

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**DETERMINACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR Y PERFIL METABÓLICO ACTUAL EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN TERAPIA ANTIRETROVIRAL DE MÁXIMA ACTIVIDAD (TARMA), TRAS LOS 5 AÑOS DE LA CLASIFICACIÓN INICIAL MEDIANTE LA PROTEÍNA C – REACTIVA ULTRASENSIBLE, EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVVS DEL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS, EN EL PERÍODO DE JUNIO 2015 A DICIEMBRE 2015, QUITO – ECUADOR.**

**DISERTACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO INTERNISTA**

**ORTIZ MARTINEZ SANDY ALEJANDRA**

Director Dr. Nelson Cevallos

Quito 2016

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por abrirme los caminos, ser la luz que me ha permitido lograr mis metas.

A mi familia, mi mamá y mis hermanas, por ser mi fuerza, mi roca, que me han mantenido en pie, me han levantado en los tiempos difíciles. Este logro es suyo también, esta meta y todas las demás por cumplirse es por y para ustedes.

A mi director de Tesis, Dr. Nelson Cevallos, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia, pero sobre todo por la enseñanza de vida que me dio durante toda la carrera. Sin su apoyo no hubiera sido posible haber llevado a cabo este trabajo.

Al Dr. Álvaro Villacrés por su tiempo, paciencia, generosidad, y las valiosas recomendaciones dadas en los aspectos metodológicos de este trabajo, que sin duda, lograron llegar a la conclusión de la tesis.

A la Dra. Rosa Terán por brindarme todo su respaldo, sus valiosos conocimientos, y ser un pilar muy importante durante mi carrera y en este trabajo.

De manera especial, un agradecimiento al Dr. Camilo Zurita, por su extraordinarios apoyo durante esta investigación. Mis compañeros de posgrado a todos y cada uno de ustedes, mil gracias por permitirme ser parte de sus vidas y por haber formado una hermosa segunda familia.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	2
<b>LISTA DE ILUSTRACIONES</b>	5
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b>	6
<b>LISTA DE TABLAS</b>	8
<b>RESUMEN</b>	9
<b>ABSTRACT</b>	11
<b><u>CAPÍTULO I.</u></b>	
INTRODUCCIÓN	13
<b><u>CAPÍTULO II.</u></b>	
<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	
1. INFECCIÓN POR EL VIH: GENERALIDADES.	17
2. ATROSCLEROSIS – FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES	24
3. VIH Y RIESGO CARDIOVASCULAR	30
<b><u>CAPÍTULO III.</u></b>	
1. MÉTODOS	60
2. OBJETIVOS:	60
3. HIPÓTESIS:	61
4. MATERIALES Y METODOS:	62
5. ESTIMACION DEL RCV	64

6. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:	66
-------------------------------	----

#### **CAPÍTULO IV.**

1. RESULTADOS	68
---------------	----

1.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN	68
---	----

1.2. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES ASOCIADAS AL VIH	69
--	----

1.3 PERFIL METABÓLICO	71
-----------------------	----

FACTORES DE RIESGO CARDIO – METABÓLICOS	73
---	----

1.4. RIESGO CARDIOVASCULAR: SCORE FRAMINGHAM:	76
---	----

RIESGO CARDIOVASCULAR POR FRAMINGHAM Y SU RELACIÓN CON VIH.	78
---	----

FRAMINGHAM MODIFICADO Y RIESGO CARDIOVASCULAR	79
---	----

1.5 RIESGO CARDIOVASCULAR: SCORE D:A:D	80
--	----

RIESGO CARDIOVASCULAR POR DAD Y SU RELACIÓN CON VIH.	82
--	----

1.6 RIESGO CARDIOVASCULAR: Biomarcador PCRus	83
--	----

RIESGO CARDIOVASCULAR CON PCRUS Y SU RELACIÓN CON VIH.	85
--	----

1.7 CONCORDANCIAS DE LOS SCORES PARA DETERMINAR RCV:	86
--	----

#### **CAPÍTULO V**

DISCUSIÓN:	92
------------	----

<b><u>BIBLIOGRAFÍA.</u></b>	108
-----------------------------	-----

## **LISTA DE ILUSTRACIONES**

Ilustración 1. Anormalidades metabólicas inducido por fármacos antiretrovirales.	22
Ilustración 2. Valores de Colesterol recomendados en la población general.	29
Ilustración 3. Efectos directos e indirectos del VIH favorecedores de la aterogénesis.	35
Ilustración 4. Mecanismos por los cuales el VIH y TARMA alteran el endotelio vascular.	40
Ilustración 5. Patogenia de la enfermedad coronaria en pacientes portadores de VIH.	44
Ilustración 6. Aterosclerosis en pacientes VIH.	45
Ilustración 7. Algoritmo de evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con VIH.	55
Ilustración 8. Evaluación Cardiovascular en pacientes con VIH y recomendaciones para la prevención de eventos cardiovasculares.	59

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1. Comparación 2010 – 2015 de la distribución por rangos etarios de los pacientes incluidos en el estudio RCV-VIH 2015.	69
Gráfico 2. Comparación 2010–2015 de los grupos TARMA de los pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)	70
Gráfico 3. Comparación 2010–2015 del uso de abacavir RCV-VIH 2015. (n=132)	70
Gráfico 4. Comparación 2010 – 2015 según el conteo de CD4 en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV – VIH 2015. (N=132)	71
Gráfico 5. Comparación 2010–2015 del IMC en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV – VIH 2015. (n=132)	72
Gráfico 6. Diferencia entre 2010-2015 de la presencia de alteraciones metabólicas RCV–VIH 2015. (n=132)	73
Gráfico 7. Comparación 2010 - 2015 de valores anormales en el perfil lipídico de 132 pacientes del estudio RCV – VIH 2015. (n=132)	74
Gráfico 8. Comparación 2010 – 2015 del RCV estimado por Framingham en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)	76
Gráfico 9. Comparación por género del RCV según Framingham en el año 2010 y 2015, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)	77
Gráfico 10. Comparación del RCV según Framingham modificado con PCRus en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV – VIH 2015.	79
Gráfico 11. Comparación 2010 – 2015 del RCV estimado por D:A:D, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)	80

Gráfico 12. Comparación por género del RCV según D:A:D en el año 2010 y 2015, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)	81
Gráfico 13. Comparación 2010 – 2015 del RCV estimado por PCRus, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)	83
Gráfico 14. Comparación por género del RCV según PCRus en el año 2010 y 2015, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)	84
Gráfico 15. Diferencias al categorizar el RCV mediante Framingham, D:A:D y PCRus en el 2015. RCV-VIH 2015. (n=132)	90
Gráfico 16. Diferencias al categorizar el RCV mediante Framingham, D:A:D y PCRus en el 2010.	91

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Distribución de factores de riesgo tradicionales por género. T de student. RCV-VIH 2015. (n=132)	75
Tabla 2. Distribución de factores de riesgo tradicionales por género. Chi – cuadrado. RCV-VIH 2015. (n=132)	75
Tabla 3. Factores relacionados con el incremento del riesgo cardiovascular calculado por Framingham. RCV – VIH 2015 (n=132).	78
Tabla 4. Factores relacionados con el incremento del riesgo cardiovascular calculado por la ecuación e D:A:D. RCV – VIH 2015 (n=132).	82
Tabla 5. Factores relacionados con el incremento del riesgo cardiovascular calculado por la PCRus. RCV – VIH 2015 (n=132).	85
Tabla 6. Concordancia mediante kappa ponderado entre score D:A:D y Framingham. RCV – VIH 2015 (n=132).	86
Tabla 7. Concordancia mediante kappa: PCRus, Framingham. RCV – VIH 2015(n=132).	87
Tabla 8. Concordancia mediante kappa: D:A:D y PCRus. RCV – VIH 2015 (n=132).	87
Tabla 9. Concordancia mediante kappa: Framingham modificado y PCRus. RCV – VIH 2015 (n=132).	88
Tabla 10. Concordancia mediante kappa: D:A:D y Framingham modificado. RCV – VIH 2015(n=132).	89

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar las modificaciones y factores asociados al cambio en el riesgo cardiovascular y el perfil metabólico, de los pacientes portadores de VIH pertenecientes a la unidad de atención integral de PPV del Hospital General Enrique Garcés, mediante la valoración del score FRAMINGHAM, D:A:D, y PCRus. Establecer la concordancia al momento de determinar el RCV, entre los tres métodos.

**Métodos:** Se trata de un estudio analítico observacional, sobre una cohorte de pacientes con VIH pertenecientes a la unidad de atención integral de PPV, cuyo RCV fue evaluado por primera vez hace 5 años. De 138 pacientes que formaron parte del estudio en el año 2010, el 95% (132 pacientes) de la muestra original fueron incluidos en el estudio actual. Los 6 pacientes restantes fueron excluidos al no pertenecer ya a la unidad de atención integral de PPV del Hospital General Enrique Garcés. La recolección de datos se realizó mediante entrevista directa con el paciente, y revisión de historias clínicas. Se recolectaron muestras de sangre, enviadas para la determinación de PCRus por método de química seca. La predicción de riesgo cardiovascular fue de acuerdo a la ecuación D:A:D, Framingham y el biomarcador PCRus. Para determinar la asociación entre variables y el riesgo, se utilizó la estimación del OR con el test de Chi cuadrado. Las variables numéricas se compararon con test paramétricos o no paramétricos según si estas tuvieron distribución normal o no. Se estudió la concordancia para determinar el riesgo cardiovascular entre la PCR ultrasensible, la ecuación de Framingham y la ecuación D:A:D, mediante kappa ponderado.

**Resultados:** En el 2015: 56.8% tienen un índice de masa corporal (IMC) normal, 34.6% sobrepeso, 6.8% obesidad grado I. En el año 2010, 5.3% de pacientes tuvieron obesidad grado I, 30.3% sobrepeso, y 63.6% un IMC normal. El 35.6% son fumadores activos, El 12.1% tiene hipertensión arterial, comparado con el año 2010, el 2.3% de los pacientes eran hipertensos. 2.3% tuvo el diagnóstico de diabetes mellitus, 22.7% alteración de la glicemia en ayunas. En el 2010, 0.8% eran diabéticos, y glucosa alterada en ayunas 22.7%. En el año 2015 más del 75% de los pacientes, tuvo alteración del perfil lipídico. En cuanto al riesgo cardiovascular calculado con el Score de Framingham, el 75.8% tuvieron un riesgo cardiovascular leve; 18,2% riesgo moderado; y 6.1% riesgo alto. Comparando estos resultados con los obtenidos en el 2010 (96.4% riesgo leve, 2.9% riesgo moderado, 0.7% riesgo alto). El 80.3% no presentó cambios al momento de clasificar el riesgo cardiovascular; 18.2% mostró un incremento en su categoría, y el 1.5% disminuyó el RCV. En el 2015, el RCV con Framingham modificado con PCRus fue: leve 40.9%; moderado 8.3%, y alto 50.8%. Al analizar los factores relacionados al VIH con el incremento del RCV con Framingham se encontró: Tiempo de Dg de VIH > 10 años OR 1.68, IC 0.58 – 4.85, p=0.34; Tiempo de TARMA > de 10 años OR 1.97, IC 0.67 – 5.75, p= 0.22; TARMA con abacavir OR 1.71, IC 0.68 – 4.32, p= 0.26; TARMA con IPs OR 0.73, IC 0.22 – 2.36, p= 0.59; Contaje actual de CD4 OR 1.02, IC 0.20 – 5.12, p= 0.98. En cuanto al riesgo cardiovascular con D:A:D, 37.1% tuvo riesgo leve, 52.3% moderado, 9.1% alto, y 1.5% riesgo muy alto. Comparado con los datos del 2010 el 23% incrementó de categoría, el 72.7% se mantiene, y el 3.8% bajó de categoría de RCV. Al analizar los factores relacionados al incremento del RCV con D:A:D se encontró: Tiempo de Dg de VIH > de 10 años OR 0.95, IC 0.32 – 2.82, p=0.92; Tiempo de TARMA > de 10 años OR 0.78, IC 0.24 – 2.55, p= 0.68; TARMA con abacavir OR 1.52, IC 0.63 – 3.68, p= 0.35; TARMA con IPs OR 2.73, IC 1.07 – 6.93, p= 0.03; Contaje actual de CD4 OR 0.80, IC 0.16 – 3.98, p= 0.78.

Al determinar el riesgo cardiovascular con PCRus en el 2015, se obtuvo: riesgo alto en un 48.5%; moderado 37.9%; y leve 13.6%. En el 2010: se obtuvo el 56.5%, 37.0% y 6.5% para riesgo CV alto, moderado y leve respectivamente. El 20.5% de los pacientes incrementaron de categoría para riesgo cardiovascular, mientras que el 35.6% disminuyó a una categoría inferior. Al analizar los factores relacionados al incremento del RCV con PCRus se encontró: Tiempo de Dg de VIH > 10 años OR 0.84, IC 0.25 – 2.72, p=0.77; Tiempo de TARMA > de 10 años OR 0.96, IC 0.29 – 3.17, p= 0.95; TARMA con abacavir OR 0.78, IC 0.28 – 2.14, p= 0.63; TARMA con IPs OR 0.47, IC 0.13 – 1.71, p= 0.22; Contaje actual de CD4 OR 0.97, IC 0.19 – 4.85, p= 0.97.

Las concordancias mediante kappa ponderado entre los scores D:A:D y Framingham fue: k 0.29, CO 0.59, S 0.37, E 0.97, VPP 0.96, VPN 0.48; scores Framingham y PCRus: k 0.03, CO 0.33, S 0.25, E 0.83, VPP 0.90, VPN 0.15; scores D:A:D y PCRus: k 0.23, CO 0.68, S 0.68, E 0.72, VPP 0.93, VPN 0.26; scores Framingham modificado y PCRus: k 0.26, CO 0.68, S 0.65, E 0.83, VPP 0.96, VPN 0.27; scores D:A:D y Framingham modificado: k 0.28, CO 0.65, S 0.69, E 0.59, VPP 0.74, VPN 0.62

**Conclusiones:** En los pacientes VIH pertenecientes a la unidad de atención integral PVV, se observó un incremento de la prevalencia de enfermedades metabólicas: HTA y DM2, sin modificaciones significativas en relación a las alteraciones del perfil de lípidos. Los pacientes pertenecientes a la unidad de atención integral PVV, en los 5 años de seguimiento, presentaron un incremento del RCV calculado con las ecuaciones Framingham, D:A:D y PCRus. El score D:A:D tiene mayor sensibilidad para la detección de RCV, comparado con Framingham y PCRus. Al momento de categorizar el RCV con Framingham modificado por la PCRus, se observó un importante incremento de riesgo cardiovascular en todas las categorías.

La valoración del RCV en los pacientes con VIH, es infraestimada por el score de Framingham. Y el score de Framingham con PCRus tiene mejor predicción, para inicio de tratamiento de los factores de riesgo. El presente estudio no encontró relación estadísticamente significativa entre los factores relacionados con el VIH e incremento del RCV, a excepción del hallazgo entre el incremento del riesgo calculado con D:A:D y el uso de fármacos IPs, que tuvo una relación fuertemente estadística. No hubo concordancia al momento de calcular el RCV entre Framingham, D:A:D y PCRus, pero tuvieron una alta especificidad y VPP, al ser comparado con la prueba de oro.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To establish the modifications and associated factors in the metabolic profile and cardiovascular risk of the HIV patients that belong to the care unit from Enrique Garcés Hospital, through Framingham and D:A:D scores, and hsCRP levels. And to search the agreement of cardiovascular risk calculation between the three methods.

**Methods:** An analytic study was conducted in a cohort of HIV patients whose cardiovascular risk was calculated for the first time five years ago. 95% of 132 patients were included, and 6 patients were excluded from the study because they stopped belonging to the HIV care unit from Enrique Garcés Hospital. The information was recolected through direct interview with the patients and the clinical records. A blood sample was extracted for the hsCRP determination with dry chemistry method. The cardiovascular risk prediction was made with D:A:D, Framingham and hsCRP. To determinate the risk and the associated factors, the Chi and OR test were used. An agreement study with weighted kappa between hsCRP, D:A:D and Framingham scores was performed.

**Results:** In 2015: 56.8% had normal body mass index, 34.6% overweight, and 6.8% grade 1 obesity. In 2010, 5.3% had grade 1 obesity, 30.3% overweight, and 63.6% a normal body mass index. 35.6% were active smokers. 12.1% had arterial hypertension compared with 2010 results, where 2.3% had arterial hypertension. A 2.3% had diabetes mellitus and 22.7% impaired fasting glucose. In 2010: 0.8% were diabetics and the same percentage of impaired fasting glucose was found. In 2015 more than 75% of the patients had lipid metabolic profile alterations. The cardiovascular risk calculated through Framingham score was: 75.8% mild, 18.2% moderate, and 6.1% high risk. In 2010 the results were: 96.4% mild, 2.9% moderate, 0.7% high risk. In 80.3% of the patients, no change in the cardiovascular risk was evidenced. An increase of 18.2% of patients was observed, and 1.5% decreased their cardiovascular risk. The results with Framingham score modified through the HSCR levels were: mild 40.9%; moderate 8.3%, and high 50.8%. When we analyzed the HIV associated factors with the cardiovascular risk modifications, we found: HIV diagnosis time > 10 years OR 1.68, IC 0.58 – 4.85, p=0.34; TARMA time > 10 years OR 1.97, IC 0.67 – 5.75, p= 0.22; abacavir use OR 1.71, IC 0.68 – 4.32, p= 0.26; IPs use OR 0.73, IC 0.22 – 2.36, p= 0.59; CD4 value OR 1.02, IC 0.20 – 5.12, p= 0.98. The score D:A:D gave us the following results: 37.1% mild, 52.3% moderate, 9.1% high, and 1.5% very high risk. These results were compared with the 2010 results and we observed that 23% increased, 3.8% decreased, and 72.7% did not present a modification in the cardiovascular risk. When we analyzed the HIV associated factors with the cardiovascular risk modifications, we found: HIV diagnosis time > 10 years OR 0.95, IC 0.32 – 2.82, p=0.92; TARMA time > 10 years OR 0.78, IC 0.24 – 2.55, p= 0.68; abacavir use OR 1.52, IC 0.63 – 3.68, p= 0.35; IPs use OR 2.73, IC 1.07 – 6.93, p= 0.03; CD4 value OR

0.80, IC 0.16 – 3.98,  $p=0.78$ . The cardiovascular risk calculated through hsCRP levels was: 48.5% high; 37.9% moderate; and 13.6% mild risk. In 2010: the results were 56.5%, 37.0% and 6.5% for the high, moderate and mild risk respectively. The 20.5% of the patients increased their risk, and 35.6% decreased their cardiovascular risk. When we analyzed the HIV associated factors with the cardiovascular risk modifications, we found: HIV diagnosis time > 10 years OR 0.84, IC 0.25 – 2.72,  $p=0.77$ ; TARMA time >10 years OR 0.96, IC 0.29 – 3.17,  $p=0.95$ ; abacavir use OR 0.78, IC 0.28 – 2.14,  $p=0.63$ ; IPs use OR 0.47, IC 0.13 – 1.71,  $p=0.22$ ; CD4 value OR 0.97, IC 0.19 – 4.85,  $p=0.97$ .

The agreement between D:A:D and Framingham:  $k$  0.29, CO 0.59, S 0.37, E 0.97, VPP 0.96, VPN 0.48; Framingham and hsCRP:  $k$  0.03, CO 0.33, S 0.25, E 0.83, VPP 0.90, VPN 0.15; D:A:D and hsCRP:  $k$  0.23, CO 0.68, S 0.68, E 0.72, VPP 0.93, VPN 0.26; modified Framingham and hsCRP:  $k$  0.26, CO 0.68, S 0.65, E 0.83, VPP 0.96, VPN 0.27; D:A:D and modified Framingham:  $k$  0.28, CO 0.65, S 0.69, E 0.59, VPP 0.74, VPN 0.62

**Conclusions:** The HIV patients that belong to the Enrique Garcés Hospital care unit, during this 5 years, presented an increase in the prevalence of the metabolic disease: arterial hypertension and diabetes mellitus; they did not presented a modification in the lipid values compared with the 2010 values. They also presented an increase of their cardiovascular risk calculated with Framingham, D:A:D and hsCRP. The D:A:D score has more sensibility for the detection of the risk. When we modified the Framingham score with de hsCRP leves, the patients had more cardiovascular risk than the risk calculated with the ordinary Framingham score. We conclude that the Framingham score infraestimate the cardiovascular risk in the HIV patients. There was no significant association between HIV associated factors and the cardiovascular risk increament, except between the IPs use and the risk calculated with D:A:D score, where we found a strong association. The agreement of the three scores were poor but the specificity and VPP were high when we compared with the gold standard score.

## **CAPÍTULO I.**

### **INTRODUCCIÓN**

Para el año 1983, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1), se definió como la causa primaria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (Hoffmann, 2005)

En nuestro país el primer caso de VIH/SIDA se reportó en 1984.

Desde la descripción del primer caso de VIH/SIDA hasta la actualidad, han transcurrido ya 3 décadas; durante este tiempo las complicaciones por el virus se han transformado, siendo actualmente aquellas relacionadas con las alteraciones metabólicas, las que están tomando sumo interés; sin restar importancia a las complicaciones secundarias a las infecciones oportunistas, que a nivel mundial, han disminuido en incidencia posterior al apareamiento de la terapia antirretroviral de máxima actividad (TARMA).

Un grupo importante de patologías cuya incidencia en los pacientes con VIH/SIDA sigue en aumento, son las complicaciones cardiovasculares; éstas se encuentran en relación tanto por efecto directo del virus, así como por el uso de los fármacos antirretrovirales.

El síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por VIH, que incluyen un sinnúmero de complicaciones metabólicas y una distribución alterada de la grasa corporal, es de suma importancia en el manejo del VIH. Las complicaciones metabólicas se sabe que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, y varios estudios han demostrado que estos cambios afectan la calidad de vida de los pacientes.

La redistribución de grasa y las complicaciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos se asemejan al síndrome metabólico. Esta condición incluye síntomas como adiposidad central, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia (LDL elevado, hipertrigliceridemia y HDL bajo e hipercoagulopatía.

Se ha demostrado en el transcurso de los años, que el síndrome metabólico, incrementa el riesgo cardiovascular, por lo que se sospecha un riesgo similar de infarto del miocardio, u otros eventos cardiovasculares en pacientes VIH positivos.

El estudio D:A:D reveló un incremento del 27% en el riesgo relativo de infarto del miocardio por cada año de uso de tratamiento con TARMA (Friis-Møller, y otros, May 23, 2003). Los factores de riesgo tradicionales, como la edad avanzada, el sexo masculino, el tabaquismo, diabetes mellitus, y enfermedad coronaria preexistente, tuvieron un mayor impacto sobre el riesgo cardiovascular que la misma TARMA (Sabin C, 2008 Apr 1).

Como consecuencia del síndrome metabólico, se presenta un proceso de aterosclerosis acelerada. Como hipótesis están postulados: la dislipidemia asociada al VIH, lesión endotelial, disfunción endotelial, inflamación e hipercoagulabilidad.

La infección por VIH acelera la aterosclerosis por medio de un efecto proinflamatorio, afectando al endotelio, principalmente a través de la interleucina 6. (Kuller, Feb 2008) (Ross AC, 2008). A más de la IL6, a la proteína C reactiva, se ha asociado como marcador inflamatorio y a su vez a eventos cardiovasculares.

En otros estudios, se ha observado que en pacientes con VIH, además del daño endotelial, existen evidencias de factores que predisponen a un estado de hipercoagulabilidad, como son las concentraciones plasmáticas elevadas de productos endoteliales, incluyendo el factor de von Willebrand y la trombosmodulina soluble (Blann AD, 1997) (Seigneur M, 1997)

Se ha demostrado en estudios in vitro, que las proteínas asociadas al VIH como la gp120 y la Tat, son tóxicos para células vasculares y cardíacas. Además se ha establecido que pacientes con cargas virales elevadas y sin TARMA, presentan una mayor concentración de fragmentos de protrombina, lo que sugiere que elevados niveles de carga viral aumentarían el riesgo de trombosis. (Karmochkine M, 1998)

Al controlar la carga viral se pensaría que el daño inflamatorio producido por el VIH disminuye, sin embargo, a partir de este punto, son los fármacos de la terapia antirretroviral que independientemente contribuyen al daño endotelial (de Gaetano Donati K, 2003) (Fu W, 2005).

Evidencia clínica y experimental acumulada desde hace varios años ha establecido que un proceso inflamatorio inespecífico, en el que se ven implicados muchos reactantes de fase aguda, juega un rol importante en la patogénesis de la aterosclerosis y del consiguiente riesgo cardiovascular. La proteína C- reactiva es una proteína de fase aguda, producida predominantemente en los hepatocitos, bajo la influencia de la interleucina 6 y factor de necrosis tumoral, y se lo considera como uno de los biomarcadores inflamatorios más

estudiados para establecer el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Roberts WL, 2001), (Ridker, 2003)

La OMS predice que para el año 2030, la enfermedad coronaria y el VIH se encontrarán dentro de las tres primeras causas de mortalidad a nivel global. La asociación entre ambas provocará efectos aún mayores a nivel mundial. (Mathers CD, 2006)

En el año 2010, se realizó una primera fase del estudio en los pacientes viviendo con VIH pertenecientes a la unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés. Se incluyeron una totalidad de 138 pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral, y con carga viral indetectable, a quienes se cuantificó la PCRus, y según los valores encontrados se catalogó a la población estudiada con un riesgo cardiovascular elevado (56.5%); riesgo cardiovascular moderado (37.0%) y riesgo cardiovascular bajo (6.5%). En contraste con lo encontrado con la PCRus, el score de Framingham, categorizó a estos pacientes con riesgo cardiovascular leve en un 94%, moderado en un 2.9%, y alto con un 0.7%.

Es de profundo interés, la determinación del riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH/SIDA, y la evaluación del impacto metabólico que han sufrido tras 5 años del primer estudio, para fortalecer las medidas preventivas y terapéuticas individualizadas en estos pacientes.

