortalidad relacionado al virus del VIH, y reduciendo en un treinta y cinco por ciento los casos de pacientes con VIH desde el inicio del centenio pasado.

En el continente americano, la propagación del VIH se da principalmente en personas de alto riesgo, existe una mayor incidencia en homosexuales y trabajadores sexuales. La cantidad de infecciones primarias asociadas a VIH/SIDA en el año 2014 disminuyó en un 17% en comparación al año 2000, también existió un descenso del treinta y uno por ciento en la morbilidad y mortalidad asociada a VIH/SIDA desde inicios del mismo año.

En el Perú desde inicios del año 1983, año en el que se reportó el primer paciente con VIH en el país, hasta el 30 de diciembre del 2018 se han notificado un total de 120 389 personas con infección por VIH, de este total 43 072 ya se encuentran en estadio SIDA.

Con el inicio del TARGA, se ha prolongado la esperanza de vida de las personas con infección VIH, lo que se ve reflejado en aumento de varias enfermedades crónicas. La enfermedad cardiovascular (ECV), se ha convertido en motivo de gran preocupación ya que las alteraciones metabólicas producidas por el TARGA, la presencia de factores de riesgo cardiovasculares y fenómenos inflamatorios crónicos favorecen la aterosclerosis acelerada en personas que viven con el virus del VIH.

Además, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables del dieciséis por ciento de la mortalidad entre los individuos infectados con el VIH (PLWH) a nivel mundial (**Dorjee et al., 2017**)¹

Se ha reportado que el empleo de varios grupos de antiretrovirales (ARV) está relacionado con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV),

además se concluye que el abacavir, un antiretroviral de gran uso, está relacionado con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

El abacavir es un fármaco inhibidor de la enzima transcriptasa inversa y dentro de sus propiedades bioquímicas, se considera análogo de nucleósido de guanosina que posee un potencial supresor de la replicación viral.

La prescripción de abacavir descendió después de que el registro sobre eventos adversos de medicamentos antiretrovirales detallada en el año 2008, un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IMA) dentro de los pacientes en tratamiento con abacavir. Lo paradójico es que estudios que se publicaron después, apoyaron el uso de dicho fármaco y estuvieron en contra de los hallazgos del grupo de estudio.

Las investigaciones recientes han sugerido que existe un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) por el consumo de abacavir, sin embargo, existen pocos estudios al respecto, no se ha reconocido un mecanismo claro subyacente para demostrar los hallazgos epidemiológicos que expliquen este incremento del riesgo con el uso de abacavir. Ha existido también poco consenso acerca de que si el riesgo de enfermedad cardiovascular, por exposición a abacavir se restablece tiempo después de interrumpir la administración del medicamento y sobre cómo se modifica el riesgo a medida de que se aumenta la exposición a abacavir.

Actualmente en Trujillo no se han realizado estudios relacionados al uso de abacavir y su riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares dentro de la población con infección por VIH.

En el servicio de infectología del hospital Belén, el abacavir ha sido introducido en el esquema de tratamiento TARGA desde el año 2015, pero aún no hay estudios formales.

2.2. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Es abacavir factor de riesgo cardiovascular en personas con VIH en TARGA en el Hospital Belén de Trujillo?

2.3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

(Dorjee et al., 2017)¹; desarrollaron un estudio de cohorte con el propósito de determinar el riesgo cardiovascular asociado con el uso de abacavir entre los pacientes que padecían infección VIH que se encontraban en terapia antiretroviral en los EE.UU. Desde inicios de octubre del 2009 hasta diciembre del 2014. El presente trabajo utilizó un algoritmo para determinar la población de estudio de personas con diagnóstico de VIH en tratamiento antirretroviral en el registro de datos. Los pacientes incluidos en el trabajo se limitaron a \geq de 18 años de edad. El tiempo de referencia se determinó como la fecha de inicio de antiretrovirales en el registro de datos y el seguimiento individual. El peligro de enfermedad cardiovascular (ECV) de una exposición reciente y acumulada a abacavir se determinó por los parámetros de regresión logística que utilizan la probabilidad inversa estabilizada de los pesos de tratamiento. La medida de incidencia fue más elevada para los pacientes con exposición a abacavir entre los 13 y 18 meses (11.32 /1000 persona-año). De los 714 casos de ECV, 548 fueron casos de IMA. La tasa de incidencia de IMA fue de 4.78 (IC 95%: 4.39-5.19) / 1000 persona-años. Concluyen que el uso de abacavir se asocia como factor de riesgo para eventos de enfermedad cardiovascular.