## **CAPÍTULO II.**

### **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **4. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: GENERALIDADES.**

El síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) es causado por los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2; estos son retrovirus pertenecientes a la familia Retroviridae y a la subfamilia Lentivirus. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH – 1) es el más frecuente en el mundo; contiene cuatro grupos: M, O, N y P siendo el primero el más frecuentemente encontrado a nivel mundial; abarca nueve subgrupos designados A, B, C, D, F, G, H, J, y K. (RC, 2002) (G, 1994.)

El VIH es un virus de ácido ribonucleico (ARN), cuya característica consiste en la transcripción inversa de su ARN, hacia ácido desoxinucleico (ADN), a través de la enzima transcriptasa inversa.

El virus de inmunodeficiencia humana, está provisto de proyecciones externas formadas por las proteínas gp120 y gp41. Cuando el virus se presenta a una célula huésped, proyectan yemas desde su superficie, y se incorpora a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y tipo II del huésped mediante la glucoproteína gp120; de esta forma, se une ésta porción del virus al receptor CD4 de la célula humana, para posteriormente sufrir un cambio conformacional en la estructura del virus, y facilitar la fijación a un grupo de correceptores de superficie de membrana: CCR5 y/o CXCR4.

El paso siguiente a la fijación del virus, una vez activada la proteína gp41 es su fusión con la membrana de la célula. Posterior a la fusión del virus con la célula humana, el ARN viral

ingresa a la célula huésped; en el citoplasma, la transcriptasa inversa cataliza la transformación desde ARN a ADN de doble cadena, y éste en el núcleo celular se integra a los cromosomas de la célula humana, con la acción de la enzima viral, integrasa; es en este momento cuando se forman provirus en actividad replicativa variable o en fase latente. (Trono, 1995.)

La característica fundamental de la enfermedad causada por el VIH, es la inmunodepresión provocada por el déficit cuantitativo y cualitativo de la subpoblación de linfocitos T CD4+, los principales receptores del VIH. Es ésta deficiencia de CD4+ los responsables de la gran cantidad de enfermedades oportunistas, infecciosas y neoplásicas, que van a definir al SIDA. (Armbruster C, 2000) (Vergis EN, 2000)

La particularidad del virus, incluso en pacientes en tratamiento antirretroviral, es que produce una infección crónica latente, debido a que a pesar de la respuesta humoral y celular desencadenada, el VIH, se mantiene en diversos grados de replicación, esto es responsable de una activación inmunológica permanente produciendo entre otros: hipergammaglobulinemia; activación monocitaria; incremento en la producción de citocinas proinflamatorias. (Altfeld M, 2001)

Cuando un estímulo antigénico altera el sistema inmunitario, la expresión de las citocinas aumenta en grado variable; se ha demostrado una potente modulación de la expresión del VIH por citocinas como IL – 1, IL – 2, IL – 3, IL – 6, IL – 12, factor de necrosis tumoral alfa, factor de necrosis tumoral gamma, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos; de igual manera, el VIH también se encuentra suprimido por el interferón alfa y gamma, IL – 4, IL – 10, entre otros; de esta manera, la replicación del virus es el reflejo

del equilibrio entre factores inductores y supresores mediado por citocinas. (Lichterfeld M, 2004)

Los fármacos antirretrovirales, en especial los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN); los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NN); inhibidores de proteasa (IPs); son en parte, responsables del estado proinflamatorio en los pacientes con VIH, que sumado al proceso inflamatorio persistente provocado por el virus, lleva al paciente a un incremento en el riesgo cardiovascular.

Está claro que, desde el inicio del uso de terapia antirretroviral de máxima actividad (TARMA), las infecciones oportunistas y la muerte provocada por estas, son cada vez menores; sin embargo, los efectos adversos inherentes a estos fármacos, son ahora un problema importante al momento del manejo del paciente con VIH.

Uno de los efectos adversos a largo plazo de estos medicamentos, está relacionado con la toxicidad mitocondrial, responsable de procesos secundarios como la lipodistrofia, lipoatrofia y dislipidemia, puntos de suma importancia al momento de hablar del riesgo cardiovascular en paciente con VIH y tratamiento antirretroviral.

La toxicidad mitocondrial, fue inicialmente descrita con la introducción de los inhibidores de proteasa en el tratamiento antirretroviral; actualmente se conoce que los fármacos NN y AN, tienen este mismo mecanismo patogénico para explicar la toxicidad y cambios metabólicos en el organismo. (Brinkman K, 1999.)

Los análogos de nucleósidos, no solo inhiben a la transcriptasa inversa del VIH, también inhiben la polimerasa gama, responsable de la replicación del ADN mitocondrial, provocando una depleción del mismo y como consecuencia, altera las vías metabólicas relacionadas con la cadena respiratoria: síntesis oxidativo de ATP; consumo de NADH y FADH, que son productos finales de la oxidación de ácidos grasos. Esto explica la acumulación de triglicéridos intracelulares micro o macrovesicular. (Miro O, 2002)

La aparición de toxicidad mitocondrial es dependiente de la concentración y tiempo de exposición a los análogos de nucleósidos; dentro de este grupo farmacológico, existen medicamentos con mayor o menor capacidad de inhibición a la polimerasa gama humana; la toxicidad mitocondrial es específica de tejido y existen efectos sinérgicos y aditivos si se combinan dos o más AN. (Mauss S, 2002) (Arnaudo E, 1991)

Clínicamente la toxicidad mitocondrial puede manifestarse en uno o varios de los tejidos blanco, como por ejemplo: un mayor depósito de lípidos a nivel hepático, que conlleva a una insuficiencia hepática o hiperlactacemia. De mayor importancia, es el desarrollo de lipodistrofia o lipoatrofia, provocado por una acumulación anormal de tejido adiposo habitualmente en abdomen o región dorsocervical; o pérdida de tejido adiposo en mejillas, a nivel temporal o de las extremidades. (Walker UA, 2002)

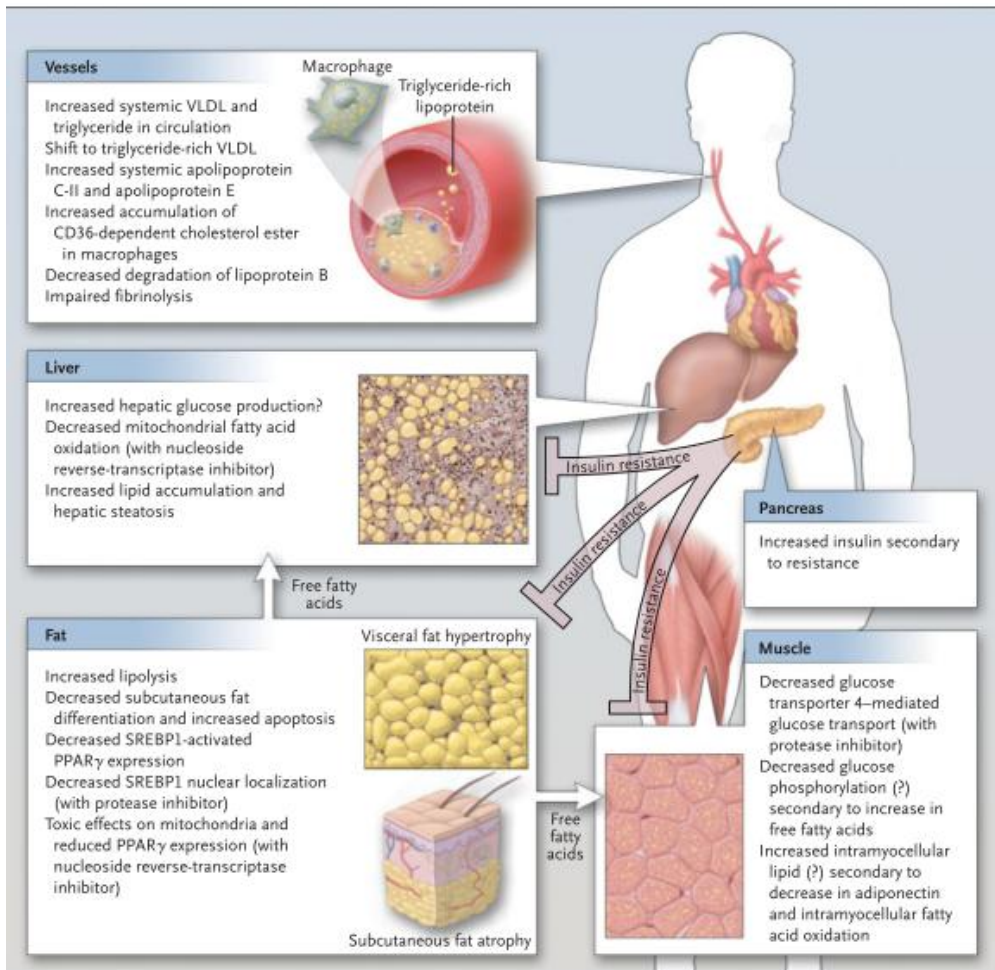
En el síndrome de lipodistrofia incluyen, no solo una distribución alterada del tejido adiposo, sino también, complicaciones metabólicas que están directamente relacionadas con el incrementado riesgo cardiovascular en pacientes VIH. Aún poco se conoce sobre su patogenia, prevención, y tratamiento; la dificultad en su definición refleja su

heterogeneidad clínica; esto ha limitado en gran parte su diagnóstico, el cual se basa generalmente en una interpretación individual y no de una clasificación evaluada. (Bernasconi E, 2002). Se estima que la prevalencia de síndrome de lipodistrofia es del 30 al 50%; se observa con más frecuencia en pacientes que reciben un régimen combinado de análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasa.

Con frecuencia las complicaciones metabólicas complejas se asocian con alteraciones corporales; como son la resistencia a la insulina a nivel hepático y periférico; intolerancia a la glucosa; diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; incremento de ácidos grasos libres y disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL). Estas alteraciones metabólicas con frecuencia aparecen incluso antes de los cambios en la composición corporal. (Addy CL, 2003)

Las hiperlipidemias se observan frecuentemente como efecto secundario de la terapia antiretroviral, de éstas, la más común es la hipertrigliceridemia, y puede acompañarse o no de hipercolesterolemia. Las dislipidemias inducidas por la terapia antiretroviral se caracterizan por aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). (Caron M, 2001)

Los efectos metabólicos en las lipoproteínas inducidos por los fármacos antiretrovirales, son similares a los observados per se por el virus del VIH, que como consecuencia del incremento de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gama, ocurre una mayor lipogénesis, alterando la depuración de triglicéridos postprandiales.



**Ilustración 9. Anormalidades metabólicas inducido por fármacos antiretrovirales. Grinspoon, S., & Carr, A. (2005). Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. N Engl J Med, 352(1), 48–62.**

Todas estas complicaciones metabólicas descritas, se asemejan al síndrome metabólico de la población general. Se conoce perfectamente la asociación del riesgo cardiovascular con el síndrome metabólico; y por esta asociación se sospecha que, en los pacientes con VIH el riesgo a padecer infarto agudo de miocardio, sea similar a la población general, o incluso mayor; hay estudios que confirman esta sospecha, pues, no solo que los pacientes con VIH tienen per se un riesgo cardiovascular inherente al virus y al tratamiento antiretroviral, sino que tienen también, un incrementado número de factores de riesgo cardiovasculares

tradicionales como el tabaquismo, concentraciones elevadas del activador del plasminógeno tisular. (Friis – Moller N, 2003)

Existen recomendaciones como las del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NECP) que han sido propuestas para pacientes VIH negativos con factores de riesgo similares; de acuerdo con estas recomendaciones, el riesgo cardiovascular del paciente con VIH se puede determinar, usando factores de riesgo aislados y mediante la ecuación de Framingham. La predicción de la enfermedad cardiovascular en pacientes VIH, usando esta ecuación tiene sus limitantes; una estimación de riesgo cardiovascular dentro de los siguientes años se determina por las concentraciones pasadas de lípidos y las futuras esperadas del paciente. La hiperlipidemia en pacientes VIH bajo tratamiento no sigue el mismo patrón de 10 años que seguiría la población general, debido a cambios de tratamiento que pueden disminuir las concentraciones de lípidos.

## **5. ATEROSCLEROSIS – FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES:**

Las enfermedades cardiovasculares (los eventos cerebro-vasculares, infarto agudo de miocardio, angina inestable, muerte súbita, enfermedad arterial periférica), son entidades comunes en la población general, con mayor prevalencia en la edad adulta mayor, pero que su riesgo se ve reflejado desde edades muy tempranas. Estas entidades representan un alto costo socio – económico, con altos porcentajes de morbimortalidad.

Existen factores de riesgo claramente identificados como son el tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, factores psicosociales, dieta hipercarbonatada, consumo regular de alcohol y sedentarismo; los cuales son, en su mayoría modificables a través de medidas específicas, farmacológicas y no farmacológicas. Esto está debidamente notificado en varios estudios como en el INTERHEART, el cual encontró que en 90% de los pacientes padecían uno o más de los factores de riesgo descritos. (Yusuf S, 2004)

La aterosclerosis es la responsable de la mayoría de los casos de enfermedad cardiovascular; este es un proceso insidioso, que inicia con la formación de estría grasa desde el nacimiento y progresan hasta la formación de placas en la vida adulta, culminando con la oclusión trombótica y posteriores eventos cardiovasculares en edades avanzadas.

El proceso de crecimiento y formación de la placa aterosclerótica es discontinua, ya que alternan episodios de inactividad relativa con períodos de rápida evolución, la mayor parte

de veces, las expresiones clínicas son de tipo crónico, aunque en varias ocasiones pueden presentarse de manera aguda. Otras veces en cambio, los pacientes nunca expresan manifestaciones clínicas, a pesar de padecer aterosclerosis difusa y generalizada.

Para que se dé inicio la aterogénesis, es necesaria previamente la existencia de disfunción endotelial, en donde se activan procesos inflamatorios y oxidativos, y en conjunto con la dislipidemia e hipertensión arterial, se producen cambios funcionales en las células endoteliales. Las células disfuncionales pierden la capacidad vasodilatadora, tienen mayor efecto trombogénico y producen desregulación en la expresión de varias moléculas de adhesión. (Anthony S. Fauci, 17a edición)

Las moléculas de adhesión se encuentran limitadas principalmente por fuerzas de cizallamiento laminares, ya que incrementan la producción local de óxido nítrico, el cual a más de poseer propiedades vasodilatadoras, actúa como autacoide antiinflamatorio. (Anthony S. Fauci, 17a edición)

La lesión inicial en la aterosclerosis, como se mencionó previamente, es la formación de la estría grasa, que consiste en acumulación de lipoproteínas en la capa íntima de la arteria; normalmente el endotelio representa una barrera parcial frente a la entrada y salida de moléculas como las LDL, cuando las células endoteliales se encuentran alteradas; las partículas de LDL incrementan su entrada y retención en la capa íntima. Esta acumulación, junto con proteoglicanos de la matriz extracelular, facilita la captación de lipoproteínas y procesos oxidativos, que a su vez, generan hidroperóxidos, lisofosfolípidos y productos aldehídicos de degradación de ácidos grasos y fosfolípidos. (Pedro Farreras Valentí)

La formación de la estría grasa, facilita la acumulación de leucocitos, que caracteriza a la formación de las lesiones ateroscleróticas incipientes; son los macrófagos y los linfocitos, las células inflamatorias principales en el ateroma que se encuentra en formación; estos residen en la capa íntima de la arteria, una vez que han penetrado la capa endotelial, este proceso está regulado por citocinas con función de factores quimiotácticos como la proteína 1 quimiotaxina de monocitos. Esto representa la segunda fase de la aterosclerosis, denominada “migración leucocitaria”. (Cecil, 2008)

La tercera fase, consiste en la formación de células de “espuma”, esta se produce posterior a la captación por endocitosis de partículas de lipoproteínas, por parte de macrófagos maduros. Algunos macrófagos con contenido lipídico, pueden abandonar la pared arterial, y de esta manera exportar lípidos, con posterior acumulación de estos y propensión a la formación del ateroma, siempre y cuando exista un desequilibrio entre los lípidos acumulados frente a los eliminados por el sistema fagocítico mononuclear. (Anthony S. Fauci, 17a edición) Una serie de células espumosas, sufren apoptosis, formando de esta manera, un centro necrótico con tejido fibroso, característica principal de una lesión aterosclerótica más avanzada. Para este último proceso participan citocinas como IL – 1, y TNF – a, que a su vez, inducen la producción de factores de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento fibroblásticos. Además de estos mediadores locales, los productos de coagulación y la trombosis contribuyen a la evolución del ateroma (Cecil, 2008)

Conforme las lesiones ateroscleróticas avanzan, se forman abundantes plexos microvasculares, que favorecen a la progresión de la lesión por mecanismos como el aumento del tránsito de leucocitos al ateroma, al ofrecer una gran superficie de contacto; los plexos microvasculares representan además, focos hemorrágicos dentro de la placa; estos son vasos sanguíneos friables, y provocan extravasaciones, que incrementan la respuesta de trombosis con la formación de fibrina. La placa de ateroma, en su fase final, acumula proteínas como la osteocalcina, osteopontina y proteínas morfógenas óseas, con depósito de calcio. (Berliner JA, 1995)

Está bien establecido la presencia de biomarcadores de la inflamación en el proceso de aterosclerosis; entre otros, los principales biomarcadores son: citocinas, endotelina I, moléculas de adhesión, anticuerpos antioxidantes, y microorganismos, que entre los más estudiados son la *Chlamydia pneumoniae*, Citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, Hepatitis A, Herpes virus simple, y VIH tipo 1; la infección crónica actúa mediante un sinnúmero de mecanismos, como la lesión vascular directa, e inducción de un estado inflamatorio crónico. (Mathew V, 1997) (Ihling C, 2001) (Inoue T, 2001)

Todo el proceso de aterosclerosis se ve incrementado por factores de riesgo, unos que son inherentes al ser humano y que no pueden ser intervenidos o modificados; y otros en cambio, son factores que pueden ser modificados durante la vida para disminuir su participación en la patogénesis de la aterosclerosis.

Las enfermedades cardiovasculares se presentan en ambos sexos y en todas las edades, pero la prevalencia varía según la interacción con otros factores de riesgo. La historia familiar,

es un factor de riesgo, no modificable e independiente, para las enfermedades coronarias. Las anomalías de los lípidos y lipoproteínas como son el aumento de colesterol total, LDL, disminución del HDL, aumento de triglicéridos, de la lipoproteína A, apolipoproteína B, disminución de apolipoproteína A – I y E, se asocian también a un incremento en el riesgo cardiovascular. (Anthony S. Fauci, 17a edición).

Las guías internacionales recomiendan mantener como un valor óptimo de colesterol LDL <100mg/dl, Colesterol Total <200mg/dl, colesterol HDL >60mg/dl, y Triglicéridos <150mg/dl. Estas recomendaciones nacen a partir de la observación de varios estudios, en que los pacientes que mantenían estos valores, no presentaban eventos cardiovasculares (National Cholesterol Education Program, 2002). Actualmente las últimas guías de tratamiento de dislipidemias publicadas por el ACC/AHA, se enfocan en los valores del colesterol LDL para recomendar el manejo con estatinas. Clasifica a los pacientes en 4 grupos (pacientes con valores de colesterol LDL >190mg/dl; con enfermedades cardiovasculares; diabéticos entre los 40 – 75 años, sin enfermedad cardiovascular con valores de LDL entre 70 – 189mg/dl; y pacientes sin diabetes ni enfermedad cardiovascular, con valores de LDL entre 70 – 189mg/dl que tengan un riesgo cardiovascular estimado a los 10 años mayor de 7.5%), estos 4 grupos son, según la evidencia los que se beneficiarán del tratamiento hipolipemiente, y según se considere un tratamiento moderado o intensivo, se recomienda el descenso del colesterol LDL entre 30 a 50% o >50% respectivamente (Stone et al., 2014).

### ATP III Classification of LDL, Total, and HDL Cholesterol (mg/dL)

#### LDL Cholesterol – Primary Target of Therapy

<100	Optimal
100-129	Near optimal/above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high

#### Total Cholesterol

<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥240	High

#### HDL Cholesterol

<40	Low
≥60	High

**Ilustración 10. Valores de Colesterol recomendados en la población general. National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Circulation. 2002; 3147-3421.**

La hipertensión arterial es otro factor de riesgo conocido para enfermedades cardiovasculares, si bien, tanto la presión arterial sistólica como diastólica, tienen un riesgo potencial similar, se ha encontrado que cuando existe una elevación de la presión arterial sistólica de manera aislada, se asocia con gran importancia a eventos coronarios y cerebrovasculares. (Franklin SS, 2001)

La resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e intolerancia a los hidratos de carbono, son factores de riesgo adicionales para enfermedades cardiovasculares. Un factor asociado a los anteriormente nombrados está la obesidad, que no solo incrementa por sí solo el riesgo cardiovascular, sino que, incrementa el riesgo a padecer trastornos de los lípidos, glucosa e hipertensión arterial. (Yusuf S, 2004) (Almdal T, 2004) (Eckel RH, 2004)

La dieta rica en calorías, grasas saturadas y baja en frutas y vegetales; el sedentarismo, consumo de cigarrillo, consumo de grandes cantidades de alcohol son factores de riesgo cardiovasculares modificables establecidos. (Njolstad I, 1996) Factores adicionales como la insuficiencia renal en cualquier grado, el estrés emocional han sido asociados a un incremento en el riesgo de padecer infarto agudo de miocardio.

## **6. VIH Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Desde la llegada de la terapia antiretroviral de máxima actividad, la prevalencia de las complicaciones infecciosas en los pacientes PVV, ha bajado de manera considerable. A los 10 años de la primera descripción de casos de VIH, las infecciones oportunistas eran responsables del 80% de la mortalidad en estos pacientes, actualmente, últimos estudios, estiman que la mortalidad por estas infecciones han caído a menos del 20%. (Weber et al., 2013) Los pacientes portadores de VIH, actualmente, no solo tienen una mayor esperanza de vida, con mejor calidad de la misma, sino que, las causas de mortalidad son comparables con aquellos pacientes sin infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Debido a que los pacientes portadores de VIH con TARMA, tienen más esperanza de vida, y envejecen con la infección, se exponen, no solo a las enfermedades inherentes a la inmunodeficiencia por el virus, sino también a enfermedades crónicas, secundario a varios mecanismos; muchas de estas, con incrementada prevalencia en la población de pacientes con VIH. Tanto el envejecimiento como la infección por el VIH, se asocian con importantes cambios en la inmunidad y en la defensa del huésped: las células alcanzan una senescencia replicativa con mayor producción de citoquinas proinflamatorias: existe un

incremento en la producción de radicales libres, disfunción mitocondrial; hay elevados niveles de proteína C - reactiva, factor VIII, IL - 6, fibrinógeno, entre otros, que incrementan la activación de vías de la inflamación, aumentan la posibilidad de toxicidad secundario a medicamentos antiretrovirales. El envejecimiento, y el VIH, en asociación con TARMA, se relacionan con una mayor pérdida de masa muscular y redistribución de tejido adiposo. Todo esto produce como consecuencia, un estado inflamatorio persistente, alteración en los niveles de los lípidos, mayor resistencia a la insulina, y mayor prevalencia en el incremento de la presión arterial, y por lo tanto un elevado riesgo cardiovascular.(Effros et al., 2008).

Las enfermedades cardiovasculares, se ubican en segundo puesto de causas de morbimortalidad en pacientes VIH, luego de las enfermedades neoplásicas. (Effros et al., 2008). Otros estudios, ubican a las enfermedades cardiovasculares, como la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes portadores de VIH en terapia antiretroviral de máxima actividad. (Boccaro F, 2013). La patología cardiovascular en esta población, se conoce que es incluso mayor, por la presencia de factores de riesgo, diferentes a los tradicionalmente conocidos. Factores como el uso de la terapia antiretroviral, sobre todo cuando incluyen grupos farmacológicos como los IPs o AN. (Longenecker et al., 2013), la coinfección con el virus de la hepatitis B y C, el virus del VIH per sé añade riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares, esto lo demuestran en un estudio, donde se evidencia que la disminución del conteo de CD4 y el incremento de la carga viral, predice riesgo para infarto agudo de miocardio. (Lang et al., 2012).

Cerca de 4159 pacientes VIH positivos, fueron incluidos en un estudio realizado desde el año 1996 hasta el 2001, y encontró que las causas de hospitalización por eventos vasculares o infarto de miocardio, fueron superiores que en la población VIH negativo. (Klein D, 2002). Una cohorte de aproximadamente 4000 pacientes con VIH fueron comparados con un millón de personas sin la infección, y encontró de manera similar, que los eventos de infarto agudo de miocardio se presentaban en mayor proporción en PPVS. (Triant VA, 2007)

El estudio RAPID II, estudio prospectivo, que tomó datos de 7 países de Latinoamérica: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela, incluyó a 4010 pacientes mayores de 18 años con infección por VIH, en tratamiento antiretroviral durante un período de por lo menos un mes. Se tomaron datos relacionados con factores de riesgo cardiovascular como son: presión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, hábito tabáquico, historia familiar de enfermedades cardiovasculares, dieta, actividad física, y medicación. Se encontró que un 80.2% y 46.7% tenían dislipidemia y hábito tabáquico respectivamente. El 3.6% fueron diabéticos, el 31.5% de los pacientes tenían hipertensión arterial. Del 80% de los pacientes con dislipidemia, el 55.8% fue por la presencia de hipertrigliceridemia y el 49.5% por bajos niveles de HDL. El riesgo cardiovascular promedio, calculado con el Score de Framingham fue intermedio, pero distribuido de manera diferente en los distintos países estudiados: Brasil y Chile tuvieron los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, mientras que Colombia y Ecuador tuvieron a los pacientes con menor puntaje de riesgo cardiovascular. El 10.2% de los pacientes obtuvieron el mayor puntaje para riesgo cardiovascular elevado por el score de Framingham (Cahn et al., 2010).

El riesgo de enfermedad coronaria en pacientes VIH, está influenciado de manera significativa por factores de riesgo tradicionales, el estudio realizado por Triant et al., demostró que los pacientes admitidos por infarto agudo de miocardio, tenían una mayor proporción de enfermedades como hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia comparados con pacientes sin infección por el VIH. Sin embargo, luego de ajustar los resultados para los factores de riesgo tradicionales, los rangos de aterosclerosis en pacientes VIH, continuaban siendo superiores (Triant VA, 2007), (Savès M, 2003). Otro hallazgo similar se encontró en un estudio, donde concluyen que el riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con VIH se presenta incluso en ausencia de variables de riesgo metabólico tradicionales (Van Wijk et al., 2006).