(Marcus et al., 2016)²; si el uso de abacavir representa un factor de riesgo para elaboraron un trabajo de investigación con diseño de cohorte retrospectivo, con la finalidad de determinar desencadenar enfermedad cardiovascular entre los pacientes con infección por VIH. Este trabajo incluyó 8154 personas sin ECV, determinado como un evento cardiovascular dentro de 2 años de la línea de base, aquellos que estaban empezando su primer régimen de terapia combinada. Los que usaban abacavir tenían un riesgo 2.2 veces mayor de ECV en la intención de tratar análisis [RR 2.2, intervalo de confianza (IC) del 95%: 1.4 - 3.5] y un riesgo 2.1 veces más en el análisis según protocolo (RR 2.1, IC del 95%: 0.9 a 5.0).

(Sabin et al., 2016)³, desarrollaron un trabajo de investigación tipo cohorte prospectivo con el objetivo de determinar la relación existente entre el tratamiento con abacavir y el desarrollo de infarto agudo de miocardio en personas con VIH. Dicho estudio presentó un total de 49 717 personas realizándosele un seguimiento desde el inicio del estudio hasta la presencia del primer registro de eventos adversos cardiovasculares. El empleo de abacavir (ABC) incrementó de 10% de la cohorte en 2000 a 20% en 2008, antes de mantenerse en 18-19%. Después de marzo del 2008, las personas en tratamiento con abacavir con riesgo de ECV moderado/alto presentaban más riesgo de discontinuar ABC que las personas con bajo riesgo de CVD/ desconocido, independiente de la carga viral. Para el 01 de febrero del 2013, 941 casos de infarto de miocardio. El uso actual de abacavir se relacionó con un incremento del 98% en la tasa de incidencia de infarto de miocardio (RR 1,98 [1.72–2.29]) sin diferencias en los períodos pre (1.97 [1.68–2.33]) o post (1.97 [1.43–2.72]) de marzo del 2008 (interacción p = 0,74). A pesar de una disminución en la utilización de abacavir en pacientes con riesgo incrementado de ECV desde el 2008, se observa una relación con el empleo de abacavir y el infarto de miocardio. Aunque no se puede descartar la confusión, esto reduce el sesgo de canalización como una explicación de los hallazgos en este estudio.

2.4. JUSTIFICACIÓN:

El reconocimiento de abacavir como factor de riesgo, permitirá la aplicación de estrategias preventivas que lograrán una reducción en el uso de dicho fármaco. Si con este estudio se logra confirmar que abacavir es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares se podría suspender o disminuir su administración en aquellos pacientes que tengan mayor riesgo de desarrollar algún evento cardiovascular.

2.5. OBJETIVOS:

2.5.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar si el abacavir es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en los pacientes con VIH en TARGA del Hospital Belén –Trujillo.

2.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular la incidencia del evento cardiovascular en pacientes con VIH en TARGA que recibieron abacavir en el Hospital Belén de Trujillo.
- Calcular la incidencia del evento cardiovascular en pacientes con VIH en TARGA que no recibieron abacavir en el Hospital Belén de Trujillo.
- Calcular el riesgo relativo, medida de asociación para abacavir y evento cardiovascular.

2.6. MARCO TEÓRICO

La evaluación, diagnóstico y tratamiento de las personas infectadas con VIH ha presentado importantes y complejos retos para el profesional médico, entre los que se encuentran el manejo de las diversas patologías concomitantes, como la enfermedad cardiovascular, con especial consideración en la estratificación de riesgo cardiovascular global y tratamiento de los factores de riesgo asociados. La ECV es una causa frecuente de muerte en todo el mundo, se proyecta que las muertes cardiovasculares globales anuales aumentarán de 16,7 millones en el 2002 a 23,9 millones en el 2030 (Wu et al., 2012)⁴

Se sabe que el éxito en el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), está dado por el resultado de la reconstitución inmune y la prevención de las infecciones oportunistas a través del tratamiento TARGA. Estos beneficios están acompañados de una serie de reacciones y eventos adversos que se pueden presentar,

dentro de los cuales tenemos: desordenes lipídicos, lipodistrofia, metabolismo anormal de la glucosa, entre otros.

La terapia TARGA exitosa da como resultado expectativas de vida superiores para las personas con infección VIH, sin embargo, una serie de condiciones asociadas con el envejecimiento se han vuelto más comunes en personas VIH positivas, como la hipertensión, la diabetes, dislipidemias, ECV, insuficiencia renal. Como los pacientes viven por más tiempo, las complicaciones crónicas de salud como la enfermedad cardiovascular representan un problema de salud cada vez más importante, mientras que la incidencia y prevalencia de las enfermedades oportunistas han disminuido considerablemente (Friis-Møller et al., 2015).⁵

Sin embargo, los pacientes que inician tratamiento TARGA de forma tardía presentan un riesgo incrementado de muerte comparada a quienes inician de forma temprana, favoreciendo la recomendación de un manejo antiretroviral precoz, como lo demuestran los estudios SMART (“Strategies for Management og Antirretroviral Therapy (SMART)

Study Group”), con un riesgo de infarto de miocardio (57%) y la revascularización miocárdica el estudio NA-ACCORD (“North American AIDS Cohorte Collaboration on Research and Design”) y más recientemente el estudio “START”.

La presencia de alteraciones metabólicas constituye uno de los eventos adversos más alarmantes en el tratamiento antirretroviral.

El ensayo SMART encontró un mayor riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes sometidos a terapia antiretroviral intermitente guiada por recuento de células TCD4 + (TAR) en comparación con los pacientes que reciben TAR continua.

(Oluwatoyin Adeyemi, 2007)⁶

Se realizaron análisis exploratorios para comprender mejor los motivos de esta observación. Las razones del mayor riesgo ECV para DC en comparación con los pacientes con VS siguen sin estar claras. No hubo evidencia clara que sugiriera que la interrupción del tratamiento

antirretrovírico per se o una mayor carga viral del VIH se asociaron con un mayor riesgo de ECV en el grupo DC. Los cambios en los lípidos fueron menos favorables entre DC en comparación con los pacientes con VS, lo que podría ofrecer una explicación parcial.

A medida que la expectativa y los años de vida aumentan entre los pacientes infectados por el VIH, las enfermedades crónicas se incrementan, como lo son las enfermedades cardiovasculares, que contribuyen cada vez más a la morbimortalidad en esta población.

En comparación con la población general, los individuos infectados por el VIH tienen un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, incluido de infarto de miocardio (IMA). Otras cardiopatías coronarias (ECC) e ictus isquémico. El aumento del riesgo puede ser atribuido a la inflamación crónica e inmunodeficiencia, una mayor prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o toxicidad por el tratamiento antirretroviral (ART). Varios estudios han informado que la inflamación asociada a VIH y la activación inmune juegan un papel en el aumento de ECV.