Los pacientes con infección por VIH, que han sufrido infarto agudo de miocardio, es común la afectación de un solo vaso coronario, tienen un SCORE TIMI bajo, y la recuperación a corto plazo por lo general es muy favorable. Los resultados, posterior a una angioplastia, son también buenos, sin embargo, los pacientes infectados por el VIH, tienen más riesgo de reestenosis, representando al 43% de los pacientes sometidos a este procedimiento. (Matetzky S, 2003), (Hsue PY, 2004). No existen datos publicados con seguimiento a largo plazo, de pacientes con infección por VIH sometidos a bypass coronario. Contrariamente con lo encontrado por los estudios previamente nombrados, un metaanálisis realizado por D'Ascenzo, encontró que, los pacientes con infección por VIH, que presentaron eventos coronarios, se caracterizaron por ser de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), y con afectación multivaso. (D'Ascenzo F, 2012)

Se han reportado, diferencias de género en la población con VIH, para la presentación de enfermedades cardiovasculares; esto tiene relación con el peso corporal, otros factores de riesgo tradicionales y diferencias genéticas (receptores intranucleares involucrados en el metabolismo del colesterol, está modulado por hormonas sexuales). Está comprobado que el género femenino tiene más riesgo de sufrir las reacciones adversas de los fármacos antiretrovirales, llevando de esta manera a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. (Calcagno A, 2013)

El proceso inicial de la aterosclerosis en la población general, depende de la inflamación crónica, mediado por múltiples citocinas, como fue explicado en el capítulo anterior.

De forma similar, en los pacientes con VIH, se han identificado vías de inflamación crónica que producen daño vascular y aterosclerosis prematura; las citocinas involucradas en estos procesos son principalmente la interleucina 6 (IL - 6), y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP -1). La IL - 6 se vincula con un incremento en la mortalidad, secundario a enfermedades cardiovasculares, mientras que la (MCP - 1) cuando se encuentra en bajas concentraciones, provoca una reducción en el proceso aterosclerótico. (Amish A. Patel, 2015).

VIH y aterogénesis	Mecanismo	Biomarcadores en estudios clínicos de pacientes sin TARGA	Marcadores surrogados de aterosclerosis en pacientes sin TARGA
Efectos directos	Inflamación	↑ IL-6 <sup>6,11</sup>	Aumento del EIM carotídeo en pacientes <i>naïve</i> frente a seronegativos <sup>83</sup> Correlación inversa VDE y carga viral VIH <sup>37,38,39</sup> ↓ Elasticidad arterial en <i>naïve</i> frente a seronegativos <sup>84,85</sup> ↑ Prevalencia calcificación de la arteria coronaria en <i>naïve</i> frente a seronegativos <sup>86</sup>
		↑ TNF- $\alpha$ <sup>11</sup>	
	↑ MCP-1 <sup>18,35</sup>		
	↑ PCRu <sup>36</sup>		
	↓ IL-10 <sup>2</sup>		
Disfunción endotelial	↓ Adiponectina <sup>2</sup>	↑ VCAM-1 <sup>2,3,12,17,18,35,40</sup>	
	↑ ICAM-1 <sup>3,12,36,40</sup>	↑ Factor von Willebrand <sup>3,12,35</sup>	
	↑ 7,8-dihidro-8-oxoguanina en células T CD4 <sup>+41</sup>	↓ Actividad ADN glucosilasa <sup>41</sup>	
Estrés oxidativo	↑ Concentración peróxidos <sup>43</sup>	↑ Dímero D <sup>6</sup>	
	↑ tPAI-1 <sup>36</sup>	↑ t-PA <sup>67</sup>	
	↑ t-PA <sup>67</sup>		
Coagulación	↑ Células CD8+/HLA-DR+/CD38 <sup>+51</sup>		
	↑ Expresión receptor TNF alfa 2 <sup>51</sup>		
Efectos indirectos	Activación inmune	↓ cHDL <sup>52-55</sup>	
	Dislipidemia	↑ Triglicéridos <sup>61</sup>	

**Ilustración 11. Efectos directos e indirectos del VIH favorecedores de la aterogénesis.** Masiá, M., & Gutiérrez, F. (2009). Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 27(Supl 1), 17–23. (Masiá & Gutiérrez, 2009)

En el estudio publicado por Mercié et al., hay dos fases de la respuesta inflamatoria, en las que puede estar implicada la progresión de la aterosclerosis en los pacientes infectados por VIH: durante la reconstitución inmune y por la migración leucocitaria trans-membrana.

La migración de los linfocitos T CD4 se relaciona con la expresión de otros linfocitos y liberación de factor de necrosis tumoral, estos llevan al debilitamiento de la placa fibrosa, e induce apoptosis de las células del músculo liso subendotelial (Mercié P, 2005)

En los estadios iniciales de la infección del VIH, los niveles de colesterol total y de HDL son inferiores. La disminución progresiva de las células CD4, se asocia a una reducción del clearance de las partículas de LDL, y un menor nivel de apolipoproteína B (Riddler SA, 2003), (Shahmanesh M, 2005). Estos cambios son desencadenados por la desregulación del metabolismo lipídico intracelular. (Mujawar Z, 2006).

El eflujo de colesterol, es la vía por el cual se remueve el exceso de colesterol desde las células, hacia aceptores extracelulares. Este mecanismo es importante para la homeostasis de colesterol celular, y su alteración conlleva a la acumulación intracelular de colesterol y desarrollo de aterosclerosis. Al analizar a los macrófagos infectados por el VIH, se demostró una inhibición del eflujo de la apolipoproteína A - I, y esta tiene correlación directa con el nivel de replicación del virus y expresión de proteína viral. La principal proteína viral involucrada como se nombró anteriormente es la proteína nef, que tiene como principal blanco a los transportadores de unión de ATP (ABCA1) (Mujawar et al., 2006). Además del daño endotelial, la replicación del virus de inmunodeficiencia humana, y la activación inmunológica, promueven las vías de coagulación y fibrinólisis. Más allá del rol que juegan estos, en el inicio de la aterosclerosis, la activación plaquetaria crónica promueve la aterogénesis e incrementan el riesgo de trombosis. (Seigneur M, 1997).

La translocación bacteriana ha sido implicada como posible causa de la activación inmunológica persistente, y actualmente se la atribuye en parte, al rol en la progresión de la aterosclerosis. Los lipopolisacáridos, que en los pacientes con VIH se encuentran elevados, activan al sistema inmunológico al unirse a macrófagos y a monocitos CD14. Un estudio retrospectivo con 91 pacientes, realizó la medición del grosor de la capa íntima - media y a la medición de CD14 sérico. Se encontró que el incremento en los valores del CD14 era directamente proporcional con el incremento del grosor de la capa íntima - media, concluyendo así que los biomarcadores de translocación bacteriana predicen la progresión subclínica de aterosclerosis en pacientes portadores de VIH (Kelesidis, Kendall, Yang, Hodis, & Currier, 2012).

Tanto la infección por el VIH como el tratamiento antiretroviral, afectan la función de los vasos arteriales. La infección del VIH en tejidos diana, la inflamación y la inmunosupresión inducida por el VIH, junto con comorbilidades como el abuso de alcohol, el tabaquismo y sedentarismo, contribuyen a la disfunción endotelial.

Los fármacos antiretrovirales, con sus efectos directos en la vasculatura, así como efectos indirectos mediados por las complicaciones metabólicas que estos acarrearán, también alteran la funcionalidad del endotelio vascular. (Dubé et al., 2008).

La disfunción endotelial precede y está relacionada con las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis. Existe una alteración endotelial en pacientes VIH sin tratamiento antiretroviral, esta alteración mejora con la TARMA, pero no regresa a un estado normal.

Los mecanismos por los que el virus induce a una disfunción del endotelio, no está comprendido en su totalidad, pero entre los conocidos están: desórdenes del nivel de lípidos, activación endotelial relacionada con las proteínas virales, desregulación de citoquinas, efecto directo del VIH en el endotelio y células del músculo liso, y activación de macrófagos. (Dubé et al., 2008).

Uno de los primeros estudios que sugirió la hipótesis del efecto proinflamatorio y procoagulante del VIH, fue el estudio SMART. Este estudio incluyó a más de 5000 pacientes, que fueron sometidos a supresión virológica continua, versus interrupción intermitente en función al recuento de CD4, es decir comenzar TARMA con CD4 inferior a 250 células y suspenderlo con CD4 superior a 350. El estudio concluye que, los pacientes sometidos a interrupción virológica intermitente, tienen más episodios cardiovasculares. (El-Sadr WM, 2006). Un subestudio anidado en el estudio SMART, se encontró que los

valores iniciales elevados de IL – 6, PCRus y dímero D, se asociaban a un peor control virológico y mayor mortalidad. Se piensa que la presencia de carga viral detectable tras la supresión de TARMA provoca un aumento del efecto procoagulante y proinflamatorio. Esto se demuestra con el incremento de los niveles de IL – 6, PCR ultrasensible y Dímero D hasta un 30 y 16% respectivamente, en el grupo de pacientes con supresión virológica intermitente, versus a un 0 y 5% en los pacientes con supresión virológica continua (Kuller, Feb 2008).

En un estudio realizado por Boulware et al. en el cual se incluyó a 63 pacientes en etapa pre tratamiento, y un mes luego de su inicio; a estos pacientes se procedió a la medición de marcadores inflamatorios como la PCRus, dímero D, IL – 6, y ácido hialurónico. Se concluyó que en aquellos pacientes que tuvieron niveles elevados de estos marcadores, se asoció a mayor riesgo de mortalidad, eventos relacionados con la inmunodepresión y mayor riesgo de síndrome de reconstitución inmune.(Boulware et al., 2011). Un hallazgo similar tuvo un estudio, que relacionó a pacientes portadores de VIH y con dependencia al alcohol; se encontró que los altos niveles de PCRus e IL – 6 se asociaron a mayor mortalidad y estado inflamatorio (Fuster et al., 2014).

El estudio ACTG 5102, demostró que con la interrupción del tratamiento, se presentaba una disminución del colesterol total y triglicéridos, así mismo disminuía el nivel de HDL. Esto se acompañó de una mayor inmunoactivación, con incremento de CD8, HLA - DR y CD 38, y mayor nivel de inflamación, corroborado por los niveles incrementados del receptor del factor de necrosis tumoral (Tebas P, 2008).

La activación inmunológica, incluso en los pacientes con supresión virológica adecuada, como se ha dicho anteriormente, incrementa la enfermedad aterosclerótica en pacientes infectados por VIH. La población controladores elite con VIH - 1, representan la población ideal para explorar el potencial rol de la activación inmunológica persistente sobre la patogenia de la aterosclerosis, sin tener factores de confusión como son los altos niveles de replicación viral en pacientes naive, o la terapia antiretroviral.

La investigación realizada por Pereyra et al., que incluyó a 10 pacientes controladores elite, escogidos por tener criterios de inclusión como: no haber presentado blips virales o no haber utilizado TARMA, ausencia de enfermedades cardiovasculares o renales, y cuya carga viral se encontraba en  $< 48$  copias. Este grupo de pacientes fueron comparados con pacientes VIH + crónicos en tratamiento antirretroviral, con carga viral indetectable, y un tercer grupo de pacientes sin VIH; estos dos grupos de igual manera no tenían historia de enfermedades cardiovasculares. El grupo tanto de los controladores elite como los pacientes con VIH+ crónicos, tenían un tiempo de enfermedad promedio de 15 años, edades similares, y factores de riesgo cardiovasculares tradicionales semejantes, incluyendo el tabaquismo y Score de Framingham. Los tres grupos fueron sometidos a la medición de placas ateroscleróticas en las coronarias. Se encontró que en el grupo de controladores elite, la presencia de placas en las coronarias fue significativamente incrementado, comparado con los pacientes sin VIH, de igual manera, el porcentaje fue mayor comparado con los pacientes VIH crónicos con TARMA y con carga viral controlada, pero este resultado no fue estadísticamente significativo. Además el score de calcio de la misma forma, fue mayor en controladores elite que en los otros dos grupos. En contraste con los grupos VIH crónicos y el grupo de pacientes sin VIH, los controladores elite no presentaron elevación de la PCRus. (Florencia Pereyra, 2012)

Un estudio realizado en pacientes con infección por VIH, cuyo promedio de edad se ubicaba entre los 49 años, sin enfermedades cardiovasculares preexistentes, encontraron como indicador subclínico de aterosclerosis, al engrosamiento de la capa íntima - media de la arteria carótida, y concluyeron que la infección por VIH se asocia a una aterosclerosis más extensa, e identifican al VIH como un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares (Grünfeld et al., 2009).

---

**Table. Mechanisms by Which HIV Infection and ART May Adversely Affect the Vasculature**

HIV infection

1. Endothelial dysfunction
2. Lipid disorders associated with HIV infection
3. Viral protein-related endothelial cell activation
4. Systemic inflammatory cytokine-chemokine dysregulation
5. Direct HIV infection of endothelium and vascular smooth muscle cells
6. Enhanced atheroma formation by activated macrophages
7. Prothrombotic state

ART

1. Endothelial dysfunction
  2. Increased endothelial permeability
  3. Increased oxidative stress
  4. Increased mononuclear cell adhesion
  5. Insulin resistance
  6. Accelerated lipid accumulation in vessel wall
  7. Persistent inflammation and immune activation
  8. Impaired response to vascular injury
  9. ART-associated lipodystrophy leading to metabolic disorders, increased systemic inflammation, and reduced circulating adiponectin
- 

**Ilustración 12. Mecanismos por los cuales el VIH y TARMA alteran el endotelio vascular. Dubé, M. P., Lipshultz, S. E., Fichtenbaum, C. J., Greenberg, R., Schecter, A. D., & Fisher, S. D. (2008). Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on the Heart and Vasculature. *Circulation*, 118(2), e37.**

D'Ascenzo, estudió a más de 1200 pacientes con VIH, y 1000 pacientes controles, encontró que, los pacientes con bajos niveles de CD4, se asociaba a mayor aterosclerosis coronaria, particularmente secundario a un incremento en la proporción de placas arteriales no calcificadas, documentado en angiografía coronaria. (D'Ascenzo et al., 2015)

Las placas no calcificadas en los vasos arteriales, son el proceso inicial de la aterosclerosis; estas se asocian como marcador de un incrementado riesgo para la ruptura de la placa. En un estudio, se observó que, pacientes con VIH, tienen mayor prevalencia de atenuación lenta de la placa y remodelamiento positivo, características fisiopatológicas, asociadas con un incrementado número de eventos cardiovasculares. (Duarte H, 2012), (Zanni Markella V, 2013). Hsue et al., concluye en un estudio, que la aterosclerosis progresa de manera preferencial en la bifurcación de la carótida en los individuos infectados con VIH. Además demostró que la PCRus, como marcador inflamatorio, se encuentra elevado en estos pacientes, y se asocia a la progresión de las placas en las regiones de bifurcación (P. Y. Hsue et al., 2012)

El conteo de CD4 ha sido asociado de manera independiente en el incremento del riesgo cardiovascular. Un número de 13369 pacientes con VIH, fueron sometidos a estudio de cohorte desde el año 95 hasta el año 2010. 2584 pacientes en supresión virológica fueron escogidos para evaluar el conteo de CD4 y sus variaciones, con el objetivo de observar la asociación entre una caída de más del 30% de CD4, con enfermedades cardiovasculares, cáncer o muerte. En 56 pacientes se evidenció una caída del conteo de CD4 en un promedio de 492 a 240 células. Este descenso se asoció a un incremento en el riesgo cardiovascular, cáncer o muerte, a los 6 meses de la declinación de los CD4 (Helleberg et al., 2013). Un estudio realizado en 13 años de seguimiento, en pacientes portadores de VIH comparados con la población general, concluye que los eventos de infarto agudo de miocardio en pacientes con VIH, se presentan en un número similar a la población general,

cuando el conteo de CD4 se encuentra sobre las 500 células, y un conteo menor, se asocia como un factor de riesgo independiente para eventos coronarios (Silverberg et al., 2014).

En una reciente publicación, en la Décimo Quinta Conferencia Europea de SIDA en España (EACS2015), se realizó la presentación de una nueva investigación, donde se confirma que, un paciente infectado por el VIH, a partir de los 10 años de infección, tiene el doble de riesgo para presentar infarto agudo de miocardio, comparado con los pacientes que recién han adquirido la infección; esto se observa de manera independiente a: la edad de seroconversión o nivel de carga viral. Junto al tiempo de diagnóstico del VIH, la inmunosupresión, también incrementa el riesgo, un conteo de CD4 inferior a 100 células, aumenta aproximadamente 4 veces el riesgo, comparado con pacientes con conteo de CD4 superior a 100 células. En esta investigación se relacionó a los eventos coronarios con la duración del VIH, el último conteo de CD4 y carga viral, el nadir de CD4, el tiempo de duración de la inmunosupresión (tiempo con CD4 <200). (Lyons & al, 2015)

Uno de los estudios más grandes sobre el riesgo cardiovascular y el uso de TARMA, es el estudio D:A:D, demostró que además de la TARMA como factor de riesgo cardiovascular, se encontró que, la dislipidemia, tabaquismo, sexo masculino, DM2, edad avanzada e historia previa de eventos cardiovasculares, aumentaban la predisposición para infarto agudo de miocardio. (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group).

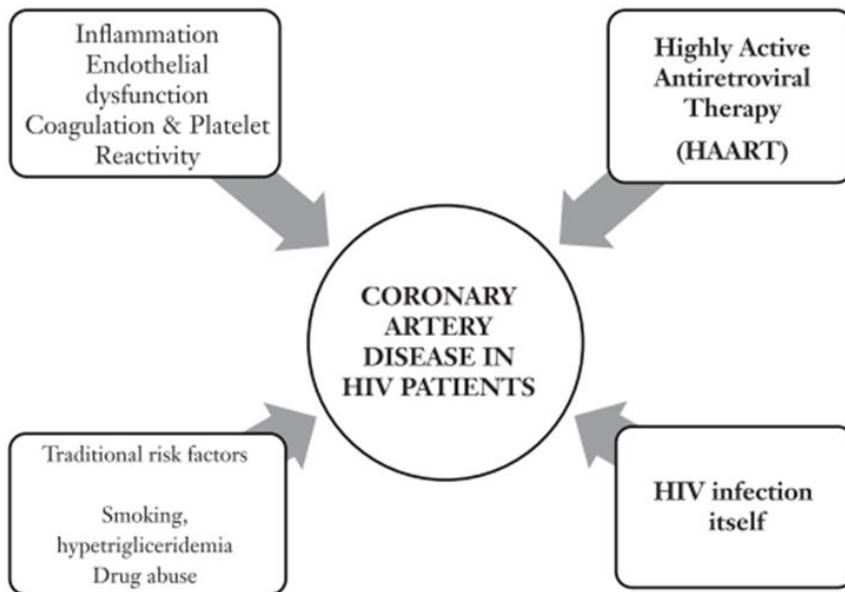
Un estudio que tomó a dos grandes cohortes: El WIHS y MACS, incluyó a 931 hombres y 1455 mujeres infectados con VIH, y 1099 hombres y 576 mujeres sanos, que fueron

sometidos a la predicción de riesgo cardiovascular con variables de edad, sexo, niveles de lípidos y presión arterial, diabetes y hábito tabáquico. Se encontró en hombres, un 2% de riesgo moderado y un 17% de riesgo alto; en mujeres el valor fue similar, 2% de riesgo moderado y 12% de riesgo cardiovascular elevado. Al comparar el riesgo entre paciente en TARMA o no, el riesgo fue menor en aquellos sin tratamiento antiretroviral. El bajo nivel socioeconómico y un índice de masa corporal alto, fueron los principales predictores para incrementar el riesgo cardiovascular desde moderado a alto (Kaplan et al., 2007).

La terapia antiretroviral, mejora la disfunción endotelial a corto plazo, sin embargo, a largo plazo se ha descrito una severa alteración en la funcionalidad endotelial, sobre todo en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de proteasa (IPs). Posibles mecanismos incluyen: incremento en la producción de óxido nítrico, reducción de la sintetasa de óxido nítrico, alteración del eflujo de colesterol desde las células “espuma”, y acumulación de macrófagos con colesterol en su interior. (Stein et al., 2001). Otro mecanismo por el cual los IPs inducen a la producción de aterosclerosis, se explica, al conocer su efecto en la inhibición de proteínas de degradación, involucradas en el metabolismo del colesterol y triglicéridos. Los IPs de manera directa afectan el metabolismo intracelular del colesterol, a través de la desregulación del receptor CD36, provocando la acumulación de esterol en los macrófagos (Dressman J, 2003). Actualmente incluyen como mecanismo de los IPs en el aumento del riesgo cardiovascular, a su intervención en el estrés oxidativo y en el sistema ubiquitina – proteasoma (Reyskens & Essop, 2014).

Worm et al., que forma parte del grupo de estudio D:A:D, concluye que los principales fármacos antiretrovirales asociados con un mayor riesgo cardiovascular fueron: indinavir, lopinavir - ritonavir, didanosina y abacavir (Worm et al., 2010)

El estudio de Flisiak, et al., incluyó a 328 pacientes, con edades entre los 23 a los 75 años, se los dividió en 2 grupos; el grupo A con 148 pacientes en tratamiento con atazanavir y ritonavir; el grupo B con 180 pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir. Si bien los resultados de la escala SCORE para riesgo cardiovascular, no fue estadísticamente significativo, se observó que en el grupo B, los niveles de colesterol y triglicéridos fueron superiores, mientras que los niveles de glicemia fue mayor en grupo A. (Flisiak et al., 2015).



**Ilustración 13. Patogenia de la enfermedad coronaria en pacientes portadores de VIH.** Enrico Cerrato, Fabrizio D'Ascenzo, et al. Acute coronary syndrome in HIV patients: from pathophysiology to clinical practice. Cardiovasc Diagn Ther 2012; pag 52.

Imaging Modality	HIV vs. Matched Controls	Associations
Carotid ultrasound Carotid intimal-medial thickness	First to show higher rates of atherosclerosis; 0.04 mm thicker in HIV (from meta-analysis)	Smoking, dyslipidemia, low nadir CD4 T-cell count and increased lymphocyte activation that is correlated with higher IMT and progression
Computed tomography Calcium scores CT angiography	HIV-infected patients have higher mean Agatston scores and proportion of scores >0 Higher prevalence of noncalcified plaque	Framingham risk, metabolic syndrome, higher levels of asymmetric dimethylarginine, and fatty liver CD4/CD8 ratio and HIV duration independently predict plaque burden
Magnetic resonance angiography		Association of HIV viremia and atherosclerotic plaque burden in the aorta; extensively used in cerebral and peripheral vascular beds
Flow-mediated brachial artery dilation	Impaired in HIV infected	Degree of HIV viremia, injection drug use, periodontal disease, and Vitamin D deficiency Statins, niacin, and pentoxifylline have improved flow-mediated dilation
<i>Future potential imaging:</i> Intravascular ultrasound Intracoronary optical coherence tomography Future PET imaging of 18 FDG uptake Molecular targeted MRI		

**Ilustración 14. Aterosclerosis en pacientes VIH.** Steven E. Lipshultz; Tracie L. Miller; James D. Wilkinson; Gwendolyn Scott; Gabriel Somarrriba; Thomas R. Cochran; Catherine M. Mas; Stacy D. Fisher. (2015) Association of Human Immunodeficiency Virus Infection with Exposure to Highly Active Antiretroviral Therapy and Its Adverse Cardiovascular Effects. Elsevier; Pag10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-416595-3.00012-8>

Aunque Bozzette, et al., no mostró un aumento de los ingresos por causas cardiovasculares (Bozzette SA, 2003), en el estudio D:A:D la incidencia de infarto agudo de miocardio aumentaba de forma paralela a la duración del tratamiento antiretroviral. Con un seguimiento de 36.199 personas se observaron 345 casos de infarto agudo de miocardio, que corresponde a una incidencia de 3,7 por 1.000 personas/año. (Friis – Moller N, 2003)

En un análisis posterior, con más tiempo de seguimiento, se observó que la tasa relativa ajustada de infarto de miocardio fue más alta en los pacientes tratados con inhibidores de

proteasa (IPs). Tras ajustar por los valores de lípidos este riesgo disminuía. (Friis-Moller N, 2007). Posteriormente, se estudió el riesgo de IAM asociado a cada fármaco de forma individual. El uso reciente o actual de abacavir y didanosina se asociaba a una mayor incidencia de infarto (Sabin C, 2008 Apr 1) y, al analizar los IP, se vio que el mayor riesgo correspondía a lopinavir e indinavir. (Lundgren J, February 2009).

Varios meta-análisis se han realizado en búsqueda de respuestas, frente al efecto de los antiretrovirales en el incremento del riesgo cardiovascular, los resultados son diversos; por ejemplo en el 2013 un meta-análisis de 27 estudios concluye que la evidencia es mixta, y no encuentra relación entre un riesgo de evento cardiovascular incrementado con el uso de abacavir o IPs; (Bavinger et al., 2013), otro meta-análisis concluye a diferencia del primero, que los PPVS tienen un mayor riesgo de muerte a corto plazo, y mayor riesgo de infarto y necesidad de revascularización coronaria a largo plazo, con el uso de los inhibidores de proteasa. (Ascenzo et al., 2012). Un tercer meta-análisis concluye de manera similar, relacionando a los IPs con este riesgo. (Islam, Wu, Jansson, & Wilson, 2012).

Muchos estudios han encontrado que, en pacientes VIH positivos, los eventos cardiovasculares ocurren a edades más tempranas. La edad promedio de presentación se encuentra entre los 42 - 50 años. (Matetzky S, 2003), (Varriale P, 2004), (Hsue PY, 2004). Estos estudios encontraron además que la mitad de estos pacientes fumaban al momento del evento coronario, y el porcentaje de pacientes que tomaban IPs como parte del esquema antiretroviral, fue de 49 - 71%. (Escaut L, 2003).

En cuanto a la forma de detección del riesgo cardiovascular, ninguna de las ecuaciones de riesgo tradicionales existentes han sido desarrolladas en población infectada por VIH. Existen varias razones por las que, las ecuaciones de riesgo convencionales puedan no ser precisas en este escenario: la población es más joven que la utilizada en el desarrollo de las ecuaciones, no tienen en cuenta ni factores específicos del virus ni el posible rol de los fármacos. El VIH se descubrió en la década de 1980 pero se dispone de tratamiento antiretroviral en un menor período, así que predecir el riesgo cardiovascular a 10 años con las herramientas de cálculo actuales puede no ser lo suficientemente preciso. (Bernardino De La Serna & Arribas López, 2009).

Según la escala de medida del riesgo cardiovascular se puede hablar de métodos cuantitativos, y cualitativos, que realizan una estimación aproximada o categórica del riesgo. Entre los métodos cualitativos se encuentran las guías de tratamiento de la hipertensión arterial, tanto de la Organización Mundial de la Salud como de las sociedades europeas de hipertensión y cardiología y de la Sociedad Española de Cardiología. Entre los métodos cuantitativos destacan los derivados del estudio Framingham. Hay otros métodos cuantitativos no derivados de dicho estudio, como PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), INDANA y SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Hay múltiples marcadores biológicos de inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo, y de trombosis, descritos en la población general y en menor proporción en el paciente portador de VIH, que son útiles para predecir la presencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes VIH. Entre estos están: lipoproteína, homocisteína, fibrinógeno, proteína C - reactiva, interleucina (IL)- 6, dímero D, IL-10, VCAM, ICAM, factor vonWillebrand, TNF- $\alpha$  y el inactivador del plasminógeno tisular (PAI). La disfunción endotelial es un marcador

precoz de aterosclerosis ya que se relaciona con la severidad y extensión de la aterosclerosis y se comporta como un predictor de estos episodios, debido a que se relaciona con parámetros metabólicos. La medida del grosor de la íntima-media, también es un marcador de aterosclerosis y se relaciona con su severidad y extensión. El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba útil para la detección de pacientes con riesgo cardiovascular alto; los datos acerca de su aplicabilidad en población VIH- reactiva son aún escasos. (Hernández, Vidal, & Pedrol, 2009). En un estudio realizado en España con 205 pacientes portadores del VIH con edad promedio de 41 años, se encontró una prevalencia de enfermedad arterial periférica, medido a través de índice tobillo – brazo, de 6.3% (Canalejo, Cabello, Perales, Allodi, & Purificación, 2011)

Actualmente existe un solo score específicamente desarrollada para la población con VIH, este se basa en los resultados del gran estudio multicéntrico (DAD). En el año 2010, el grupo D:A:D, realizó una investigación de cohorte prospectivo, multinacional, de 22.625 pacientes con VIH, de 20 países de Europa y Australia, en quienes se desarrolló un modelo de predicción de riesgo cardiovascular para 5 años (ecuación D:A:D), utilizando variables como la edad, género, presión arterial sistólica, consumo de tabaco, historia familiar de enfermedades cardiovasculares, diabetes, colesterol total, colesterol HDL, exposición a fármacos antiretrovirales, específicamente el indinavir, lopinavir/ritonavir, y abacavir. Se encontró que este nuevo modelo, predice de mejor manera el riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH, que el score de Framingham (Friis-Møller, y otros, 2010). El estudio en una cohorte de paciente VIH, PRECOR, incluyó a pacientes brasileños de 20 a 75 años de edad, que fueron sometidos a una historia clínica rigurosa y examen físico encaminado a encontrar factores de riesgo cardiovascular, así mismo se realizaron mediciones séricas de

colesterol, glucosa y proteína - C reactiva ultrasensible. Adicionalmente datos como el conteo de CD4, carga viral y esquema terapéutico fueron tomados de sus historias clínicas. Se calculó el riesgo cardiovascular a través de las ecuaciones de Framingham, PROCAM y D:A:D. En los pacientes que obtuvieron un riesgo leve o moderado por Framingham se reevaluó la presencia de factores agravantes como: historia familiar de eventos cardiovasculares, síndrome metabólico, creatinina sérica  $>1.5$ , PCRus  $>3\text{mg/L}$  o albuminuria  $>30\text{mcg/mg}$ , y con la presencia de uno de estos, los pacientes fueron reclasificados como riesgo alto. De un total de 283 pacientes, el 94% tuvo un riesgo cardiovascular bajo, 39.9% moderado, y 5.7% alto con la escala de Framingham. El 98.2% tuvo un riesgo bajo, 1.4% moderado, y el 0.4% fue riesgo alto con PROCAM. Utilizando el score D:A:D el 74.2%, 23.7% y 2.1% tuvieron riesgo bajo, moderado y alto respectivamente (Nery et al., 2013)

En el año 2011 se realizó una investigación con 73 pacientes portadores de VIH en tratamiento antiretroviral, y 23 pacientes sanos, con el objetivo de evaluar la asociación entre los marcadores inflamatorios, disfunción endotelial y Score de Framingham, para determinar el riesgo cardiovascular. Los marcadores inflamatorios medidos fueron: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, Receptor de factor de necrosis tumoral tipo 1, ligando CD40, E - selectina, P - selectina, ICAM - 1 y VCAM - 1. Los pacientes con VIH en TARMA tuvieron los valores más elevados de marcadores inflamatorios y además tuvieron dos veces más riesgo a los 10 años, con el Score de Framingham, para eventos coronarios y eventos cerebrovasculares (Guzmán-Fulgencio et al., 2011).

Durante el año 2010 se realizó un análisis de una cohorte prospectiva multicéntrica en pacientes con infección por el VIH; Se evaluó el riesgo cardiovascular con las escalas de Framingham, REGICOR y SCORE. De los 1019 pacientes, el 65.4% se encontraba en tratamiento antiretroviral y de estos el 56.2% tenían carga viral indetectable. La prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares fue: 46% tabaquismo; 36.1% con HDL <40mg/dl; 27.8% colesterol total >200mg/dl; el 27.2% de los pacientes tenían >45 años, síndrome metabólico en un 11.5%, hipertensión arterial en un 9.4%, y diabetes mellitus tipo 2 en un 2.9%. Según Framingham, REGICOR y SCORE el 15.2, el 4.2 y el 3.9% de los pacientes, respectivamente, se clasificaron en el grupo de riesgo cardiovascular moderado - alto; y concluyen que las escalas habituales identifican en un número relativamente reducido de personas con riesgo cardiovascular elevado (Masiá et al., 2012).

En el estudio D:A:D se aplicó la ecuación de Framingham y en aquellos pacientes con TARMA predijo con exactitud los episodios cardiovasculares. Sin embargo, en aquellos pacientes que no tenían tratamiento, la incidencia real de episodios cardiovasculares fue algo más baja que la predicha por la ecuación. La ecuación específica desarrollada por el equipo del D:A:D (que incluyó en el modelo el uso de IPs) predijo 153 episodios y 187 el Framingham.(Reiss et al., 2010) La ecuación clásica de Framingham infra-estimó el riesgo en los fumadores, mientras que lo sobreestimó en aquellos que nunca habían fumado (Law MG, 2006) (Bernardino De La Serna & Arribas López, 2009).

En los pacientes jóvenes en los que el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular sea extremadamente bajo, podría ser útil la búsqueda de marcadores subrogantes de aterosclerosis, como el grosor carotideo, la vasodilatación mediada por flujo de la arteria

braquial o el calcio intracoronario. En este sentido hay un trabajo que ha demostrado que la ecuación de Framingham puede predecir el grosor de la íntima carotídea en pacientes infectados por VIH. Por la evidencia disponible que la inmunoactivación e inflamación crónica contribuyen de manera importante al riesgo cardiovascular, diferentes biomarcadores, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCR us), IL-6, D dímero, son útiles como predictores de episodios cardiovasculares. (Bernardino De La Serna & Arribas López, 2009)

Ford et al., Realizó una investigación con pacientes infectados por VIH que experimentaron un evento cardiovascular, desde el año 1995 hasta el 2009, y empató el estudio con pacientes portadores de VIH sin eventos cardiovasculares, en una relación 2:1. A estos pacientes se les realizó la medición plasmática de marcadores de inflamación y de activación celular, además de la medición de células mononucleares periféricas. 52 pacientes sufrieron algún evento cardiovascular; estos episodios se relacionaron con el tabaquismo, dislipidemia, hiperglicemia e historia familiar, así como elevados niveles de dímero D, VCAM - 1, TIMP - 1, y factor tisular, no hubo relación con los niveles de PCRus, ni diferencias significativas entre la terapia antiretroviral o contaje de células CD4 (Ford et al., 2010). Un estudio reciente, encontró asociación entre los biomarcadores ST2, factor de crecimiento de diferenciación (GDF - 15), proBNP, y la disfunción cardiovascular y mortalidad. (Secemsky, y otros, 2015).

Uno de los marcadores inflamatorios recomendados para el uso en la práctica clínica, es la proteína C – reactiva (PCR). El CDC/AHA sugiere que, en los pacientes con riesgo cardiovascular moderado (10 - 20% en 10 años), la proteína C - reactiva (PCR) puede ser

de utilidad para identificar a los individuos que ameriten manejo farmacológico (Priscilla Y Hsue et al., 2008).

La proteína C- reactiva es una proteína de fase aguda, producida predominantemente en los hepatocitos bajo la influencia de la interleucina 6 y factor de necrosis tumoral y se lo considera como uno de los biomarcadores inflamatorios, más estudiados extensivamente, para establecer el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Roberts, y otros, 2001), (PM., 2003), En guías publicadas por Center for Disease Control and Prevention, y the American Heart Association (CDC/AHA), han llegado a las siguientes conclusiones para el uso de la determinación sérica de PCR ultrasensible (PCRus), como la estimación de riesgo cardiovascular (TA, GA, RW, & al., 2003):

- El ensayo en ayunas o postprandial es óptimamente obtenido, cuando se realizan dos mediciones con dos semanas de separación.
- Para la determinación del riesgo cardiovascular se estratifica en tres rangos: leve, moderado y alto, los cuales se definen como menor a 1, de 1 a 3 y más de 3 mg/L.
- Se sugiere que un valor mayor a 10mg/L debe iniciar una búsqueda de una fuente de inflamación o infección.
- Entre los pacientes con enfermedad coronaria conocida, un valor mayor a 3 mg/L, es un buen indicador de morbilidad y si es mayor a 10 mg/L, es predictor de síndrome coronario agudo.

La utilidad de la PCRus, no solo ha sido demostrada en la predicción del riesgo cardiovascular, sino que también, existen datos que sugieren que modula el riesgo

cardiovascular calculado con el score de Framingham, sobre todo cuando este categoriza a los pacientes con un riesgo intermedio (W., H., J., & C., 2004), (Wilson et al., 2008); además, cuando los valores de PCRus se ubican entre muy bajos (<0.5mg/L) o muy altos (>10mg/L), provee una importante información pronóstica en el riesgo cardiovascular. (Paul M. Ridker & Cook, 2004).

Si bien, la PCRus ha sido, ampliamente estudiada como predictor de riesgo cardiovascular en la población general desde hace más de una década, su utilización en las personas portadoras de VIH, si bien aún no ha sido validado, está en incremento en los últimos años. Datos que hablen si es que la PCRus, es un marcador de riesgo cardiovascular útil en los pacientes VIH, aún son limitados, e incrementa complejidad al momento del estudio de la población con VIH, esto es debido al estado proinflamatorio y a la activación inmunológica crónica en estos pacientes.

En una cohorte de mujeres infectadas con VIH, el nivel de PCR, fue un predictor independiente de mortalidad, luego de ajustar estos resultados con variables como la edad, índice de masa corporal, albúmina sérica, conteo de CD4 y ARN viral. (Feldman JG, 2003). Mangili et al., midieron el grosor de la capa íntima – media de la carótida, y la PCRus en pacientes infectados por VIH, y en un seguimiento de 3.1 años asociaron a estos factores de riesgo cardiovascular con la mortalidad; el 11.6% de los pacientes fallecieron, y en ellos, el grosor de la capa íntima y los valores de PCRus fueron superiores; estas variables tuvieron una asociación con mortalidad con una Hazard ratio de 2.74 y 2.38 respectivamente. (Mangili, Polak, Quach, Gerrior, & Wanke, 2011). Otra investigación realizada en la población con VIH, asoció a los niveles de PCR con el riesgo de infarto

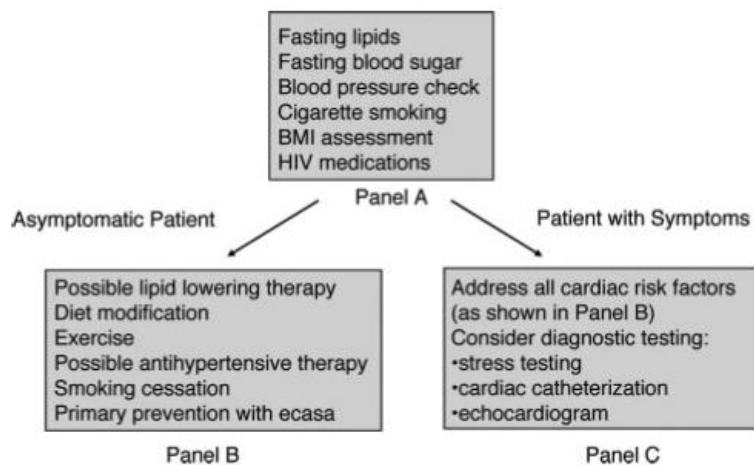
agudo de miocardio, y concluyó que niveles elevados de este biomarcador, se relaciona de manera independiente con un incrementado riesgo de infarto de miocardio (Triant, Meigs, & Grinspoon, 2009). Además se ha observado una relación significativa entre los valores de PCRus y la presencia de factores de riesgo tradicionales, apoyando la utilización de este biomarcador para estratificar el riesgo cardiovascular en los portadores de VIH (Masiá, y otros, 2007).

No existe evidencia directa que el tratamiento de los factores de riesgo en los pacientes infectados por VIH, mejoren los resultados a largo plazo, sin embargo, las recomendaciones se mantienen, en extrapolar el tratamiento de los factores de riesgo tradicionales como en la población general. El manejo de la dislipidemia en los pacientes VIH/SIDA se recomienda que sean, según las guías internacionales por el Programa Nacional de educación y tratamiento de colesterol en adultos (NCEP). Los pacientes VIH con dislipidemia deben ser considerados como mínimo de alto RCV por lo que su objetivo terapéutico será LDL menor de 100 mg/dL. (Priscilla Y Hsue & Waters, 2005). Tanto la aspirina como las estatinas son efectivas para la prevención primaria y secundaria en la población general, pero su efectividad en la población con VIH es menos clara. Las estatinas son un tratamiento prometedor en los pacientes portadores de VIH por su efecto hipolipemiente pero además por su efecto antiinflamatorio (CROI2013, March 3 - 6, 2013 ).

Existen ciertas características del tratamiento en la población con VIH, por ejemplo, el uso de simvastatina o lovastatina está contraindicado, sobre todo en pacientes que reciben inhibidores de proteasa, por el mayor riesgo de toxicidad. El ezetimibe no ha sido estudiado en pacientes con VIH. Para el manejo de la hipertrigliceridemia, los fibratos pueden tener

una eficacia disminuida con el uso conjunto de IPs. Las niacinas que pueden ser una alternativa de tratamiento, alteran los niveles de glicemia en pacientes infectados con VIH (Priscilla Y Hsue & Waters, 2005).

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de los riesgos y enfermedades metabólicas en los pacientes infectados con VIH, se basan en estimular un estilo de vida saludable, enfocándose en tres aspectos fundamentales: alimentación saludable, erradicar el hábito del tabaco y actividad física. Actualmente hay respaldo científico, para establecer medidas de modificación de los hábitos de vida en los pacientes portadores de VIH, para la prevención de enfermedades cardiovasculares. (FDA, 2006), (Panagiotakos DB, 2004), (Esposito K, 2004)



**Ilustración 15.** Algoritmo de evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con VIH. Hsue, P. Y., & Waters, D. D. (2005). What a Cardiologist Needs to Know About Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection -- Hsue and Waters 112 (25): 3954 -- Circulation, 2005

Se recomienda la modificación de la dieta, para atenuar las alteraciones lipídicas que pueden predisponer a un mayor riesgo cardiovascular. Estas recomendaciones se basan en una dieta variada, equilibrada, haciendo énfasis en una dieta con alto contenido de vitaminas y minerales, ácidos grasos omega -3, fitoquímicos y fitosteroles, como lo aporta una dieta mediterránea, frutos secos y aceite de oliva, cuyos componentes modulan los niveles de lipoproteínas, mejora la función endotelial y vasodilatación. (Estruch R, 2013).

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo cardiovasculares modificables, con mayor importancia en los pacientes portadores de VIH. El estudio D:A:D encontró que más del 50% de los pacientes se clasificaban como fumadores formales o esporádicos, este factor de riesgo aumentó en más de dos veces el riesgo de infarto agudo de miocardio, y el cese de este hábito, es más factible de cambio, más que el escoger otro grupo farmacológico antiretroviral o terapia hipolipemiente. (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group). El tabaquismo incrementa en un 70% el riesgo de morir prematuramente y su efecto es directamente proporcional al tiempo de consumo. La recomendación para combatir este hábito se centra en intervenciones terapéuticas conductuales y farmacológicas (Ockene IS, 1997).

El ejercicio por sí solo, se ha visto que reduce la grasa troncal en pacientes portadores de VIH, la combinación de un ejercicio aeróbico con programas de fortalecimiento, reducen el radio cintura - cadera, la grasa visceral, y los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos. La combinación de ejercicio con Metformina, disminuye la grasa corporal, radio cintura - cadera, adiposidad muscular, la presión arterial sistólica y diastólica, y la

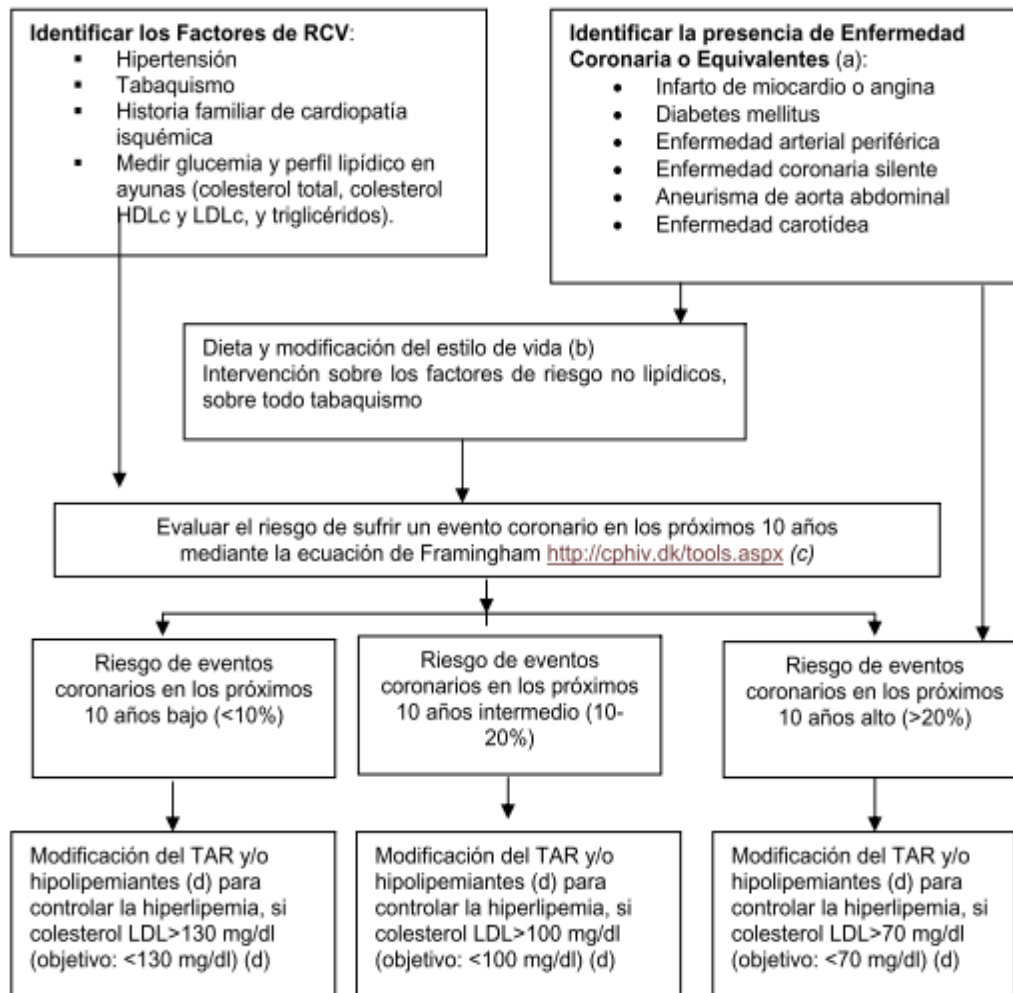
utilización de la insulina en ayunas, pero no ha mostrado mejoría en los niveles de los lípidos séricos (Jones SP, 2001), (Thoni GJ, 2002), (Driscoll SD, 2004).

En cuanto a las recomendaciones para las modificaciones de la terapia antiretroviral, estudios recientes, han encontrado que el uso de Raltegravir, disminuye los niveles de dímero D, como biomarcador y predictor de morbi - mortalidad (Hatano et al., 2013). Otro estudio, en cambio, no encontró que el uso de Raltegravir, tenga un impacto significativo en modificar el riesgo cardiovascular (Lavoie, Wangdi, & Kazmierczak, 2012).

Un subestudio del estudio SPIRAL, el cual evaluó la función endotelial a través de la medición de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, en pacientes portadores de VIH en tratamiento antiretroviral con el grupo farmacológico inhibidores de proteasa, con supresión virológica de por lo menos de 6 meses. En el subestudio se incluyó a 35 pacientes, que de manera aleatoria a 16 de ellos se mantuvo con el esquema con IPs y a 19 pacientes se cambió a un esquema con Raltegravir en lugar de inhibidores de proteasa. En el grupo de los pacientes con esquema que incluía Raltegravir, se observó una disminución en los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, sin embargo no hubo hallazgos significativos frente al diámetro arterial, o función endotelial luego de 1 año de seguimiento (Masiá, Martínez, Padilla, Gatell, & Gutiérrez, 2013). Un hallazgo similar encontraron en otro estudio, donde se observó una disminución de los marcadores inflamatorios: IL – 6, dímero – D, y PCRus en pacientes con VIH, cuyo esquema terapéutico fue cambiado de enfuvirtide a raltegravir (Silva et al., 2013).

El monitoreo de los factores de riesgo, a través de la utilización de biomarcadores, en los pacientes intervenidos farmacológicamente, o en los cambios en el estilo de vida, es poco

clara. Un meta-análisis realizado con 22 estudios, en la población general en tratamiento con estatinas, reportó que la disminución de los niveles de PCRus, no se relacionaron con un descenso del riesgo cardiovascular. (Savarese, y otros, 2014). En los pacientes portadores de VIH, se ha estudiado la variación en los valores de biomarcadores, utilizados como variables de riesgo cardiovascular, al cambiar el esquema antiretroviral. Muchos hallaron cambios significativos en los valores de dímero – D y VCAM -1, pero no hubo variaciones significativas en otros marcadores como IL – 6 o PCRus (Rasmussen et al., 2011), (Kumar et al., 2013); diferente fue lo encontrado en el estudio de Silva et al., con las variaciones de PCRus y el cambio de esquema con Raltegravir. (Silva et al., 2013).



- a) Para identificar la presencia de arteriosclerosis asintomática en otras localizaciones puede ser necesario realizar técnicas específicas (p.ej. ITB y GIM carotídeo)
- b) Recomendar actividad física regular y medidas específicas para abandonar el tabaco. Control de la tensión arterial.
- c) El RCV puede también estimarse según el Nº de factores de riesgo mayores o independientes distintos del colesterol LDL (historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, edad  $\geq 45$  años en varones y  $\geq 55$  años, en mujeres, tabaquismo, hipertensión arterial y colesterol HDL bajo). Un colesterol HDL  $\geq 60$  mg/dL es protector y resta un factor. Cuando están presentes múltiples factores ( $\geq 3$ ), se considera que el riesgo es elevado (>20%) o intermedio (10-20%), cuando están presentes 2 ó más, se estima que el riesgo es intermedio (10-20%) o bajo (<10%), y cuando existe uno o ningún factor, se considera bajo (<10%). El tratamiento hipolipemiante puede ser más eficaz para conseguir los objetivos lipídicos. La modificación del TAR es una buena opción cuando se considere que puede estar contribuyendo a la dislipemia y exista una pauta alternativa que produzca menos alteraciones metabólicas sin comprometer la eficacia virológica (p.ej. sustitución de un IP/r por un NN, o por un IP/r con menos efectos sobre los lípidos, o por raltegravir; sustitución de d4T o AZT por tenofovir o abacavir).
- d) La modificación del TAR debe considerarse especialmente en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado. Se debe valorar antiagregación con aspirina en pacientes con RCV elevado y como prevención secundaria. Los objetivos son los definidos para la población general y deben considerarse orientativos. Los objetivos señalados pueden ser difíciles de conseguir en algunos pacientes.

**Ilustración 16. Evaluación Cardiovascular en pacientes con infección por el VIH y recomendaciones para la prevención de eventos cardiovasculares. Recomendaciones de GEAM, SPNS y GeSIDA sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH. 2014**

### **CAPÍTULO III.**

#### **7. MÉTODOS**

##### **Tipo de investigación:**

**Universo de estudio:** Los pacientes portadores de VIH/SIDA que fueron incluidos en el estudio: “Determinación del riesgo cardiovascular mediante la cuantificación de proteína C – reactiva ultrasensible y la aplicación de la ecuación de Framingham en pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral, en la Unidad de atención integral de PVVS del Hospital General Dr. Enrique Garcés, Quito 2010.” (RVC-VIH-2010).

#### **8. OBJETIVOS:**

##### **Objetivo general:**

- Determinar las modificaciones y factores asociados al cambio en el riesgo cardiovascular y el perfil metabólico, de los pacientes portadores de VIH pertenecientes a la unidad de atención integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés, mediante la valoración del score FRAMINGHAM, D:A:D, y PCRus.