El riesgo de enfermedad CV aumenta en los pacientes con infección VIH: a) factores intrínsecos del paciente b) factores asociados al propio VIH, como la activación inmunitaria, la inflamación y la inmunodeficiencia c) factores asociados a la terapia antirretroviral, principalmente por sus alteraciones metabólicas (Raposeiras-Roubín & Triant, 2016).⁷

En los pacientes con VIH, existe doble riesgo de ECV que el resto de población. Diversos estudios demuestran que existe diferencia en el perfil de riesgo CV aumentado en los pacientes con infección VIH (Boccard & Ariel Cohen, 2016).⁸

MECANISMO DE ACCIÓN

Abacavir es un análogo de guanósina que bloquea la enzima transcriptasa inversa del virus. Este mecanismo inhibitorio va a depender de la transformación dentro de la célula de la molécula de

abacavir a carbovir trifosfato. La transformación de abacavir a carbovir trifosfato comprende varias etapas.

Abacavir ingresa dentro de la célula, siendo fosforilado a abacavir monofosfato, a través de la enzima fosfotransferasa, posteriormente se transforma en carbovir monofosfato gracias a la enzima citosólica. Posteriormente, el carbovir es fosforilado por las quinasas que se encuentran dentro de la célula a carbovir trifosfato. La transformación del medicamento puede darse tanto en las células libres del virus, así como en las infectadas.

Cuando ya se ha formado lucha con el deoxiguanosina-5- trifosfato, substrato de la transcriptasa inversa.

El ABC es un análogo sintético del nucleósido guanosina que inhibe la enzima TI viral. Esta actividad inhibitoria depende de la transformación intracelular de la molécula de ABC a carbovir trifosfato. El abacavir es un pro fármaco (Martínez et al., 2015).⁹

Su disponibilidad por vía oral es de 83% con buena difusión a tejidos y alta concentración en LCR (30-40%). Se puede ingerir con o sin alimentos y no necesita ajuste por función renal. (BERNAL, 2016).¹⁰

FISIOPATOLOGÍA

En las personas con infección VIH hay evidencia de varios mecanismos involucrados en las alteraciones metabólicas y cardiovasculares, generados por la infección por el virus del VIH como por los antiretrovirales. En los últimos años los estudios se han dirigido a tratar de entender la función del sistema inmune y la inflamación crónica. Los mecanismos involucrados son: toxicidad viral, infecciones agregadas, función del sistema inmune, cardiotoxicidad por fármacos, déficit nutricional e inmunosupresión prolongada.

Estudios recientes han demostrado que los altos conteos de CD8+ están relacionados con un riesgo mayor de eventos clínicos no asociados clásicamente con el SIDA, tales como enfermedades cardiovasculares, osteopenia, diversos tipos de tumores entre otros (Cordero, 2017).¹¹

Hay una asociación entre la función de la inmunidad y la inflamación crónica en el aumento de efectos cardiovasculares en personas con VIH. La inflamación crónica aumenta en aquellas personas no controladas, pero se ha demostrado que la inflamación Crónica aún persiste en los pacientes bien controlados y con supresión de la carga viral (CV) lo que podría explicar el incremento de problemas cardíacos. Este aumento de la cronicidad inflamatoria se ha relacionado también con multiplicación viral, aterosclerosis, efectos cardiovasculares, incremento en la morbi-mortalidad.

Compromiso cardiovascular en pacientes con VIH

El VIH aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, microvascular y disfunción autonómica a través de diferentes mecanismos como viremia, inflamación crónica y coinfecciones (Gómez Cerdas & Ramírez Hidalgo, 2019).¹²

En pacientes con VIH, las alteraciones cardíacas pueden ser oligosintomáticas y carecer de clínica, sin embargo, en ocasiones puede ser una causa directa de muerte (YOVANOVICH S, 2015)¹³

Los posibles mecanismos pueden consistir en inflamación, caída del recuento de células CD4, alteraciones de la coagulación, dislipidemia, deterioro de la elasticidad arterial y disfunción endotelial.

La terapia antirretroviral se asocia con alteraciones metabólicas y a una distribución anormal de la grasa, las cuales están relacionadas a su vez con la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y la dislipidemia.

En las personas infectadas con el virus del VIH, se ha documentado una gran cantidad de problemas cardíacos. Las de más relevancia y que tienen más riesgo de muertes son la falla cardíaca, la enfermedad arterial coronaria, el infarto agudo de miocardio.