### **Objetivos específicos:**

- Conocer la prevalencia del riesgo cardiovascular leve, moderado o severo, en los pacientes pertenecientes a la unidad de atención integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés.
- Establecer las modificaciones en el riesgo cardiovascular y perfil metabólico de los pacientes portadores de VIH, luego de 5 años de su primera valoración con el Score de Framingham, Score D:A:D Y PCRus.
- Determinar qué factores relacionados al VIH, están asociados a un cambio en el RCV.
- Correlacionar el riesgo cardiovascular evaluado por los Score D:A:D y Framingham en pacientes con VIH/SIDA.

### **9. HIPOTESIS:**

- Los pacientes portadores de VIH, pertenecientes a la unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, tienen un incremento significativo del riesgo cardiovascular a los 5 años de su primera valoración, mediante PCRus y los Scores Framingham, y D:A:D.

- Las modificaciones en el riesgo cardiovascular de los pacientes portadores de VIH, están asociadas a factores clínicos y terapéuticos relacionados con su enfermedad.

## **10. MATERIALES Y METODOS:**

### **TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio analítico, observacional, sobre una cohorte de pacientes con VIH que realizan su seguimiento de la enfermedad, en la unidad de atención integral de PPV, cuyo RCV fue evaluado por primera vez hace 5 años.

### **POBLACIÓN Y MUESTRA:**

Muestreo no probabilístico, y a conveniencia.

### **PACIENTES:**

De 138 pacientes que formaron parte del estudio: “Determinación del riesgo cardiovascular mediante la cuantificación de proteína C – reactiva ultrasensible y la aplicación de la ecuación de Framingham en pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral, en la Unidad de atención integral de PVV del Hospital General Dr. Enrique Garcés, Quito 2010”, el 95% (132 pacientes) de la muestra original, forman parte en el estudio actual. Se excluyen seis pacientes de la muestra original, al no pertenecer ya a la unidad de atención

integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés, dos por abandono de tratamiento y ausentismo a los controles, tres por haber sido derivados a otras áreas de salud fuera de la provincia de Pichincha, y un paciente que falleció por enfermedades relacionadas al SIDA.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes VIH positivos, que se incluyeron en el estudio: “Determinación del riesgo cardiovascular mediante la cuantificación de proteína C – reactiva ultrasensible y la aplicación de la ecuación de Framingham en pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral, en la Unidad de atención integral de PVV del Hospital General Dr. Enrique Garcés, Quito 2010”, y que siguen realizándose el seguimiento clínico en la misma unidad.
- Firma de consentimiento informado.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes que siendo atendidos en la unidad de atención integral de PVV del Hospital General Dr. Enrique Garcés, no formaron parte del estudio: “Determinación del riesgo cardiovascular mediante la cuantificación de proteína C – reactiva ultrasensible y la aplicación de la ecuación de Framingham en pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral, en la Unidad de atención integral de PVV del Hospital General Dr. Enrique Garcés, Quito 2010”

### **Procedimientos de recolección de información:**

Se contactó a cada uno de los pacientes VIH/SIDA de la unidad de atención integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés, que previamente participaron en el estudio RVC-VIH-2010.

La recolección de datos se realizó mediante entrevista directa con el paciente, que haya aceptado participar en el estudio, y firmado el consentimiento informado.

Se procedió a la obtención de muestra de sangre 5ml por dos ocasiones, separadas por dos semanas, las cuales fueron enviadas para ser analizadas en laboratorio Zurita – Zurita ® por metodología de química seca.

Se complementó la información clínica, y paraclínica a través de la revisión de las historias clínicas del paciente, la cual incluyó los análisis y resultados de hace 5 años.

### **11. ESTIMACION DEL RCV**

Posteriormente, se analizaron los resultados obtenidos por cuantificación sérica de PCRus en seco y se los comparó, con rangos de referencia establecidos por el AHA/CDC.

Con los datos previos, se calculó la predicción de riesgo cardiovascular de acuerdo a la ecuación D:A:D, Framingham y el biomarcador PCRus de la siguiente manera:

Proteína C – reactiva ultrasensible:

- a. Leve: menor a 1mg/L
- b. Moderado: de 1 a 3mg/L
- c. Alto: 3 – 10 mg/L

De acuerdo con las recomendaciones del AHA/CDC, de las dos mediciones realizadas con 2 semanas de separación, se tomaron los valores con más bajo resultado; en los casos en los que se obtuvieron en las dos mediciones valores superiores a 10mg/L, se procedió a tomar una tercera muestra luego de 15 días de la última extracción, con el fin de evitar falsos positivos. Así mismo, a los pacientes que en el momento de la extracción de sangre, presentaron cuadro gripal u otro proceso infeccioso, se difirió el procedimiento por lo menos 15 días.

Ecuación de Framingham predicción de riesgo a los 10 años.

- a. Leve: <10%
- b. Moderado: 10 – 20%
- c. Alto: >20%

Ecuación D:A:D predictor de riesgo a 5 años

- a. Leve: <1%
- b. Moderado: 1 – 5%
- c. Alto: 5 – 10%
- d. Muy alto: >10%

## **12. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:**

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó mediante el programa informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences. Chicago – II) versión 22 para Windows y el calculador estadístico DAG – STAT (Mackinnon, 2000).

Las variables demográficas y clínicas se resumieron en medidas de tendencia central y dispersión si estas fueron numéricas, o porcentajes o tasas si estas fueron categóricas.

Para determinar la asociación entre variables y el riesgo, se utilizó la estimación del OR con el test de Chi cuadrado.

Las variables numéricas se compararon con test paramétricos o no paramétricos según si estas tuvieron distribución normal o no. Se estableció un punto para determinar significancia estadística de  $p < 0.005$ .

Se estudió la concordancia para determinar el riesgo cardiovascular entre la PCR ultrasensible, la ecuación de Framingham y la ecuación D:A:D, mediante kappa ponderado; además se obtuvo la sensibilidad (S), especificidad (E), índices de máxima verosimilitud positivos y negativos (IMV+, IMV -) y los valores predictivos positivos y negativos (VPP, VPN).

De acuerdo a los valores Kappa obtenidos se aceptó: Kappa (w) igual a 0, no existe concordancia; Kappa (w) entre 0 a 0.20, pobre concordancia; Kappa (w) entre 0.21 a 0.40, débil concordancia; Kappa (w) entre 0.41 a 0.60, moderada concordancia; Kappa (w) entre

0.61 a 0.80, buena concordancia y, Kappa ( $w$ ) entre 0.81 a 1, excelente concordancia. El PABAK da un valor de Kappa corregido de sesgo y prevalencia, para lo cual se aceptó: PABAK igual a 0, no existe concordancia; PABAK entre 0 a 0.20, pobre concordancia; PABAK entre 0.21 a 0.40, débil concordancia; PABAK entre 0.41 a 0.60, moderada concordancia; PABAK entre 0.61 a 0.80, buena concordancia; y PABAK entre 0.80 a 1, excelente concordancia.

## **CAPÍTULO IV.**

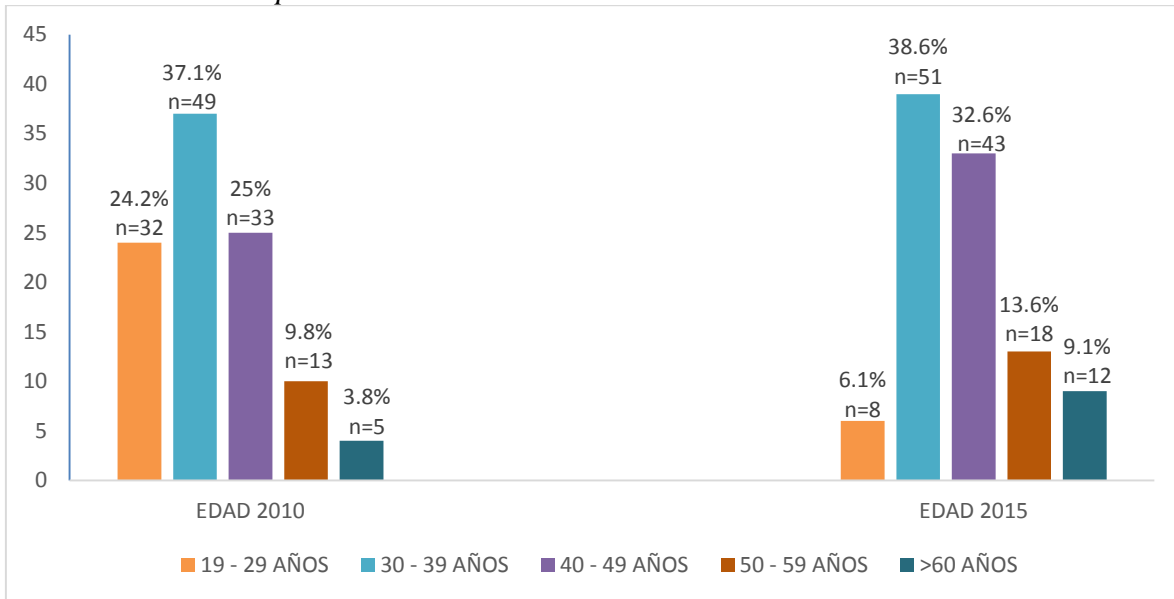
### **2. RESULTADOS:**

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN**

Se incluyó 132 pacientes portadores de VIH pertenecientes a la unidad de atención integral PVV del Hospital Enrique Garcés, representando el 95% de la muestra original que formaron parte del estudio RVC-VIH en el 2010. Se excluyeron seis pacientes, dos por abandono de tratamiento y ausentismo a los controles, tres por haber sido derivados a otras áreas de salud, y un paciente que falleció por enfermedades relacionadas al SIDA.

Del total de la muestra estudiada, 68.9% (n=91) fueron hombres. El rango de edad se encontró desde los 23 hasta los 75 años, con un promedio de 42.52 (+/- 10.33) años. Al estratificar por grupos etáreos, se observa que el 44.7 % de los pacientes, son menores de 40 años. Ver En el *Gráfico 1*.

Gráfico 1. Comparación 2010 – 2015 de la distribución por rangos etarios de los pacientes incluidos en el estudio RCV-VIH 2015.



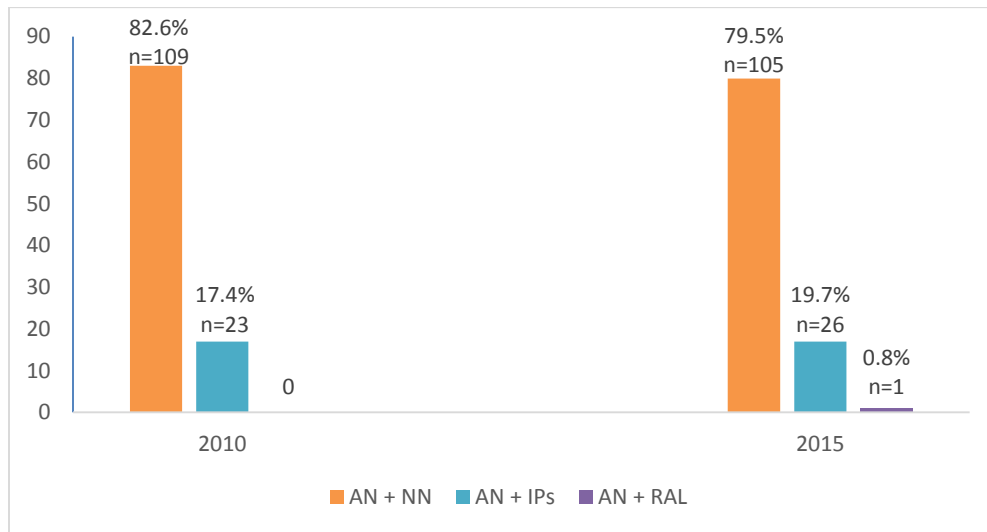
Fuente estadística: datos del estudio  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES ASOCIADAS AL VIH

El tiempo de diagnóstico de VIH, fluctúa entre 5 y 12 años, con un promedio de 7.77 (+/- 1.61) años, y el tiempo de tratamiento con antiretrovirales fue de 7.54 (+/- 1.66) años; el 20% de los pacientes, consumen los medicamentos más de 10 años.

Los grupos de tratamiento farmacológico tanto en el 2010 como en el 2015, se dividieron en 3 grupos: Análogos de nucleosidos + No Análogos de nucleosidos; Análogos de nucleosidos + Inhibidores de proteasa, y Análogos de nucleosidos + Raltegravir. Predominó el grupo de tratamiento con análogos de nucleosidos + no análogos de nucleosidos, como se muestra en la *Gráfico 2*.

Gráfico 2. Comparación 2010 – 2015 de los grupos de tratamiento farmacológico de los pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)



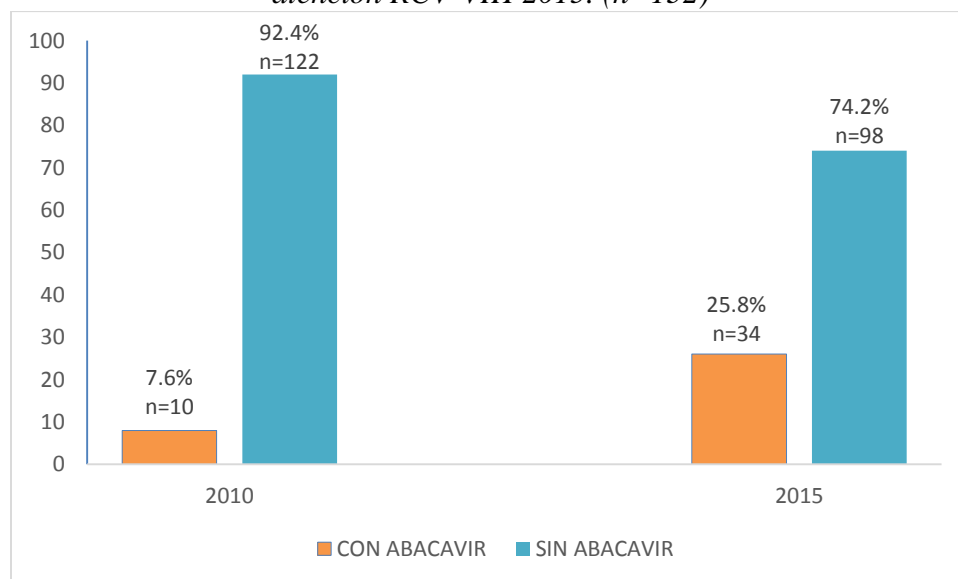
AN: Análogos de nucleósidos; NN: no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de proteasa; RAL: raltegravir.

Fuente estadística: datos del estudio

Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

En el 2010, el 7.6% de los pacientes recibían como parte de su esquema de TARMA el fármaco abacavir, mientras que para el año 2015 reciben el 25.8%. Ver Gráfico 3.

Gráfico 3. Comparación 2010 – 2015 del uso de abacavir en los pacientes de la unidad de atención RCV-VIH 2015. (n=132)

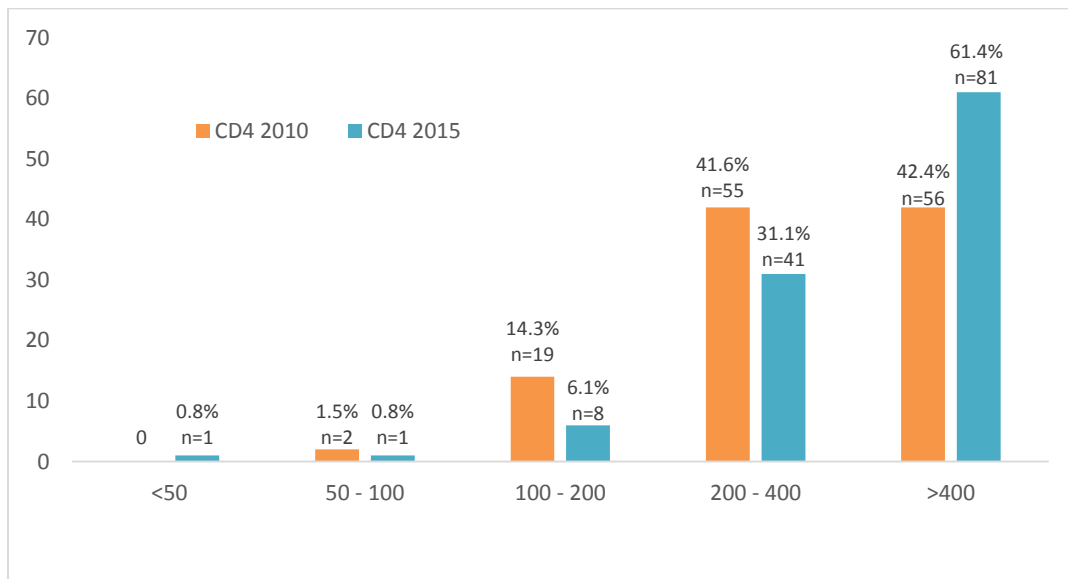


Fuente estadística: datos del estudio

Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

En el 2015 el 96.2% (n=127) de los pacientes portadores de VIH, mostraron carga viral indetectable, valorada en los 6 meses previos de su ingreso al estudio; 61.4% de los pacientes, al momento de la recolección de la muestra, tuvieron un conteo de CD4+ superior a 400 células. En el año 2010, todos los pacientes tuvieron carga viral indetectable y, el 42.4% (n=56) tuvieron un conteo de CD4+ superior a 400 células, como se muestra en el *Gráfico 4*.

*Gráfico 4. Comparación 2010 – 2015 según el conteo de CD4 en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV – VIH 2015. (N=132)*



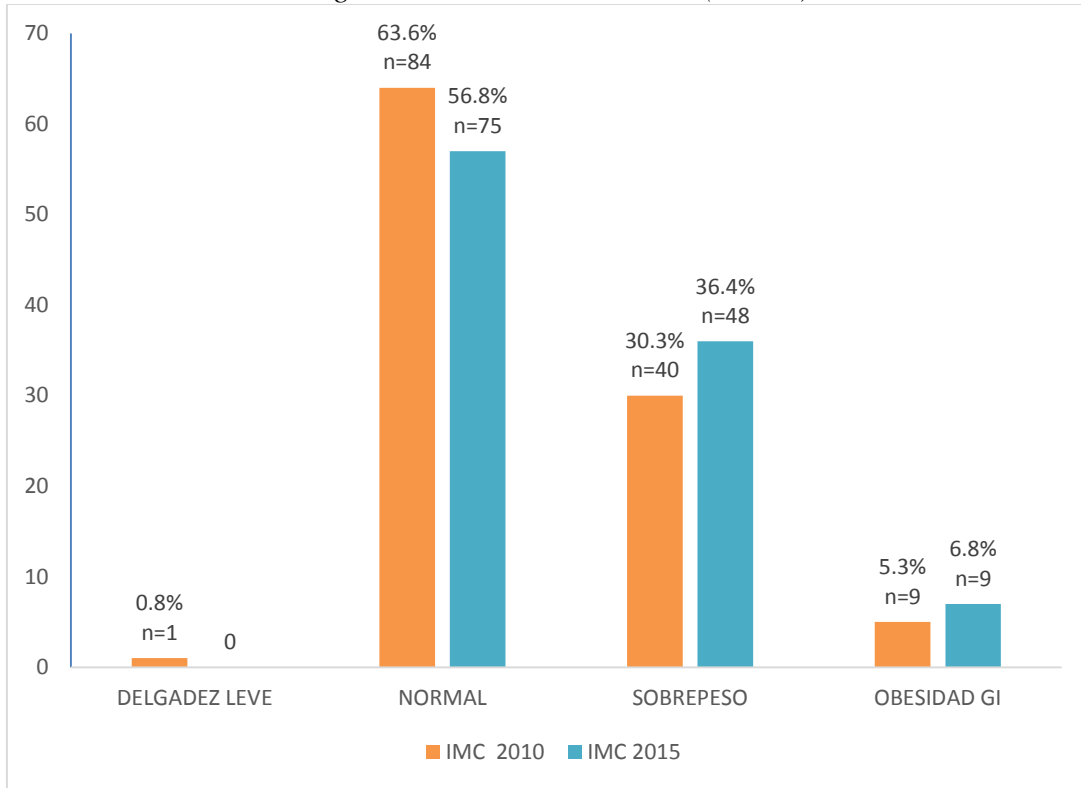
Fuente estadística: datos del estudio  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

### **PERFIL METABÓLICO:**

#### **ÍNDICE DE MASA CORPORAL:**

El IMC fue normal en 56.8% (n=75) de pacientes en el 2015, y en el 63,6% (n=84) en el 2010, (p>0.05). Ver *Gráfico 5*.

Gráfico 5. Comparación 2010 – 2015 del IMC en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV – VIH 2015. (n=132)



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

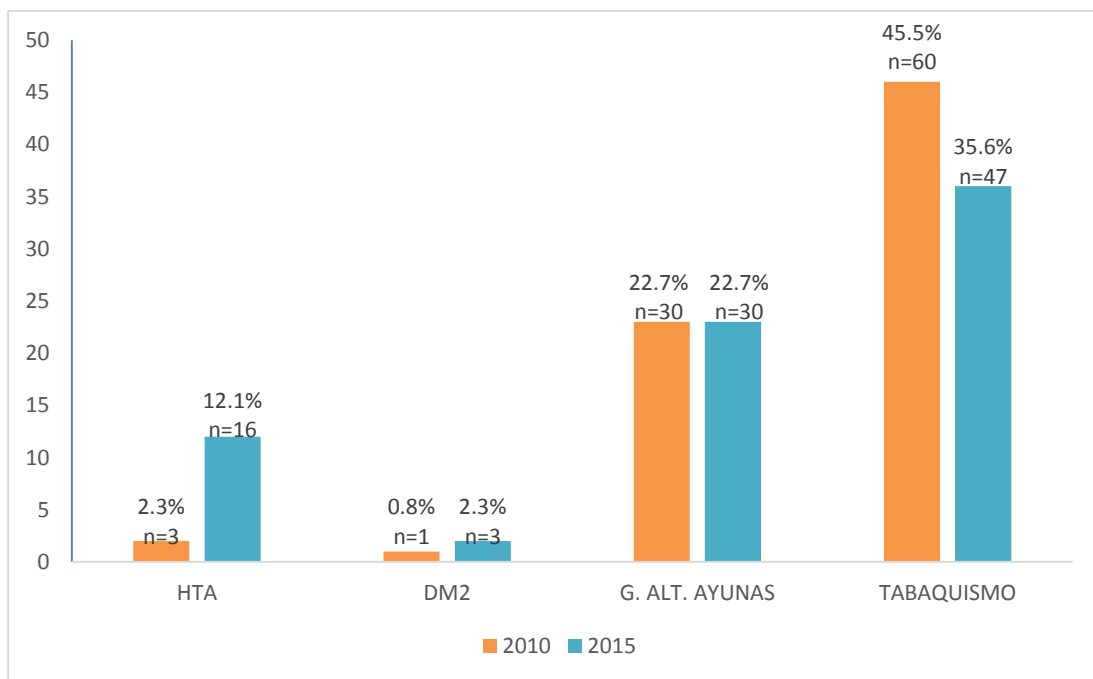
## Factores de riesgo cardio-metabólicos

En el año 2015, el 35.6% (n=47) son fumadores activos, siendo en su mayoría de género masculino con un 33% (n=43). El 9.1% (n=12) de la población tuvo prehipertensión; y el 12.1% (n=16) hipertensión arterial. El 2.3% (n=3) de los pacientes, tiene el diagnóstico de diabetes mellitus, y 22.7% (n=30) de la muestra, registraron alteración de la glicemia en ayunas.

En el año 2010 el 45.5% (n=60) fueron fumadores activos, 2.3% de los pacientes eran hipertensos, 0.8% eran diabéticos y 22.7% tuvieron alteración de glicemia en ayunas.

Los datos expuestos se observan en el *Gráfico 6*.

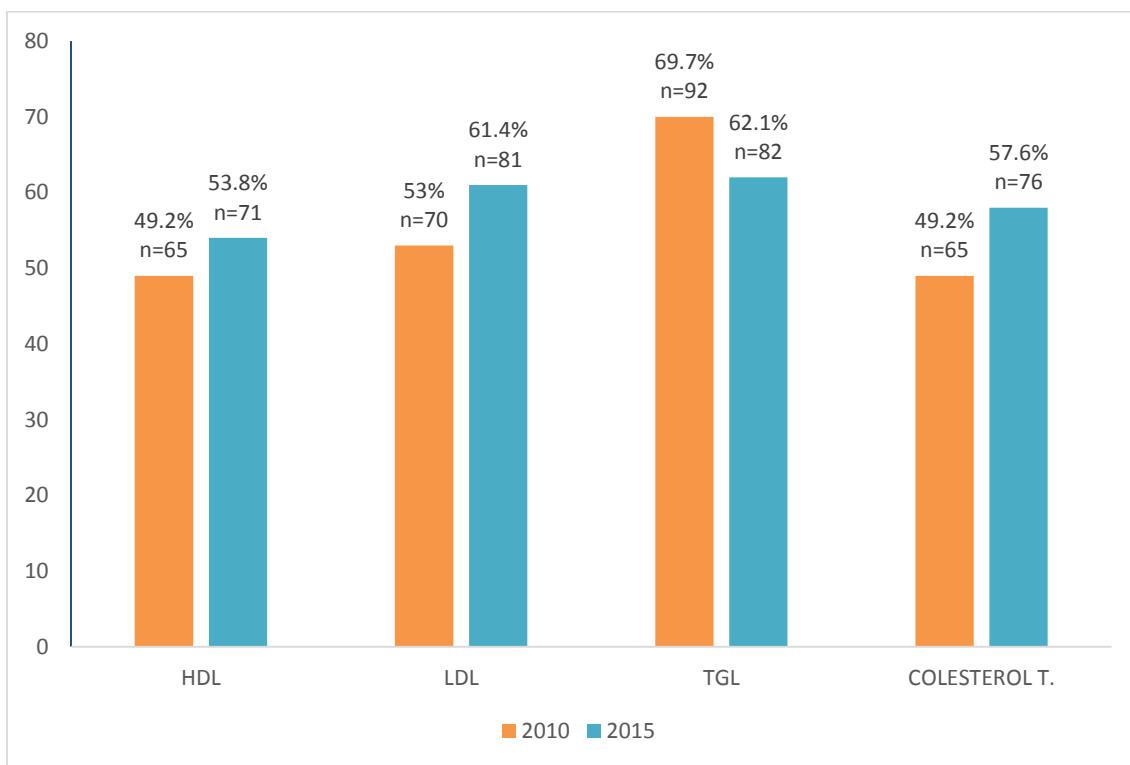
*Gráfico 6. Diferencia entre 2010 y 2015 de la presencia de alteraciones metabólicas en la población. RCV – VIH 2015. (n=132)*



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Más del 75% de los pacientes, tiene alteración del perfil lipídico: incremento del colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, y disminución del colesterol HDL. Ver *Gráfico 7* para los datos del 2010 y 2010.

*Gráfico 7. Comparación 2010 - 2015 de valores anormales en el perfil lipídico de 132 pacientes del estudio RCV – VIH 2015. (n=132)*



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

La distribución del perfil metabólico clasificado por género se muestra en la *Tabla 1*.

*Tabla 1. Distribución de factores de riesgo tradicionales por género. T de student. RCV-VIH 2015. (n=132)*

N= 132	VARONES	MUJERES	RESULTADO PRUEBA T
EDAD	42.9±9.2	41.8±12.7	t -0,485 (gl 59.6), p= 0.62
GLUCOSA	96.4±13.1	97±26	t 0.138 (gl 49.2), p= 0.89
HDL	44.3±13.2	56.3±19	t 3.6 (gl 57.9), <b>p= 0.001</b>
LDL	118±40.1	122.1±36.9	t 0.59 (gl 83.5), p= 0.56
COLESTEROL TOTAL	207.5±40.7	217.3±42.9	t 1.23 (gl 73.6), p= 0.22
TRIGLICERIDOS	203±102.9	185±136.9	t -0.752 (gl 61.2), p= 0.45

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Al analizar las diferencias existentes de HDL entre hombres y mujeres, se observó que el 63.7% de varones tuvieron HDL alterado ( $X^2$  11.81, p= 0.001). Ver *Tabla 2*.

*Tabla 2. Distribución de factores de riesgo tradicionales por género. Chi – cuadrado. RCV-VIH 2015. (n=132)*

N= 132	VARONES %	MUJERES %	CHI – CUADRADO
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	13.2	9.8	$X^2$ 0.32, p= 0.57
PREHIPERTENSIÓN	12.1	2.4	$X^2$ 3.92, p= 0.048
DIABETES MELLITUS	2.2	2.4	$X^2$ 0.07, p= 0.93
G. ALTERADA EN AYUNAS	23.1	22	$X^2$ 0.02, p= 0.88
HDL	63.7	31.7	$X^2$ 11.81, <b>p= 0.001</b>
LDL	60.4	61	$X^2$ 0.003, p= 0.95

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

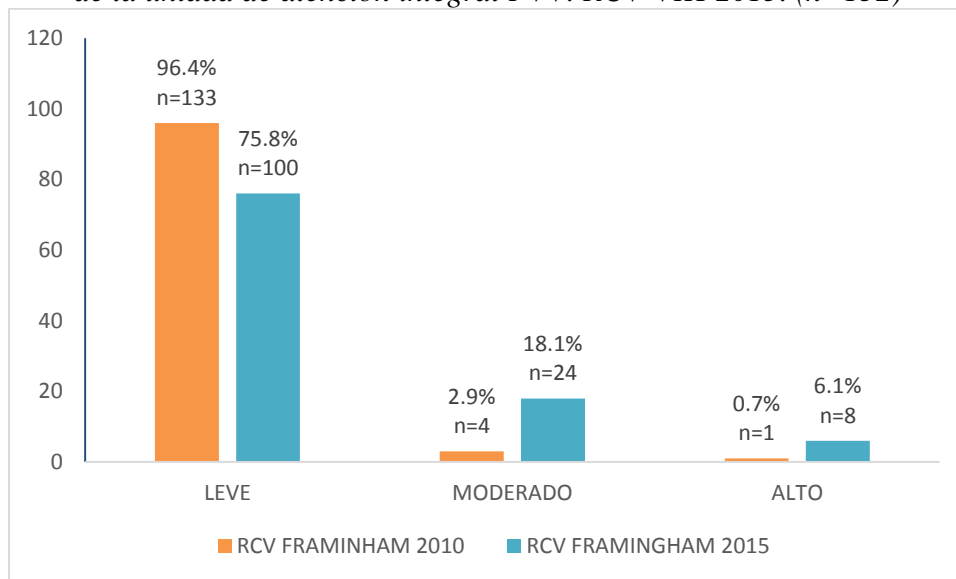
### RIESGO CARDIOVASCULAR: SCORE DE FRAMINGHAM:

En cuanto al riesgo cardiovascular calculado con el Score de Framingham, durante el 2015, 75.8% (n=100), de todos los evaluados tuvieron un riesgo cardiovascular leve. El 18.1% tuvieron riesgo cardiovascular moderado, y el 6.1% (n=8) de los pacientes, tuvieron un riesgo alto, de los cuales todos fueron hombres ( $X^2$  12.67,  $p= 0.002$ ).

Al comparar con el RVC por Framingham obtenido en el 2010 (96.4% riesgo leve, 2.9% riesgo moderado, 0.7% riesgo alto); el 80.3% (n=106) no presentó cambios en el riesgo cardiovascular; EL 18.2% (n=24) mostró un incremento en su categoría, y el 1.5% (n=2) disminuyó el RCV.

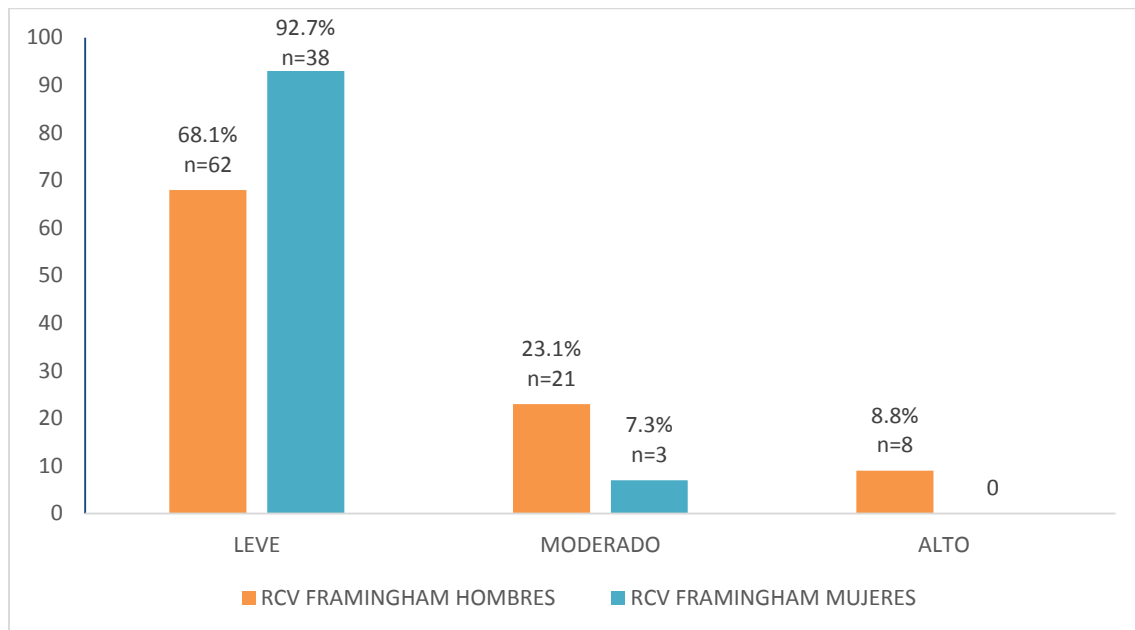
Del grupo de pacientes que incrementaron el riesgo cardiovascular el 25.3% fueron hombres ( $X^2$  6.63,  $p= 0.01$ ). Ver *Gráfico 8 y9*.

*Gráfico 8. Comparación 2010 – 2015 del RCV estimado por Framingham en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)*



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Gráfico 9. Comparación por género del RCV según Framingham en el año 2010 y 2015, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

## RIESGO CARDIOVASCULAR POR FRAMINGHAM Y SU RELACIÓN CON EL VIH.

Al evaluar la relación entre: el tiempo de diagnóstico, tiempo de tratamiento, tipo de tratamiento y conteo actual de CD4+ , con el incremento de RCV, se encontraron los resultados detallados en la *tabla 3*.

*Tabla 3. Factores relacionados con el incremento del riesgo cardiovascular calculado por Framingham. RCV – VIH 2015 (n=132).*

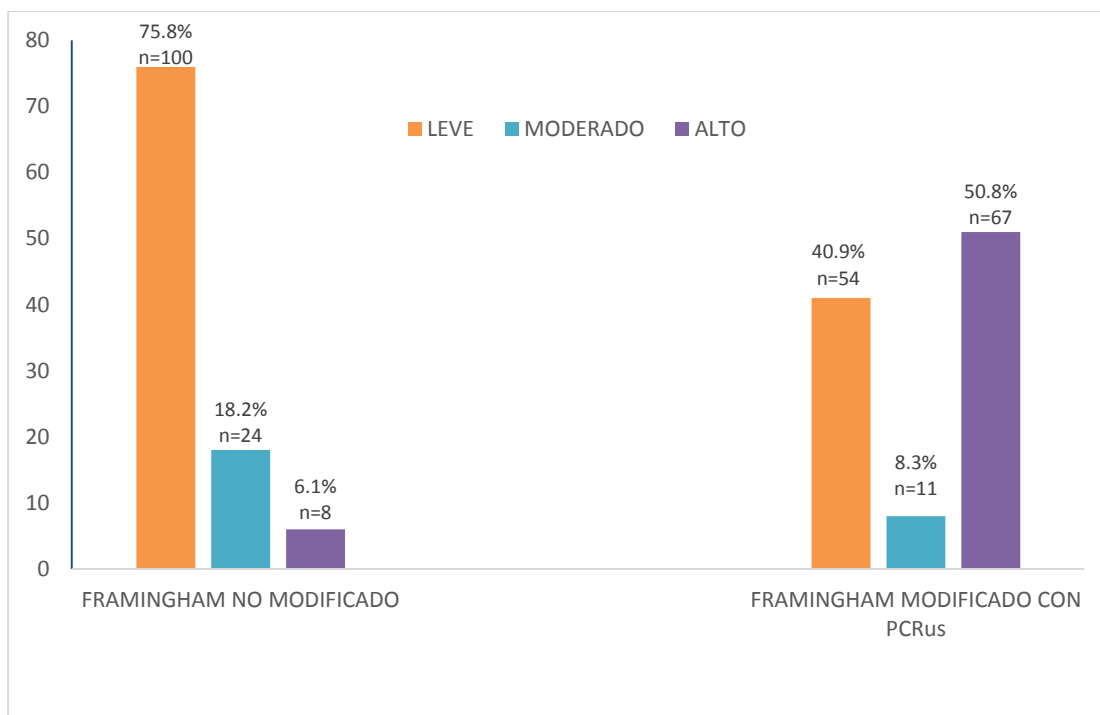
N=132	OR	IC 95%	Significancia
Tiempo de Dg de VIH > 10 años	1.68	0.58 – 4.85	p=0.34
Tiempo de TARMA > de 10 años	1.97	0.67 – 5.75	p= 0.22
TARMA con abacavir	1.71	0.68 – 4.32	p= 0.26
TARMA con IPs	0.73	0.22 – 2.36	p= 0.59
Contaje de CD4	1.02	0.20 – 5.12	p= 0.98

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

## FRAMINGHAM MODIFICADO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Cuando se recategorizó el RCV por Framingham, utilizando la PCRus, se evidenció un incremento de la categoría de RCV alto. Ver *Gráfico 10*.

*Gráfico 10. Comparación del RCV según Framingham modificado con PCRus en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV – VIH 2015.*



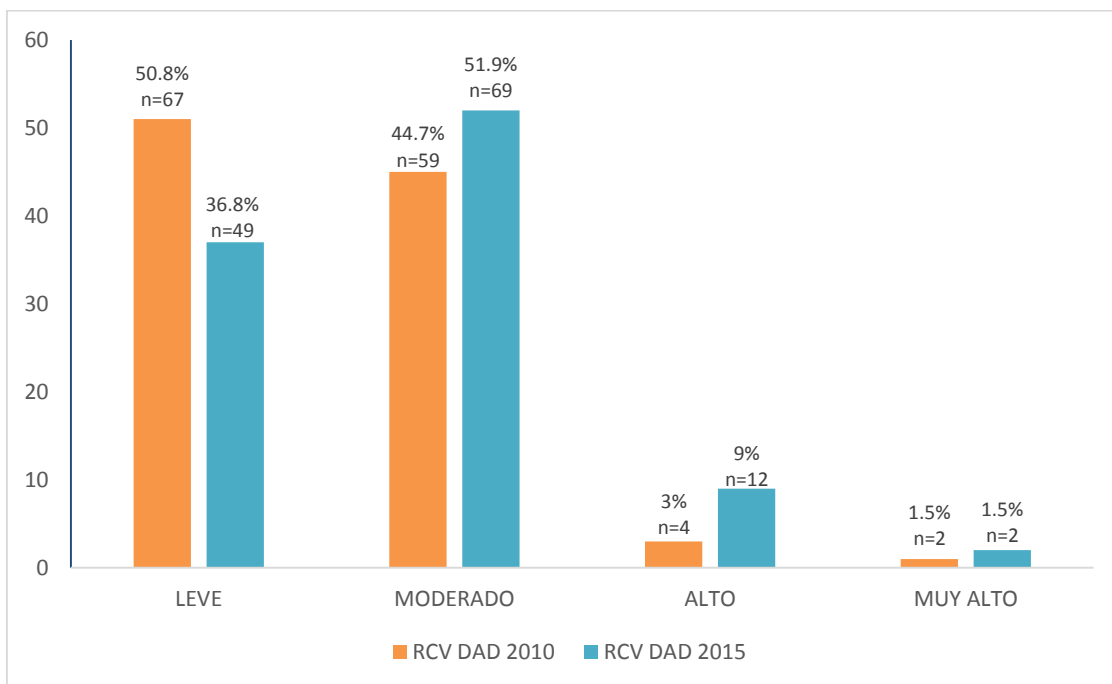
Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

## RIESGO CARDIOVASCULAR: SCORE D:A:D

En cuanto al riesgo cardiovascular calculado con la ecuación D:A:D, en el año 2015, 37.1% (n= 49) de los pacientes fueron clasificados como RCV leve, el 52.3% (n=69) moderado, 9.1% (n=12) alto, y 1.5% (n=2) como riesgo muy alto, los cuales la totalidad de los pacientes fueron hombres ( $X^2$  18.6, p= 0.000).

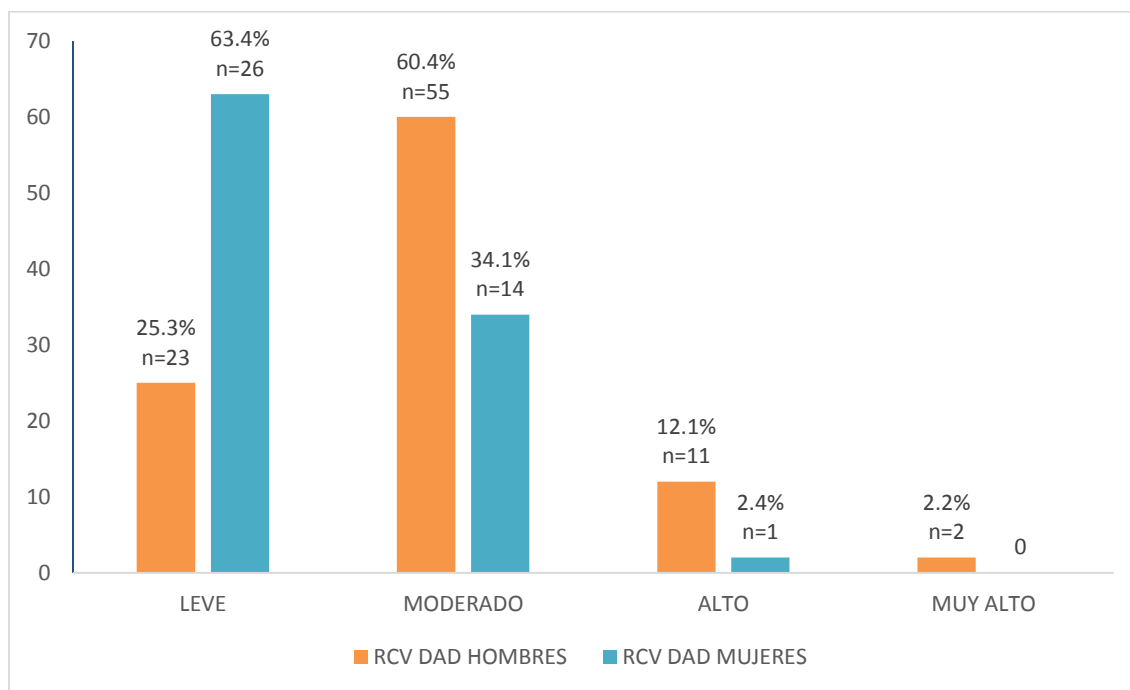
Se realizó la clasificación de riesgo cardiovascular con la misma ecuación, utilizando los datos obtenidos en el año 2010, y se encontró que el 23.5% (n=31) de los pacientes incrementó de categoría, de los cuales el 28.6% (n=26) fueron varones. ( $X^2$  7.33, p=0.025) El 72.7% (n=96) mantiene el grado de RCV, y el 3.8% (n=5) bajó de categoría de RCV. Ver *Gráfico 11 y 12*.

*Gráfico 11. Comparación 2010 – 2015 del RCV estimado por D:A:D, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)*



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Gráfico 12. Comparación por género del RCV según D:A:D en el año 2010 y 2015, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

## RIESGO CARDIOVASCULAR POR D:A:D Y SU RELACIÓN CON VIH.

Al determinar los factores relacionados con la enfermedad por VIH y su tratamiento, con el incremento del riesgo cardiovascular con la ecuación de D:A:D, se encontraron los siguientes resultados detallados en la *Tabla 4*.

*Tabla 4. Factores relacionados con el incremento del riesgo cardiovascular calculado por la ecuación e D:A:D. RCV – VIH 2015 (n=132).*

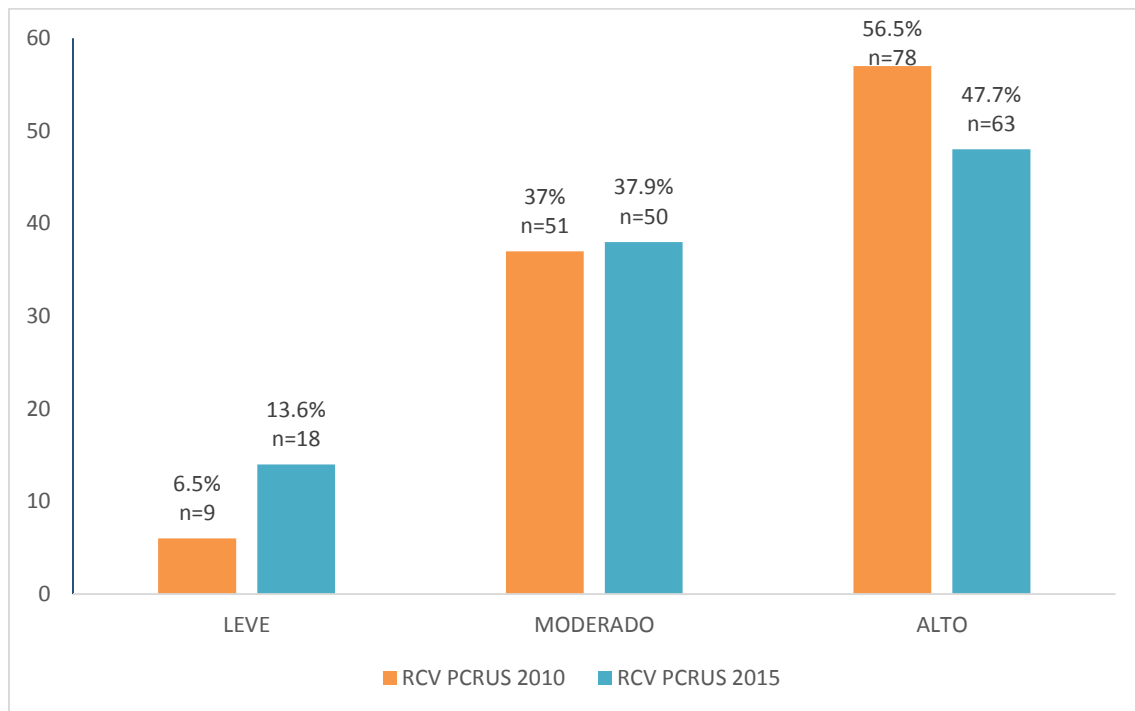
N=132	OR	IC 95%	Significancia
Tiempo de Dg de VIH > de 10 años	0.95	0.32 – 2.82	p=0.92
Tiempo de TARMA > de 10 años	0.78	0.24 – 2.55	p= 0.68
TARMA con abacavir	1.52	0.63 – 3.68	p= 0.35
TARMA con IPs	2.73	<b>1.07 – 6.93</b>	<b>p= 0.03</b>
Contaje de CD4	0.80	0.16 – 3.98	p= 0.78

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

## RIESGO CARDIOVASCULAR: Biomarcador PCRus.

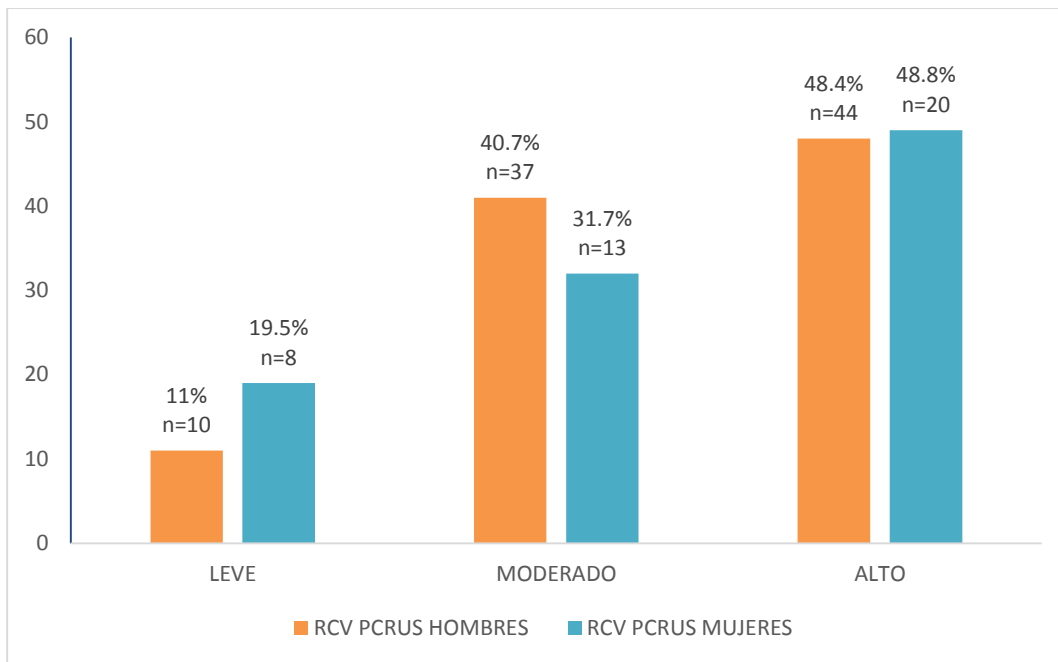
En el 2015, el riesgo cardiovascular calculado a través de la PCRus, reportan un riesgo alto el 48.5% (n=64); moderado 37.9% (n=50); y leve 13.6% (n=18). Los resultados en el año 2010 fueron: 56.5%, 37.0% y 6.5% para riesgo CV alto, moderado y bajo respectivamente. Los valores de RCV entre género fueron similares, predominando el riesgo alto con 48.4% en hombres y 48.8% en mujeres ( $X^2$  2.10,  $p=0.36$ ). Ver *Gráfico 13* y *14*.

*Gráfico 13. Comparación 2010 – 2015 del RCV estimado por PCRus, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)*



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Gráfico 14. Comparación por género del RCV según PCRus en el año 2010 y 2015, en 132 pacientes de la unidad de atención integral PVV. RCV-VIH 2015. (n=132)



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Comparado con los resultados del 2010, el 20.5% (n=27) de los pacientes incrementaron de categoría para riesgo cardiovascular, mientras que el 35.6% (n= 47) disminuyó de categoría; un 43.9% (n=58) mantuvieron la misma clasificación de RCV. La diferencia entre género al modificar el riesgo cardiovascular se encontró que 36.6% (n=15) de mujeres, y el 35.2% (n=32) descendió de categoría; 46.3% (n=19) de mujeres, y el 42.9% (n=39) de hombres mantuvieron el mismo RCV; y el 17.1% (n=7) de mujeres, 22% (n=20) de hombres incrementaron de categoría.  $X^2 0.42$ ,  $p= 0.80$ .

## RIESGO CARDIOVASCULAR CON PCRUS Y SU RELACIÓN CON VIH.

Al analizar los factores relacionados a la enfermedad por VIH y su tratamiento, con el incremento del riesgo cardiovascular en 5 años, se obtuvieron los siguientes resultados. Ver

*Tabla 5.*

*Tabla 5. Factores relacionados con el incremento del riesgo cardiovascular calculado por la PCRus. RCV – VIH 2015 (n=132).*

N=132	OR	IC 95%	Significancia
Tiempo de Dg de VIH > 10 años	0.84	0.25 – 2.72	p=0.77
Tiempo de TARMA > de 10 años	0.96	0.29 – 3.17	p= 0.95
TARMA con abacavir	0.78	0.28 – 2.14	p= 0.63
TARMA con IPs	0.47	0.13 – 1.71	p= 0.22
Contaje de CD4	0.97	0.19 – 4.85	p= 0.97

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

## CONCORDANCIAS DE LOS SCORES PARA DETERMINAR RCV:

Al analizar la concordancia mediante kappa ponderado, entre los scores D:A:D, Framingham, PCRUS y Framingham modificado se encontró que: la concordancia entre Framingham y PCRUS es de tipo pobre, y la concordancia entre las demás ecuaciones es de tipo débil, como se observan en las *Tablas 6, 7, 8, 9 y 10*.