La inflamación crónica durante la enfermedad por VIH propicia el origen de un amplio espectro de patologías de origen no infeccioso. Citoquinas pro inflamatorias como IL-1, IL6 Y TNF α contribuyen a los efectos patológicos de la hiperactivación inmune suscitada por el VIH. Inicialmente se atribuyeron condiciones como la aterosclerosis

acelerada y la enfermedad cardiovascular al empleo de ciertos antirretrovirales.

Muchos estudios de cohorte retrospectivo y prospectivos, así como base de datos clínicos, administrativos y estudios aleatorizados de TARGA, refieren un aumento del riesgo de IMA y ECV en pacientes VIH (Valderrama Beltrán et al., 2019).¹⁴

2.7. HIPÓTESIS

El abacavir es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en personas con VIH en TARGA en el Hospital Belén de Trujillo.

- **Variable dependiente:** Enfermedad cardiovascular
- **Variable independiente:** TARGA con/sin abacavir

2.8. METODOLOGÍA

2.8.1. POBLACIÓN:

Personas con diagnóstico de VIH que recibieron terapia antiretroviral en el servicio de infectología del Hospital Belén de Trujillo entre el periodo de enero hasta diciembre del 2018.

La población se divide en:

Cohorte 1: Pacientes que reciben TARGA con abacavir

Cohorte 2: Pacientes que reciben TARGA sin abacavir

2.8.2. Criterios de Selección

2.8.2.1. Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con historias clínicas que contengan datos completos y pertinentes para el estudio.

2.8.2.2. Criterios de exclusión:

- Personas con diagnóstico de trombosis esencial, púrpura trombocitopénica, aplasia medular, leucemia y poliglobulia.
- Pacientes expuestos a quimioterapia.

- Pacientes en tratamiento con otros antiretrovirales (monoterapia o terapia dual).

2.8.2.3. MUESTRA:

a) Unidad de Análisis:

Todas las personas con VIH/SIDA que recibieron TARGA con o sin abacavir atendidos en el Hospital Belén de Trujillo entre el periodo de enero hasta diciembre del 2018, cumpliendo con todos los criterios de inclusión y exclusión.

b) Unidad de Muestreo:

Todas las historias clínicas de cada persona con diagnóstico de VIH en TARGA con o sin abacavir atendidos por la especialidad de infectología del Hospital Belén de Trujillo, entre el mes de enero hasta diciembre del 2018.

c) Muestreo:

Probabilístico aleatorizado simple en cada grupo.

d) Tamaño muestral:

Para encontrar la muestra se utilizó un estudio previo de cohortes, tomando como base al estudio de Marcus JL, et al (California, 2016)⁷, en dicho estudio calculan que la incidencia del evento cardiovascular en pacientes con VIH en TARGA que recibieron abacavir expuestos fue de 3.4 % así como la incidencia del evento cardiovascular en pacientes con VIH en TARGA que no recibieron abacavir.

De los controles expuestos fue de 2.1 % con un riesgo relativo de 2.2. En nuestro trabajo de investigación se planteó emplear 1 control por cada caso.

Para el estudio de cohorte se aplicará la siguiente fórmula para dos poblaciones y con la fórmula estadística para el estudio de tipo de cohortes.

$$n_1 = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}; n_2 = c * n_1$$

Además:

$$p = \frac{p_1 + c * p_2}{c + 1}$$

Dónde:

- n = Número de pacientes
- Z 1- α /2 = 1.96 (coeficiente de confiabilidad al 95%)
- Z 1- β = 0.842 (coeficiente de potencia de prueba 80%)
- p1 = 0.034 El riesgo en los expuestos ²
- p2 = 0.021 El riesgo en los no expuestos ²
- c = 1.1 Número de expuestos / no expuestos ²
(razón entre los dos tamaños muestrales).