*Tabla 6. Concordancia mediante kappa ponderado entre score D:A:D y Framingham. RCV*

*– VIH 2015 (n=132).*

<i>INDICES</i>	<i>SÍMBOLO</i>	<i>ESTIMADO</i>
Sensibilidad	S	0.37
Especificidad	E	0.97
Valor predictivo positivo	VPP	0.96
Valor predictivo negativo	VPN	0.48
Índice de máxima verosimilitud positivo	IMV+	18.30
Índice de máxima verosimilitud negativo	IMV-	0.63
Kappa de Cohen	k	0.29
Concordancia observada	CO	0.59
Prevalencia y Kappa de Bias ajustada	PABAK	0.19

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Tabla 7. Concordancia mediante kappa: PCRus, Framingham. RCV – VIH 2015(n=132).

<i>INDICES</i>	<i>SÍMBOLO</i>	<i>ESTIMADO</i>
Sensibilidad	S	0.25
Especificidad	E	0.83
Valor predictivo positivo	VPP	0.90
Valor predictivo negativo	VPN	0.15
Índice de máxima verosimilitud positivo	IMV+	1.52
Índice de máxima verosimilitud negativo	IMV-	0.89
Kappa de Cohen	K	0.03
Concordancia observada	CO	0.33
Prevalencia y Kappa de Bias ajustada	PABAK	-0.33

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Tabla 8. Concordancia mediante kappa: D:A:D y PCRus. RCV – VIH 2015 (n=132).

<i>INDICES</i>	<i>SÍMBOLO</i>	<i>ESTIMADO</i>
Sensibilidad	S	0.68
Especificidad	E	0.72
Valor predictivo positivo	VPP	0.93
Valor predictivo negativo	VPN	0.26
Índice de máxima verosimilitud positivo	IMV+	2.4
Índice de máxima verosimilitud negativo	IMV-	0.43
Kappa de Cohen	K	0.23
Concordancia observada	CO	0.68
Prevalencia y Kappa de Bias ajustada	PABAK	0.37

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

*Tabla 9. Concordancia mediante kappa: Framingham modificado y PCRus. RCV – VIH*

*2015 (n=132).*

<i>INDICES</i>	<i>SÍMBOLO</i>	<i>ESTIMADO</i>
Sensibilidad	S	0.65
Especificidad	E	0.83
Valor predictivo positivo	VPP	0.96
Valor predictivo negativo	VPN	0.27
Índice de máxima verosimilitud positivo	IMV+	3.94
Índice de máxima verosimilitud negativo	IMV-	0.41
Kappa de Cohen	K	0.26
Concordancia observada	CO	0.68
Prevalencia y Kappa de Bias ajustada	PABAK	0.36

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

*Tabla 10. Concordancia mediante kappa: D:A:D y Framingham modificado. RCV – VIH*

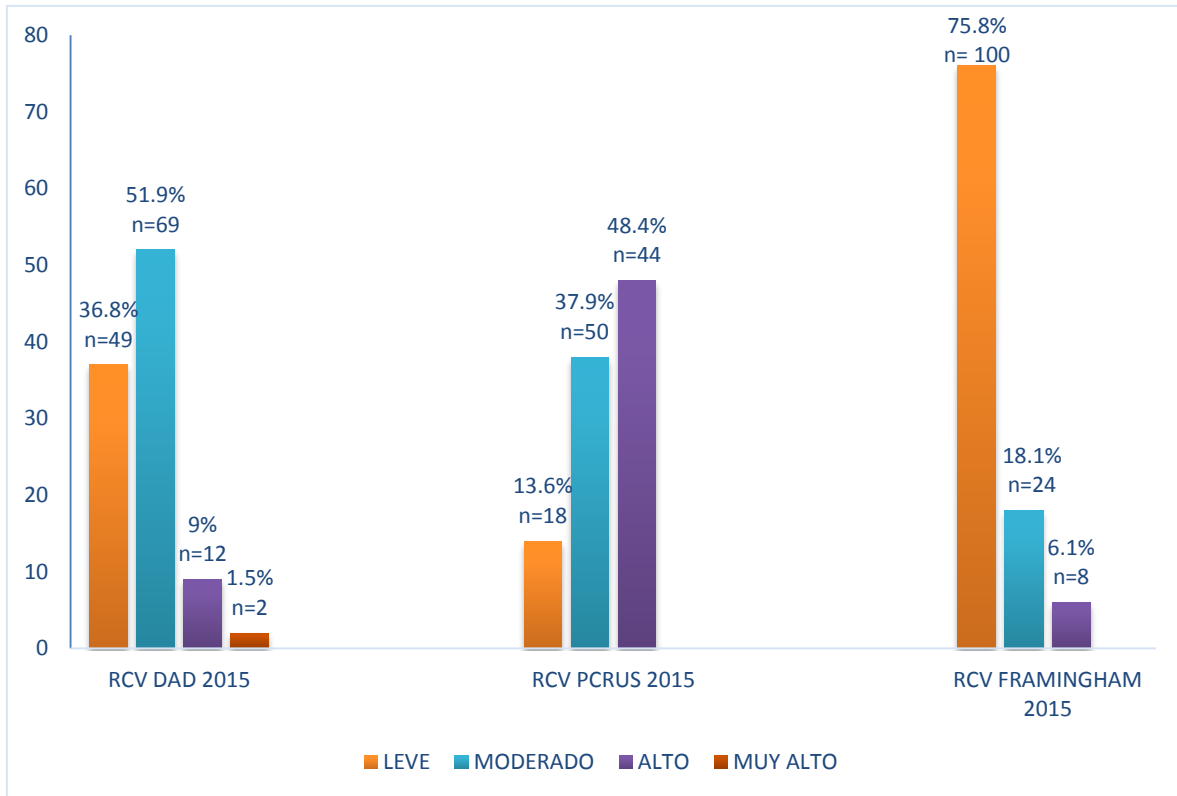
*2015(n=132).*

<i>INDICES</i>	<i>SÍMBOLO</i>	<i>ESTIMADO</i>
Sensibilidad	S	0.69
Especificidad	E	0.59
Valor predictivo positivo	VPP	0.74
Valor predictivo negativo	VPN	0.62
Índice de máxima verosimilitud positivo	IMV+	1.71
Índice de máxima verosimilitud negativo	IMV-	0.50
Kappa de Cohen	K	0.28
Concordancia observada	CO	0.65
Prevalencia y Kappa de Bias ajustada	PABAK	0.31

Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Las diferencias encontradas en el 2015, al categorizar el riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH, mediante Framingham, D:A:D y PCRus, se observa en el *Gráfico 15*.

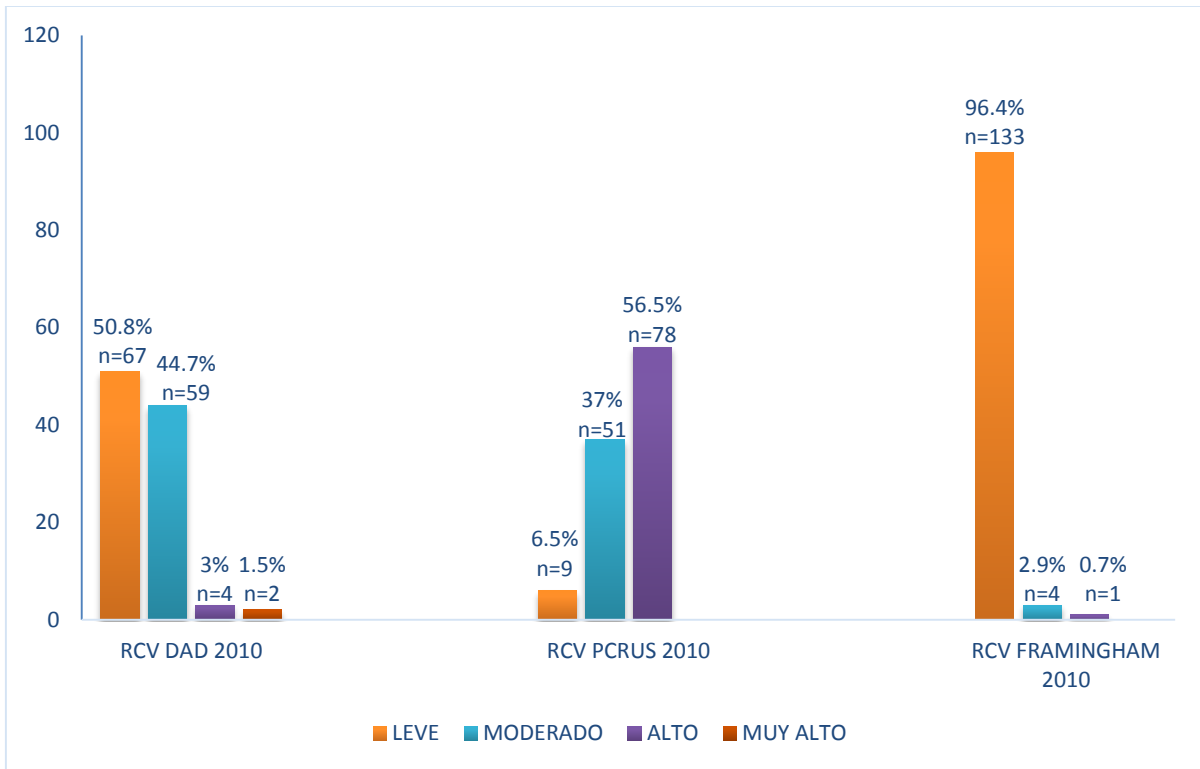
*Gráfico 15. Diferencias al categorizar el RCV mediante Framingham, D:A:D y PCRus en el 2015. RCV-VIH 2015. (n=132)*



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

Comparación similar del año 2010 se puede observar en el *Gráfico 16*.

Gráfico 16. Diferencias al categorizar el RCV mediante Framingham, D:A:D y PCRus en el 2010.



Fuente estadística: datos del estudio.  
Elaborado por: Alejandra Ortiz, MD

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN:**

La creciente prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en la población con VIH, ha incrementado el interés en el estudio de estos pacientes (Weber et al., 2013). Si bien es claro que los pacientes viviendo con VIH/SIDA, tienen mayor riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares, la relación que tiene el virus y la TARMA con estas enfermedades continúan siendo estudiadas y nuevos datos siguen emergiendo.

Se condujo un estudio analítico observacional sobre una cohorte de pacientes VIH pertenecientes a la unidad de atención de PVV del Hospital Enrique Garcés, que fueron incluidos en un estudio inicial de riesgo cardiovascular en el año 2010, con el objetivo principal de observar la evolución del riesgo y de su impacto metabólico durante estos cinco años.

Las enfermedades metabólicas, representan en mayor medida, los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, sumado a otras variables como el tabaquismo, edad y género. El estudio RAPID II, realizado en Latinoamérica, encontró que un 80.2% y 46.7% de la población, tenían dislipidemia y hábito tabáquico respectivamente. El 3.6% fueron diabéticos, y el 31.5% tenían hipertensión arterial. (Cahn et al., 2010). Estudios como los de (Longenecker et al., 2013), (Lang et al., 2012), ubican a las enfermedades cardiometabólicas en los primeros lugares de comorbilidades que sufren los pacientes portadores de VIH, además explican y predicen un incremento en su prevalencia en los próximos años.

En nuestro estudio la prevalencia de las enfermedades metabólicas y de los factores de riesgo cardiovascular, son similares a los encontrados en estudios internacionales, se observó además, un incremento en la prevalencia de estas, en comparación con el año 2010, siendo el hallazgo más importante el incremento en un 10% de la hipertensión arterial en la población, también se observó un incremento de los pacientes diabéticos, aunque en un porcentaje menor. El tabaquismo en nuestros pacientes, disminuye un 10% en los 5 años de seguimiento.

No hay diferencias significativas, durante estos 5 años, en los resultados del índice de masa corporal, predominando los pacientes con peso normal. El incremento en la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en nuestra población, puede explicarse si tomamos en cuenta, que la población que formó parte del estudio es más vieja, los pacientes llevan más tiempo exponiéndose al virus y al tratamiento farmacológico, factores ampliamente conocidos en producir en los pacientes con VIH/SIDA una toxicidad mitocondrial, y como consecuencia de ello se produce acumulación de triglicéridos intracelulares micro o macrovesicular en tejidos diana (Miro O, 2002), desarrollo de lipodistrofia, resistencia a la insulina a nivel hepático y periférico, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, dislipidemia (Addy CL, 2003), llevando a estos pacientes a padecer un estado similar al síndrome metabólico (Bernasconi E, 2002), (Friis – Moller N, 2003).

Aun considerando que, en nuestros pacientes más del 90% tienen una carga viral indetectable, existe evidencia como la del estudio de (Florencia Pereyra, 2012), que incluyó a pacientes Elite, y donde demostró que, incluso en estos pacientes, que están libres de TARMA y tienen una carga viral indetectable, el RCV fue superior a la de la población general e incluso a la de los pacientes con VIH crónico con TARMA; lo que llama la atención de este estudio, es que hay una diferencia en los valores de PCRus, entre los

pacientes Elite y los pacientes con VIH crónicos, encontrándose la PCRus muy alta en este último grupo, y en valores normales en los pacientes elite. Esto nos lleva a la conclusión de que aun en ausencia de un gran estado inflamatorio crónico, como es el caso de los pacientes Elite, o de los pacientes en TARMA con carga viral indetectable, la mínima presencia del virus, es un factor de riesgo cardiovascular, lo que concuerda con el hallazgo en nuestros pacientes en relación al incremento de patologías metabólicas y del riesgo cardiovascular.

Al evaluar el perfil metabólico de la población, es importante conocer el patrón y características de las alteraciones de los lípidos. La dislipidemia, es un hallazgo común en la población portadora de VIH, representando, según estudios internacionales, una afectación en más del 60% de la población. (Riddler SA, 2003), (Shahmanesh M, 2005). En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes tienen alteración de los lípidos, pero éstas alteraciones no se han modificado significativamente en 5 años. Sin embargo al comparar estas diferencias por género, los hombres modificaron el HDL de manera estadísticamente significativa en comparación con las mujeres. La alteración lipídica se explica por los efectos directos del virus y de la TARMA, sin tomar en cuenta factores tradicionales como la dieta o factores hereditarios, que si bien es de interés conocerlo, estos datos no fueron considerados en nuestra investigación.

Los eventos cardiovasculares en la población con VIH, ha sido enormemente estudiado, encontrando una mayor proporción de estos eventos en los PVV, en comparación con la población general. Esto se evidencia en el estudio de (Klein D, 2002), que incluyó a 4159 pacientes con VIH, en un seguimiento de más de 10 años y donde se demuestra que las

causas de hospitalización por eventos vasculares o infarto de miocardio, fueron superiores a la población sin VIH (Triant VA, 2007). Otras investigaciones internacionales, como las de (Savès M, 2003), y (Van Wijk et al., 2006), añaden además como dato de suma importancia, que los pacientes PVV tienen mayor prevalencia de eventos coronarios, incluso al ajustar los resultados con variables de riesgo tradicionales, o incluso en ausencia de los mismos.

Más allá del riesgo incrementado para presentar eventos cardiovasculares, en los estudios donde se han registrado eventos coronarios, se han observado reportes variados, entre pacientes con enfermedad univaso y riesgo TIMI bajo (Matetzky S, 2003), (Hsue PY, 2004), hasta enfermedad multivaso con alto riesgo de reestenosis. (D'Ascenzo F, 2012). En nuestro estudio, durante estos 5 años de seguimiento, los pacientes no presentaron ningún evento cardiovascular, que probablemente esté explicado por la población relativamente joven que participó en el estudio, el tiempo de seguimiento es inferior al promedio de años de seguimiento en estudios internacionales, el tiempo de exposición a la TARMA y al virus de igual forma es menor a la de los pacientes de otras investigaciones, lo que no ha permitido que se evidencie clínicamente la presencia de patologías secundarias a la aterosclerosis.

Actualmente se conoce de varios factores relacionados directamente al VIH y a la TARMA como causantes del incrementado riesgo cardiovascular que tienen estos pacientes. El virus per sé, incrementa el riesgo cardiovascular al llevar a los pacientes a un estado proinflamatorio y procoagulante persistente, esto se ha comprobado en varios estudios, uno de los más importantes es el SMART, en donde se encontró que, aquellos pacientes que tenían una supresión virológica intermitente, presentaban más episodios cardiovasculares

(El-Sadr WM, 2006). Otro estudio ya nombrado previamente, encontró que incluso los pacientes con una supresión virológica adecuada, como es el caso de los pacientes controladores elite, presentaban mayor riesgo cardiovascular que la población general, documentado mediante la presencia de placas ateroscleróticas arteriales (Florencia Pereyra, 2012).

El conteo de CD4 ha sido asociado de manera independiente en el incremento del riesgo cardiovascular. D'Ascenzo, documenta que los pacientes con bajos niveles de CD4, presentan en mayor porcentaje aterosclerosis coronaria, particularmente secundario a un incremento en la proporción de placas arteriales no calcificadas (D'Ascenzo et al., 2015). Una investigación conducida por 15 años demostró que aquellos pacientes con caída en los valores de CD4+ de más del 30% presentaron mayor riesgo de eventos cardiovasculares, cáncer o muerte en los 6 meses siguientes a su declive (Helleberg et al., 2013). (Silverberg et al., 2014) añade evidencia al demostrar que los pacientes con conteo de CD4+ superior a 500 células tuvieron un porcentaje de eventos coronarios similar a la de la población general; y tuvieron un riesgo cardiovascular incrementado indirectamente proporcional al valor de CD4+.

Los fármacos antiretrovirales, incrementan el RCV en los pacientes, por sus efectos directos en la vasculatura, así como por efectos indirectos mediados por las complicaciones metabólicas que estos acarrearán (Dubé et al., 2008). El estudio de (Kaplan et al., 2007) al comparar el riesgo entre paciente en TARMA o no, demostró que el riesgo cardiovascular fue menor en aquellos sin tratamiento antiretroviral. Los principales fármacos antiretrovirales implicados con un mayor número de eventos coronarios son: indinavir, lopinavir - ritonavir, didanosina y abacavir (Worm et al., 2010), (Sabin C, 2008 Apr 1), (Lundgren J, February 2009).

Recientemente se confirma que, un paciente infectado por el VIH, a partir de los 10 años de infección, tiene el doble de riesgo para presentar infarto agudo de miocardio, comparado con los pacientes que recién han adquirido la infección; esto se observa de manera independiente a: la edad de seroconversión o nivel de carga viral. Junto al tiempo de diagnóstico del VIH, la inmunosupresión, también incrementa el riesgo, un conteo de CD4 inferior a 100 células, aumenta aproximadamente 4 veces el riesgo, comparado con pacientes con conteo de CD4 superior a 100 células (Lyons & al, 2015).

En nuestra población, no hubo hallazgos significativos al momento de comparar la categorización de RCV, ni su incremento en estos 5 años, a través de la ecuación de Framingham y PCRus, con los factores de riesgo no tradicionales vinculados al virus y a la TARMA. En el caso de esta misma comparación con la ecuación D:A:D, si se observó una relación fuertemente estadística con el uso de fármacos IPs, y se determinó que el uso de estos fármacos tiene dos veces más probabilidad de provocar un incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH. La explicación más clara para estos resultados son dados considerando que D:A:D es el único score dirigido para esta población específica, es el único que toma en cuenta estas variables para la clasificación de RCV. No podemos dejar de recalcar además, que los pacientes que formaron parte de nuestro estudio, tuvieron un promedio de diagnóstico de la enfermedad de 7 años, inferior a lo demostrado internacionalmente para relacionarlo como factor de riesgo cardiovascular; lo mismo ocurre con el tiempo de uso de fármacos antirretrovirales donde menos de cuarta parte de la población está expuesta más de 10 años. En cuanto a la explicación de porqué no se encontró relación entre el conteo de CD4+ y riesgo cardiovascular en nuestra población, podemos recordar que, tan solo un 6% de los pacientes, al momento de recolectar la

muestra, tiene un registro inferior a 200 células, punto de corte internacional para considerarlo como factor de riesgo para eventos cardiovasculares.

La estimación de riesgo cardiovascular en la población con VIH, es de sumo interés, el debate frente a cuál método se debe utilizar no cesa. Al igual que en la población general, en quienes, se ha encontrado que la utilización de protocolos y scores internacionales pueden sobreestimar o infraestimar el RCV, o la concordancia entre las diferentes ecuaciones de riesgo utilizadas, llega a ser muy pobre cuando se trata de determinar el riesgo en una población específica (Kavousi et al., 2014). En los pacientes con VIH, se ha encontrado de igual forma, discrepancias al momento de la clasificación del riesgo cardiovascular con las múltiples ecuaciones existentes. Y las recomendaciones para usar una u otra ecuación difieren según los estudios.

Existen varias razones por las que, las ecuaciones de riesgo convencionales puedan no ser precisas en este escenario: la población es más joven que la utilizada en el desarrollo de las ecuaciones, no tienen en cuenta ni factores específicos del virus ni el posible rol de los fármacos. El VIH se descubrió en la década de 1980 pero se dispone de tratamiento antiretroviral en un menor período, así que predecir el riesgo cardiovascular a 10 años con las herramientas de cálculo actuales puede no ser lo suficientemente preciso. (Bernardino De La Serna & Arribas López, 2009).

A pesar de que la ecuación de Framingham, al momento de calcular el riesgo cardiovascular, no toma en cuenta factores de riesgo “no tradicionales” directamente relacionados con el virus de inmunodeficiencia humana y su tratamiento, existen reportes que apoyan su utilización en la población con VIH; (Priscilla Y Hsue et al., 2008), aunque no ha sido validado para este tipo de pacientes, incluso algunos estudios han concluido que

la ecuación de Framingham infraestima el riesgo cardiovascular en los pacientes portadores de VIH. (Jørstad et al., 2015).

Lo que sí está claro es que la identificación de aquellos pacientes en riesgo es vital, ya que estos se beneficiarán de un tratamiento intensivo para evitar la progresión hacia una expresión clínica de un evento cardiovascular. (Brennan-Benson, 2009).

Sharmini Selvarajah et al., realizó un estudio para la estratificación de riesgo cardiovascular con las ecuaciones de Framingham, SCORE y WHO/ISH; los dos primeros scores mostraron resultados similares, catalogando a los pacientes con riesgo cardiovascular alto aproximadamente en un 20%, mientras que con la ecuación de WHO/ISH los pacientes que tuvieron RCV alto fueron tan solo de un 3%. En este estudio se encuentra un porcentaje mayor de mujeres con RCV alto. (Sharmini Selvarajah, 2014).

En el estudio PRECOR con 294 pacientes, se encontró un RCV con Framingham: leve 94%, moderado 3.2% y alto 2.8%, y al modificar el score de Framingham con la presencia de un agravante como la PCRus >3mg/L, se reclasificó a un 54.4% como RCV leve, 39.9% como moderado, y un 5.7% como riesgo alto. Con la ecuación de PROCAM se obtuvo: RCV leve 98.2%, moderado 1.4% y alto en un 0.4%. Y con la ecuación D:A:D: 74.2% leve, 23.7% moderado y 2.1% alto; con valores kappa de correlación, bajos entre los tres scores. (Nery et al., 2013).

En la investigación realizada por Cahn, en países de Latinoamérica, el riesgo cardiovascular promedio, calculado con el Score de Framingham fue intermedio, pero distribuido de manera diferente en los distintos países estudiados: Brasil y Chile tuvieron los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, mientras que Colombia y Ecuador tuvieron a los pacientes con menor puntaje de riesgo cardiovascular. El 10.2% de los pacientes obtuvieron

el mayor puntaje para riesgo cardiovascular elevado por el score de Framingham (Cahn et al., 2010).

Contrario a lo encontrado con la mayoría de estudios internacionales, en nuestra investigación, al momento de calcular el RCV con las ecuaciones D:A:D, Framingham y PCRus, se observaron resultados discrepantes, sobre todo al utilizar la ecuación de Framingham no modificado. Al estratificar el riesgo por Framingham: al igual que en el año 2010, predominan los pacientes con RCV leve, sin embargo se evidencia un incremento en el porcentaje de pacientes con RCV alto, y cerca de un 18% de los pacientes modificaron su estratificación a una categoría de RCV mayor.

Al comparar la diferencia de RCV por Framingham entre género, se encontró como hallazgo estadísticamente significativo, que los hombres modificaron en mayor porcentaje su riesgo, en comparación con las mujeres. El incremento del riesgo cardiovascular en nuestro estudio, se explica por el envejecimiento de la población, (tomando en cuenta que la edad es un factor primordial para la categorización de riesgo con la ecuación de Framingham), además, del incremento considerable de patologías metabólicas. La diferencia principal con la evidencia internacional, es que estos no han realizado seguimiento de los pacientes donde se reporte un incremento de RCV, sino que más bien, se ha reportado, como ya se lo ha citado, el incremento de las patologías metabólicas y la presencia de eventos cardiovasculares.

Es de suma importancia recalcar el notable incremento del RCV calculado por Framingham modificado por la presencia de PCRus alta; el cambio fue tan importante que la categoría alta incrementa más de 8 veces, predominando ésta categoría en lugar de la categoría leve que fue el predominante con Framingham no modificado.

En cuanto al score D:A:D, se encontró que este nuevo modelo, predice de mejor manera el riesgo cardiovascular en los pacientes con VIH, que el score de Framingham, y es hasta ahora el único modelo validado en la población con VIH (Friis-Møller, y otros, 2010).

El riesgo cardiovascular calculado con el score D:A:D en nuestra población, contrario a lo encontrado en nuestro estudio con Framingham no modificado, y similar a lo hallado en reportes internacionales, la mitad de los pacientes fueron categorizados con RCV moderado, y una décima parte tuvo un RCV alto, que en conjunto representa a que la mayoría de los pacientes tienen algún tipo de RCV. Existe una fuerte relación estadística entre las categorías de RCV por D:A:D y el género, siendo los varones lo que presentaron mayor riesgo cardiovascular. Y al comparar con los datos del año 2010, también se observa un incremento del riesgo.