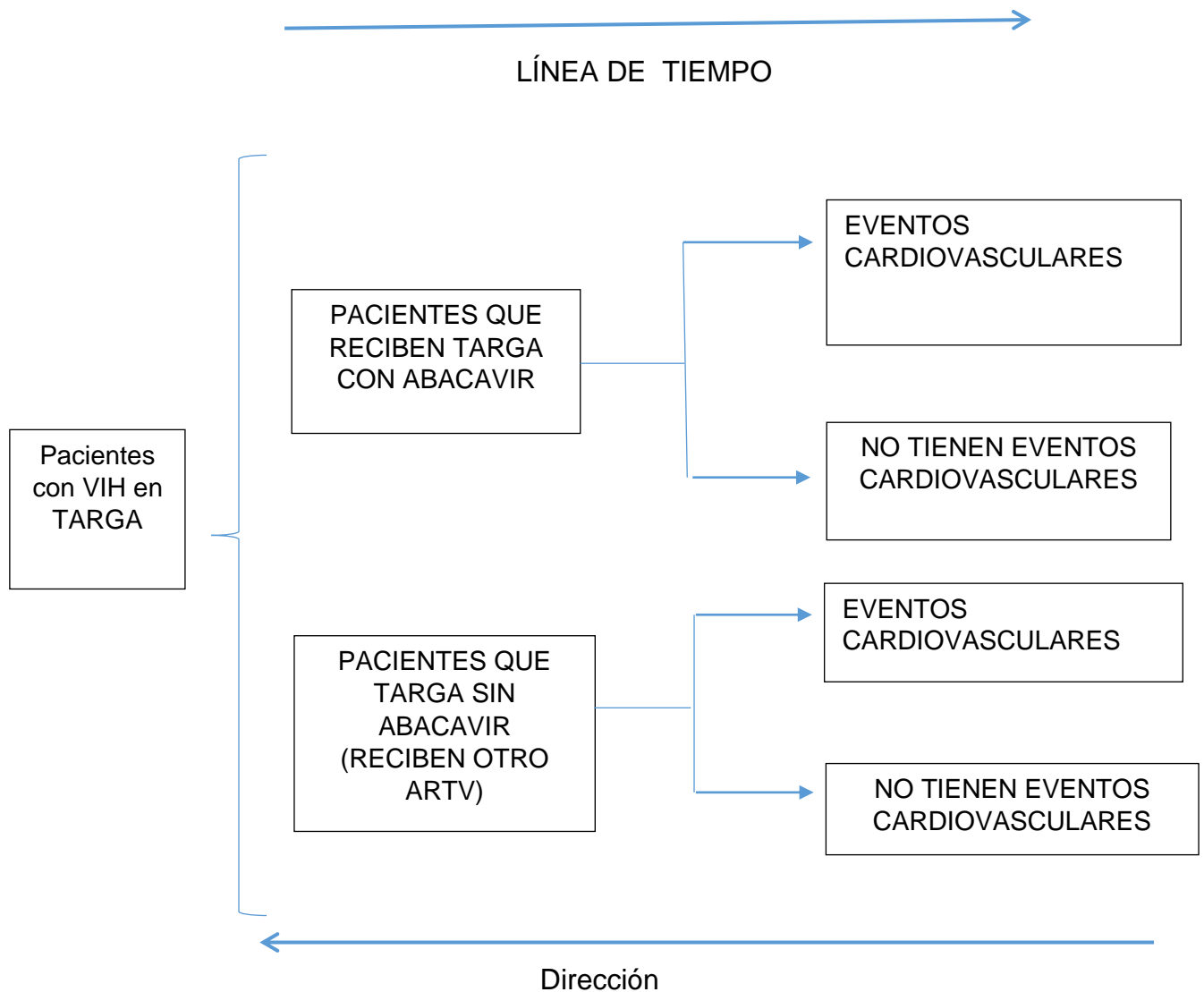
Reemplazando:

$$n = \frac{\left[1.96 \sqrt{(2.2 + 1) * 0.026 * 0.98} + 0.842 \sqrt{0.074 * 0.966 + 0.021 * 0.979} \right]^2}{2.2(0.021 - 0.034)^2}$$

$$p = \frac{0.034 + 2.2 * 0.021}{3.2} = 0.026$$

n = 1776 pacientes por grupo

2.8.3. Diseño de Estudio:



2.8.4. Definiciones y operacionalización de variables

2.8.4.1. Abacavir:

Es un fármaco con actividad de inhibición de la transcriptasa inversa, además de análogo de nucleósido de guanosina con propiedades supresoras retrovirales. En este estudio se considera la dosis de abacavir 300 mg vía oral cada 12 horas.

2.8.4.2. Evento cardiovascular:

Se define como la primera aparición de una enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, procedimiento de intervención de la arteria (intervención coronaria percutánea o

injerto de derivación de la arteria coronaria), o la presencia de hipertensión arterial después del inicio de tratamiento antirretroviral.

2.8.4.3. Infección VIH:

Pacientes con diagnóstico confirmado de infección VIH (ELISA VIH O IFI-VIH).

2.8.4.4. Tratamiento Antirretroviral:

Medicamentos empleados para impedir la multiplicación de un retrovirus, como el VIH (Tenofovir, emtricitabina, zidovudina, lamivudina, lopinavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, nevirapina, rilpivirina y raltegravir).

2.8.5. Operacionalización de variables:

Variable	Tipo y Escala	Indicador	Índice
	VARIABLE	RESULTADO	
EVENTO CARDIOVASCULAR	CUALITATIVA DICOTÓMICA NOMINAL	Persona con diagnóstico de: Enfermedad arterial coronaria. Infarto de miocardio Procedimiento de intervención de la arteria coronaria. Hipertensión arterial consignado en la historia clínica	SI NO
	VARIABLE	DE EXPOSICIÓN	
TARGA CON / SIN ABACAVIR	CUALITATIVA DICOTÓMICA NOMINAL	Persona con diagnóstico de VIH con TARGA con Abacavir consignado en historia clínica.	SI NO

2.8.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

2.8.6.1. Proceso de captación de información

Entrarán en el estudio las personas con diagnóstico de VIH que recibieron terapia antiretroviral con y sin abacavir en el

nosocomio Belén-Trujillo entre el mes de enero hasta diciembre del 2018, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión correspondientes, se solicitará el permiso para la ejecución del proyecto en el hospital respectivo, tras lo cual

2.8.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

2.8.7.1. Proceso de captación de información

Entrarán en el estudio las personas con diagnóstico de VIH que recibieron terapia antirretroviral con y sin Abacavir en el nosocomio Belén - Trujillo entre el mes de enero hasta diciembre del 2018; que cumplan los criterios inclusión y exclusión correspondientes; se solicitará el permiso para la ejecución del proyecto en el hospital respectivo; tras lo cual se elegirán las historias clínicas de los pacientes a través de muestreo aleatorio simple por grupo.

Se elegirán las historias clínicas de los pacientes a través de muestreo aleatorio simple por grupo.

Se extraerán los datos que corresponden a las variables que se están estudiando las cuales se van a recolectar a través del formato de recolección de información.

Con los datos recogidos de la ficha se confeccionará una base de datos que nos permitirá realizar el análisis respectivo del estudio.

2.8.7.2. Procesamiento y Análisis estadístico

La base de datos obtenida de la hoja de recolección de cada paciente será procesada y analizada con el Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Versión 25, posteriormente serán presentados mostrados gráficos, así como en cuadros de simple o de doble entrada de acuerdo a la importancia de los resultados.

a. Estadística descriptiva:

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias, esto para las variables cualitativas: enfermedad cardiovascular y abacavir.

b. Estadística analítica:

El análisis de la asociación entre las variables primordiales: enfermedad cardiovascular y TARGA con abacavir se realizará mediante la construcción de tablas de doble entrada con su respectivo parámetro de estudio: riesgo relativo para estudio de cohorte con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

La significancia estadística se medirá con la prueba de Chi- cuadrado aceptando que los resultados son significativos cuando $p < 0.05$ en un grado de confiabilidad mayor al 95%.

Asimismo, se realizará un análisis multivariado con su respectivo análisis estadístico de regresión logística.

2.8.8. Aspectos Éticos:

Se pedirá aprobación del trabajo de investigación ante el comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego, así como también permiso para tener acceso a las historias clínicas del Hospital Belén de Trujillo. Se obtendrán los datos teniendo consideración de las normas escritas en la declaración de Helsinki¹⁵, la ley general de salud peruana¹⁶, los cuales comentan acerca de la veracidad de los datos obtenidos de los pacientes y que solo deben usar para fines de investigación, no se hará de consentimiento informado.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dorjee, K., Baxi, S. M., Reingold, A. L., & Hubbard, A. (2017). Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 0, 1–12.
2. Marcus, J. L., Neugebauer, R. S., Leyden, W. A., & Chao, C. R. (2016). Use of Abacavir and Risk of Cardiovascular Disease Among HIV-Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 71(0), 413–419.
3. Sabin, C. A., Reiss, P., Ryom, L., & Phillips, A. N. (2016). Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV A cohort collaboration. *Sabin et Al. BMC Medicine*, 0(0), 1–14.
4. Wu, J., Jansson, J., & Wilson, D. (2012). Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Medicine*, 1(0), 1–16.
5. Friis-Møller, N., Ryom, L., Smith, C., Weber, R., & Reiss, P. (2015). An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 0(0), 1–12.
6. Oluwatoyin Adeyemi, M. (2007). Cardiovascular Risk and Risk Management in HIV-infected Patients. *International AIDS Society–USA*, 15(5), 159–162.
7. Raposeiras-Roubín, S., & Triant, V. (2016). Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*, 69(12), 1204–1213.
8. Boccara, F., & ArielCohen. (2016). HIV and Heart Disease: What Cardiologists Should Know. *Revista Española de Cardiología*, 69(12), 1126–1130.
9. Martínez, C. L. R., Gravier, R., Martínez-Rodríguez, A., & Alfonso, Y. B. (2015). Abacavir: una revisión actualizada sobre sus propiedades y aplicaciones. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(4), 751–764.
10. BERNAL, F. (2016). FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. *Revista Médica Clínica Condes*, 27(5), 682–697.

11. Cordero, R. B. (2017). Patogénesis del VIH/SIDA. *Revista Clínica de La Escuela de Medicina UCR – HSJD*, 5(1), 28–46.
12. Gómez Cerdas, M. T., & Ramírez Hidalgo, S. (2019). Insuficiencia cardiaca en el paciente VIH. *Revista Médica Sinergia*, 4(5), 117–129.
13. YOVANOVICH S, J. (2015). SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA. COMPROMISO DEL CORAZÓN Y DE LOS VASOS. *Revista Médica Clínica Condes*, 26(2), 234–240.
14. Valderrama Beltrán, S. L., Gualtero, S. M., Quiroga, C., & Garzón, J. R. (2019). Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en infección por VIH. Consenso de expertos ACIN. *REVISTA INFECTIO*, 23(s1), 73–91.
15. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
16. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 26842. Perú 2009.

ANEXOS

ANEXO Nº 01

Abacavir como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con VIH expuestos a terapia antiretroviral en el H. Belén de Trujillo.

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Fecha Nº

INFORMACION GENERAL :

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____

1.3. Sexo: Masculino () Femenino ()

REGISTRO DE VARIABLE DEPENDIENTE:

- TARGA CON ABACAVIR: Si () No ()

REGISTRO DE VARIABLE INDEPENDIENTE:

- EVENTO CARDIOVASCULAR: Si () No ()

CUAL: -----

REGISTRO DE VARIABLE INTERVINIENTE:

- TIEMPO DE USO DE ABACAVIR:-----