Las diferencias encontradas entre los dos scores (Framingham y D:A:D), se pueden explicar al considerar que: el score D:A:D sí toma en cuenta las variables asociadas al VIH, y a la TARMA, además de considerar los factores de riesgo tradicionales de la población general. Estos resultados nos llevan a concluir, como ya se lo ha reportado mundialmente, de que la ecuación de Framingham, puede infraestimar el RCV en los pacientes con VIH. Además se debe considerar que, las ecuaciones de predicción de riesgo, utilizan los valores actuales y predecibles para los siguientes años, condición que en la población con VIH, puede no ser completamente cierto, por las variaciones constantes de los niveles de colesterol, los posibles cambios en su condición inmunológica (cuenta de CD4), condición virológica (carga viral detectable), y cambios de una medicación a otra, que conllevan a una participación e interacción diferente con el paso de los años, para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

El debate incrementa aún más, cuando se trata de emitir recomendaciones sobre la utilización de marcadores inflamatorios para la predicción de RCV en la población con VIH. Para la población en general, existen datos que apoyan el uso de biomarcadores como IL-6 o PCRus para la clasificación de RCV, ya que sus valores alterados tienen una asociación muy fuerte con el riesgo de presentar eventos cardiovasculares fatales y no fatales. (Sattar et al., 2009). En los PVV la evidencia es más variable. María Guzmán-Fulgencio, et al., en el año 2011, realizó una investigación con 73 pacientes portadores de VIH en tratamiento antiretroviral, y 23 pacientes sanos, con el objetivo de evaluar la asociación entre los marcadores inflamatorios, disfunción endotelial y Score de Framingham, para determinar el riesgo cardiovascular. Los pacientes con VIH en TARMA tuvieron los valores más elevados de marcadores inflamatorios y además tuvieron dos veces más riesgo a los 10 años, con el Score de Framingham, tanto para eventos coronarios como para eventos cerebrovasculares. (Guzmán-Fulgencio et al., 2011).

La PCRus ha adquirido mayor interés con el tiempo, por los hallazgos en múltiples estudios que comprueban su utilidad para la predicción de riesgo cardiovascular. El interés en la utilización de este biomarcador, nace al observar que eventos cardiovasculares ocurrían en pacientes con niveles de colesterol normal, o incluso en pacientes en tratamiento con estatinas (Emerging & Factors, 2010). De estos datos es que se propone a la PCRus como biomarcador que añade riesgo cardiovascular a los scores tradicionales (N. J. Wald, Hackshaw, & Frost, 1999), (D. S. Wald, Kasturiratne, & Bestwick, 2009); como causante directo de enfermedades cardiovasculares (Nissen et al., 2005), al asociarse por ejemplo a la progresión de las placas ateroscleróticas en las regiones de bifurcación arterial (P. Y. Hsue et al., 2012); y como biomarcador que identifica a un subgrupo de pacientes con RCV alto, que se beneficiarán de tratamiento con estatinas. (P M Ridker, 2007).

La utilización de la PCRus, no solo ha sido demostrada en la predicción de riesgo sino que también, es recomendada además como modulador del riesgo cardiovascular calculado por Framingham, permitiendo que un mayor número de pacientes se beneficien de tratamiento. (Wilson et al., 2008), además, cuando la PCRus se ubica entre muy bajos ( $<0.5\text{mg/L}$ ) o muy altos ( $>10\text{mg/L}$ ), provee una importante información pronóstica en el riesgo cardiovascular. (Paul M. Ridker & Cook, 2004).

En una cohorte de mujeres infectadas con VIH, el nivel de PCR, fue un predictor independiente de mortalidad, luego de ajustar estos resultados con variables como la edad, índice de masa corporal, albúmina sérica, conteo de CD4 y ARN viral. (Feldman JG, 2003). Mangili et al., determina a la PCRus como variable asociada a la predicción de mortalidad con una Hazard ratio de 2.74 (Mangili et al., 2011).

En el presente estudio, la predicción de riesgo cardiovascular mediante la PCRus, similar a lo encontrado con nuestros pacientes con la ecuación DAD, y a los datos internacionales, clasifica a los pacientes en un mayor porcentaje en la categoría alto, y en conjunto con los pacientes que tuvieron un RCV moderado, representan a la mayoría de la población que tiene algún tipo de riesgo cardiovascular. A diferencia de los otros dos scores utilizados, y contrario con lo reportado en otras investigaciones, la diferencia entre género no fue significativo. Además al comparar con los resultados del 2010, la diferencia tampoco fue significativa, ya que si bien se encontró un porcentaje considerable de pacientes que incrementó su categoría de riesgo, un porcentaje mayor cambiaron a una categoría de RCV menor. Estos hallazgos pueden tener relación con las variaciones virológicas, inmunológicas y a los cambios de TARMA que han sufrido los pacientes en estos 5 años. El descenso de los valores de PCRus encontrados, deben ser analizados de manera

cuidadosa, hay estudios que sugieren que la disminución de la proteína C – reactiva no debe considerarse como una disminución del riesgo cardiovascular, y esto solo refleja un decremento del estado inflamatorio de los pacientes (Savarese, y otros, 2014).

Como se ha mencionado previamente, todos los estudios que han realizado el cálculo del RCV en los pacientes con VIH, a través de múltiples ecuaciones de riesgo, reportan diferencias significativas entre estas para categorizar a los pacientes en una misma categoría. En el estudio de Masiá et al., se clasificó el riesgo cardiovascular de los pacientes según Framingham, REGICOR y SCORE, reportando que el 15.2%, el 4.2% y el 3.9% de los pacientes, respectivamente, se clasificaron en el grupo de riesgo cardiovascular moderado – alto; y concluyen que las escalas habituales identifican en un número relativamente reducido de personas con riesgo cardiovascular elevado (Masiá et al., 2012).

Reportes de discrepancias similares lo han publicado estudios como (Sharmini Selvarajah, 2014) y (Nery et al., 2013), en el primer estudio fue el score WHO/ISH el que categorizó a la mayoría de los pacientes con un riesgo cardiovascular menor, a diferencia de lo que se reportó con Framingham y SCORE; en el segundo estudio, fue el score de Framingham el que ubicó a una gran parte de los pacientes con riesgo cardiovascular leve, además este último estudio realizó la prueba estadística de correlación kappa ponderado, encontrando valores de concordancia débil entre Framingham, D:A:D y PRECORE.

En el estudio D:A:D se aplicó la ecuación de Framingham para el cálculo de riesgo cardiovascular, y en aquellos pacientes con TARMA predijo con exactitud los episodios cardiovasculares. Sin embargo, en aquellos pacientes que no tenían tratamiento, la incidencia real de episodios cardiovasculares fue algo más baja que la predicha por la

ecuación. La ecuación específica desarrollada por el equipo del D:A:D (que incluyó en el modelo el uso de IPs) predijo 153 episodios y 187 el Framingham.(Reiss et al., 2010) La ecuación clásica de Framingham infra-estimó el riesgo en los fumadores, mientras que lo sobreestimó en aquellos que nunca habían fumado (Law MG, 2006) (Bernardino De La Serna & Arribas López, 2009).

Al igual que lo encontrado en publicaciones internacionales, la concordancia entre los scores de riesgo utilizados en nuestro estudio es baja, sobre todo al comparar PCRus con DAD y PCRus con Framingham, incluso al comparar la PCRus con Framingham modificado, la concordancia entre ambos es pobre. La explicación de la discordancia encontrada entre los diferentes scores utilizados está al considerar que, el tiempo de estimación de riesgo es diferente (Framingham calcula el riesgo para 10 años, D:A:D a los 5 años), además la PCRus refleja el estado proinflamatorio actual de los pacientes, que se traduce a un RCV potencial. Si bien los tres métodos de predicción de riesgo fueron discordantes, se debe considerar que al comparar cualquiera de éstos con el patrón de oro, existe una elevada especificidad y valor predictivo positivo. El score que identificó con un mayor porcentaje el riesgo cardiovascular, fue D:A:D, por lo tanto podemos concluir que es el que tiene mayor sensibilidad en los pacientes con VIH, y es éste el que debe emplearse en ésta población específica.

## CONCLUSIONES

Los pacientes pertenecientes a la unidad de atención integral PVV, en los 5 años de seguimiento, presentaron un incremento del RCV calculado con las ecuaciones Framingham, D:A:D y PCRus.

El score D:A:D tiene mayor sensibilidad para la detección de RCV, comparado con Framingham y PCRus. .

Al momento de categorizar el RCV con Framingham modificado con la PCRus, se observó un importante incremento de riesgo cardiovascular en todas las categorías.

La valoración del RCV en los pacientes con VIH, es infraestimada por el score de Framingham. Y el score de Framingham con PCRus tiene mejor predicción, para inicio de tratamiento de los factores de riesgo.

El presente estudio no encontró relación estadísticamente significativa entre los factores relacionados con el VIH e incremento del RCV, a excepción del hallazgo entre el incremento del riesgo calculado con D:A:D y el uso de fármacos IPs, que tuvo una relación fuertemente estadística.

El los pacientes VIH pertenecientes a la unidad de atención integral PVV, se observó un incremento de la prevalencia de enfermedades metabólicas: HTA y DM2.

No hubo concordancia al momento de calcular el RCV entre Framingham, D:A:D y PCRus, pero tuvieron una alta especificidad y VPP, al ser comparado con la prueba de oro.

### **RECOMENDACIONES:**

Es de suma importancia continuar con el seguimiento a largo de plazo de la población estudiada para el monitoreo de las enfermedades metabólicas y el posible apareamiento de eventos cardiovasculares. Así como implementar nuevas intervenciones para la disminución de los factores de riesgo modificables en los pacientes con VIH.

Toda la población PVV, debe ser sometida a la evaluación de riesgo cardiovascular, utilizando el scores D:A:D, ya que es este el que tiene mayor sensibilidad. En caso de utilizar el Score de Framingham para calcular el RCV, en aquellos pacientes con categoría moderada, se recomienda la medición de la PCRus para modificar el riesgo y detectar a los pacientes que se beneficiarán de tratamiento con hipolipemiantes.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

Addy CL, G. A. (2003). Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. . *J Clin Endocrinol Metab*, 88:627 – 36.

Almdal T, S. H. (2004). The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death; a population - based study of 13,000 men and women with 20 years of follow - up. . *Arch Intern Med*, 12;1422 -6.

Altfeld M, R. E. (2001). Cellular, immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV – 1 infection. *J Exp Med* , 193:169 – 180.

Ambrose JA, G. R. (2003). Frequency of and outcome of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol*, 92: 301–303.

Amish A. Patel, M. J. (2015). Coronary Artery Disease in Patients with HIV Infection. *Am J Cardiovasc Drugs*, 15:81 - 87.

Anthony S. Fauci, E. B. (17a edición). *Principios de Medicina Interna de Harrison*. cap 235.

- Armbruster C, K. S. (2000). Gender – specific differences in the natural history, clinical features, and socioeconomic status of HIV – infected patients: experience of a treatment centre in Vienna. *Wien Klin Wochenschr*, 112: 754 – 60.
- Arnaudo E, D. M. (1991). Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine – induced myopathy. *Lancet*, 337: 508 – 510.
- Bavinger, C., Bendavid, E., Niehaus, K., Olshen, R. A., Olkin, I., Sundaram, V., ... Desai, M. (2013). Risk of Cardiovascular Disease from Antiretroviral Therapy for HIV : A Systematic Review, 8(3). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0059551>
- Blann AD, S. M. ( 1997). Soluble P-selectin, thrombocytopenia and von Willebrand factor in HIV infected patients. *Thromb Haemost*, 77:1221 -2.
- Brennan-Benson, P. (2009). Metabolic and cardiovascular complications of HIV. *Medicine*, 37(7), 348–351. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.05.001>
- Berliner JA, N. M. (1 de May de 1995). Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* , 2488 – 96.
- Bernasconi E, B. K. (2002). Abnormalities of body fat distribution in HIV – Infected persons treated with antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 31: 30 – 5.
- Bernardino De La Serna, J. I., & Arribas López, J. R. (2009). Controversias y futuro del

abordaje de la enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 27(Supl 1), 48–53. [http://doi.org/10.1016/S0213-005X\(09\)73445-7](http://doi.org/10.1016/S0213-005X(09)73445-7)

Boulware, D. R., Hullsiek, K. H., Puroden, C. E., Rupert, a., Baker, J. V., French, M. a., ... Sereti, I. (2011). Higher Levels of CRP, D-dimer, IL-6, and Hyaluronic Acid Before Initiation of Antiretroviral Therapy (ART) Are Associated With Increased Risk of AIDS or Death. *Journal of Infectious Diseases*, 203(11), 1637–1646. <http://doi.org/10.1093/infdis/jir134>

Boccaro F, L. S. ( 2013). HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol*, 61:511–23.

Bozzette SA, A. C. (2003). Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 348:702-10.

Brinkman K, S. J. (1999.). Mitochondrial toxicity induced by nucleoside – analogue reverse – transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART – related lipodystrophy. *Lancet*.

Calcagno A, G. d. (2013). Tenofovir plasma concentrations according to companion drugs: a cross-sectional study of HIV-positive patients with normal renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1840–3., 57:1840–3.

Canalejo, E., Cabello, N., Perales, I., Allodi, S., & Purificación, A. S. (2011). Enfermedad arterial periférica asintomática estimada mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con infección por el VIH: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Enferm Infec Microbiol Clin.*(www.elsevier.es/eimc. doi:10.1016/j.eimc.2011.07.006), 29(9):672–678.

Caron M, A. M. (2001). The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element – binding protein -1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*, 50: 1378 – 1388.

Cecil, L. G. (2008). *Cecil Medicine*. 23 edición cap. 69.

CROI2013. (March 3 - 6, 2013 ). 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta.

D'Ascenzo, F., Cerrato, E., Calcagno, A., Grossomarra, W., Ballocca, F., Omedè, P., ... Gaita, F. (2015). High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: A meta-analysis. *Atherosclerosis*, 240(1), 197–204. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.019>

D'Ascenzo, F. D., Cerrato, E., Biondi-zoccai, G., Moretti, C., Sciuto, F., Bollati, M., & Modena, M. G. (2012). Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy, 875–880. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr456>

Dubé, M. P., Lipshultz, S. E., Fichtenbaum, C. J., Greenberg, R., Schechter, A. D., & Fisher, S. D. (2008). Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on the Heart and Vasculature. *Circulation*, *118*(2), e36–40.  
<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189625>

de Gaetano Donati K, R. R. (2003). Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, *17*:765–768; doi: 10.1097/00002030-200303280-00020. [PubMed].

Dressman J, K. J. (2003). HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest*, *111*: 389–397.

Driscoll SD, M. G. (2004). Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS*, *18*:465-73.

Duarte H, M. J. (2012). Non - calcified coronary plaque volume inversely related to CD4+ T cell - count in HIV infection. *Scopus*, 763 - 767.

Eckel RH, Y. D. (2004). Prevention Conference VII: Obesity, a world - wide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation*, *110*:2968.

- El-Sadr WM, L. J. (2006). CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 355: 2283-96.
- Escaut L, M. J. (2003). Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med*, 29:969–973.
- Esposito K, M. R. (2004). Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome. *JAMA*, 292:1440-6.
- Effros, R. B., Fletcher, C. V., Gebo, K., Halter, J. B., Hazzard, W. R., Horne, F. M., ... High, K. P. (2008). Aging and Infectious Diseases: Workshop on HIV Infection and Aging: What Is Known and Future Research Directions. *Clinical Infectious Diseases*, 47(4), 542–553. <http://doi.org/10.1086/590150>
- Estruch R, R. E.-S. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368(14):1279-90.
- Emerging, T., & Factors, R. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*, 375(9709), 132–140. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7)
- FDA. (2006). *FDA Allows Qualified Health Claim to Decrease Risk of Coronary Heart Disease.* .

Feldman JG, G. P. (2003). C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. *Acquir Immune Defic Syndr.*, 32:210–214.

Flisiak, R., Wiercińska-Drapało, a., Bociąga-Jasik, M., Barańkiewicz, G., Grzeszczuk, a., Olczak, a., ... Knysz, B. (2015). Metabolic abnormalities and cardiovascular risk in HIV-infected cohort of patients treated with protease inhibitors. *HIV & AIDS Review*, 14(1), 22–27. <http://doi.org/10.1016/j.hivar.2014.10.002>

Ford, E. S., Greenwald, J. H., Richterman, A. G., Rupert, A., Dutcher, L., Badralmaa, Y., ... Sereti, I. (2010). Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS (London, England)*, 24(220), 1509–1517. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833ad914>

Fuster, D., Cheng, D. M., Quinn, E. K., Armah, K. A., Saitz, R., Freiberg, M. S., ... Tsui, J. I. (2014). Inflammatory cytokines and mortality in a cohort of HIV-infected adults with alcohol problems. *AIDS*, 28(7), 1059–1064. <http://doi.org/10.1097/QAD.000000000000184>. Inflammatory

Florencia Pereyra, M. J. (2012). Increased Coronary Atherosclerosis and Immune Activation in HIV-1 Elite Controllers. *AIDS*, 26(18): 2409–2412.

Franklin SS, L. M. (2001). Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1245 - 9.

Friis – Moller N, S. C.-S. ( 2003). Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 349: 1993 – 2003.

Friis-Moller N, R. P.-S. ( 2007). Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 356:1723- 35.

Friis-Møller, N., Thié'baut, R., Reiss, P., Weber, R., Monforte, A. D., Wit, S. D., . . . Matthew, L. (2010). Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*(DOI: 10.1097/HJR.0b013e328336a150), 1741-8267.

Friis-Møller, N., Weber, R., Reiss, P., Thié'baut, R., Kirk, O., Monforte, A. d., . . . Wit, D. (May 23, 2003). Cardiovascular disease risk factors in HIV patients - association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* , 17(8):1179-1193. URL disponible en [http://www.natap.org/2003/may/052803\\_3.htm](http://www.natap.org/2003/may/052803_3.htm).

Fu W, C. H. (1 de Jun de 2005). Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 39: 152-8.

Grunfeld, C., Delaney, J. a C., Wanke, C., Currier, J. S., Scherzer, R., Biggs, M. L., ... Kronmal, R. a. (2009). Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-

medial thickness measurements from the FRAM study. *Aids*, 23(14), 1841–1849.  
<http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832d3b85>

Guzmán-Fulgencio, M., Medrano, J., Rallón, N., Echeverria-Urabayen, A., Miguel Benito, J., Restrepo, C., ... Resino, S. (2011). Soluble markers of inflammation are associated with Framingham scores in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *Journal of Infection*, 63(5), 382–390.  
<http://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.08.006>

G, M. (1994.). HIV: Between past and future. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 10:1317.

Hatano, H., Strain, M. C., Scherzer, R., Bacchetti, P., Wentworth, D., Hoh, R., ... Deeks, S. G. (2013). Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV Infection: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*, 208(9), 1436–1442.  
<http://doi.org/10.1093/infdis/jit453>

Helleberg, M., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, G., Pedersen, C., Obel, N., & Gerstoft, J. (2013). CD4 decline is associated with increased risk of cardiovascular disease, cancer, and death in virally suppressed patients with HIV. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57(2), 314–21. <http://doi.org/10.1093/cid/cit232>

Hernández, S., Vidal, M., & Pedrol, E. (2009). Evaluación del riesgo cardiovascular e

intervención en los pacientes con VIH. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 27(Supl 1), 40–47. [http://doi.org/10.1016/S0213-005X\(09\)73444-5](http://doi.org/10.1016/S0213-005X(09)73444-5)

Hsue, P. Y., Scherzer, R., Hunt, P. W., Schnell, a., Bolger, a. F., Kalapus, S. C., ... Deeks, S. G. (2012). Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *Journal of the American Heart Association*, 1(2), jah3–e000422–jah3–e000422. <http://doi.org/10.1161/JAHA.111.000422>

Hsue, P. Y., Squires, K., Bolger, A. F., Capili, B., Mensah, G. a, Temesgen, Z., ... Group, W. (2008). Screening and Assessment of Coronary Heart Disease in HIV-Infected Patients. *Circulation*, 118, e41–e47. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189626>

Hsue, P. Y., & Waters, D. D. (2005). What a Cardiologist Needs to Know About Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection -- Hsue and Waters 112 (25): 3947 -- *Circulation*, 3947–3957. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546465>

Hsue PY, G. K. (2004). Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation*, 109:316–319.

Hoffmann, R. a.-T. ( 2005). HIV Medicine, M.D. University of Schleswig Holstein Infectious Diseases Outpatient Clinic Kiel Chemnitzstr.

Ihling C, S. T. (Aug 21 de 2001). Coexpression of endothelin – converting enzyme – 1 and endothelin – 1 in different stages of human atherosclerosis. *Circulation*, 104:864 – 9.

Inoue T, U. T. ( Mar 1 de 2001). Clinical significance of antibody against oxidized low density lipoprotein un patients with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll cardiol*, 775 – 9.

Islam, F. M., Wu, J., Jansson, J., & Wilson, D. P. (2012). Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV : a systematic review and meta-analysis, 453–468. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x>

Jørstad, H. T., Colkesen, E. B., Boekholdt, S. M., Tijssen, J. G., Wareham, N. J., Khaw, K.-T., & Peters, R. J. (2015). Estimated 10-year cardiovascular mortality seriously underestimates overall cardiovascular risk. *Heart*, heartjnl–2015–307668. <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307668>

Jones SP, D. D. (2001). Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS*, 15:2049-51.

Karmochkine M, A. A. (1998). Plasma hypercoagulability is correlated to plasma HIV load. *Thromb Haemost* , 80:208.

Klein D, H. L. (2002). Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471–7., 30:471–7.

Kaplan, R. C., Kingsley, L. A., Sharrett, A. R., Li, X., Lazar, J., Tien, P. C., ... Gange, S. J. (2007). Ten Year Predicted Coronary Heart Disease Risk in HIV-Infected Men and Women. *Clinical Infectious Diseases*, 45(8), 1074–1081. <http://doi.org/10.1086/521935>

Kelesidis, T., Kendall, M. a., Yang, O. O., Hodis, H. N., & Currier, J. S. (2012). Biomarkers of Microbial Translocation and Macrophage Activation: Association With Progression of Subclinical Atherosclerosis in HIV-1 Infection. *Journal of Infectious Diseases*, 206(10), 1558–1567. <http://doi.org/10.1093/infdis/jis545>

Kumar, P., Dejesus, E., Huhn, G., Sloan, L., Small, C. B., Edelstein, H., ... Ha, B. (2013). Evaluation of cardiovascular biomarkers in a randomized trial of fosamprenavir/ritonavir vs. efavirenz with abacavir/lamivudine in underrepresented, antiretroviral-naive, HIV-infected patients (SUPPORT): 96-week results. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 269. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-13-269>

Kavousi, M., Leening, M. J. G., Nanchen, D., Greenland, P., Graham, I. M., Steyerberg, E. W., ... Franco, O. H. (2014). Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines

for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 311(14), 1416–23.

<http://doi.org/10.1001/jama.2014.2632>

Kuller, L. a. (Feb 2008). Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract, 139.

Law MG, F.-M. N.-S. (2006). The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV- infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*, 7:218-30.

Lang, S., Mary-Krause, M., Simon, a., Partisani, M., Gilquin, J., Cotte, L., ... Costagliola, D. (2012). HIV Replication and Immune Status Are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals. *Clinical Infectious Diseases*, 55(4), 600–607. <http://doi.org/10.1093/cid/cis489>

Lavoie, E., Wangdi, T., & Kazmierczak, B. (2012). A Randomized, Controlled Trial Assessing the Effects of Raltegravir Intensification on Endothelial Function in Treated HIV Infection, 13(9), 1133–1145. <http://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.07.011>.Innate

Lichterfeld M, Y. X. (2004). HIV -1 specific cytotoxicity is preferentially mediated by a subset of CD 8+ T cells producing both interferon gamma and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med*, 104, 487 – 494.

Lundgren J, R. P.-S. (February 2009). Risk of myocardial infarction and exposure to specific antiretrovirals from the PI, NNRTI and NRTI drug classes: The D:A:D. study. *16th Conference on Retrovirus and Oportunistic Infections.*, (pág. Abstract 44LB.). Montreal.

Longenecker, C. T., Jiang, Y., Yun, C. H., Debanne, S., Funderburg, N. T., Lederman, M. M., ... McComsey, G. a. (2013). Perivascular fat, inflammation, and cardiovascular risk in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *International Journal of Cardiology*, 168(4), 4039–4045. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.059>

Lyons, A., & al, e. (2015). Is HIV infection duration association with myocardial infarctions? *15th European AIDS Conference*, (pág. abstract PS11/3). Barcelona.

Mackinnon, A. (2000). *A spreadsheet for the calculation of comprehensive statistics for the assessment of diagnostic tests and inter-rater agreement.*

Masiá, M., Bernalá, E., Padilla, S., Graells, M. L., Jarrín, I., Almenar, M. V., . . . Gutiérrez, F. (2007). The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*(doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.013), 167–171.

- Mangili, A., Polak, J. F., Quach, L. a., Gerrior, J., & Wanke, C. a. (2011). Markers of atherosclerosis and inflammation and mortality in patients with HIV infection. *Atherosclerosis*, 214(2), 468–473. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.013>
- Masiá, M., & Gutiérrez, F. (2009). Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 27(Supl 1), 17–23. [http://doi.org/10.1016/S0213-005X\(09\)73441-X](http://doi.org/10.1016/S0213-005X(09)73441-X)
- Masiá, M., Martínez, E., Padilla, S., Gatell, J. M., & Gutiérrez, F. (2013). Endothelial function in HIV-infected patients switching from a boosted protease inhibitor-based regimen to raltegravir: a substudy of the SPIRAL study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(2), 409–13. <http://doi.org/10.1093/jac/dks412>
- Masiá, M., Pérez-Cachafeiro, S., Leyes, M., López-Aldeguer, J., López, M., Segura, F., ... Gutiérrez, F. (2012). Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. Cohorte CoRIS, 2011. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 30(9), 517–527. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.02.014>
- Matetzky S, D. M. (2003). Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med*, 163:457–460.

Mathers CD, L. D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3:e442.

Mathew V, C. C. (16 de Sep de 1997). Enhanced endothelin – mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation*, 9.

Mauss S, C. M. (2002). Risk factors for the HIV – associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* , 3: 49 – 55.

Mercié P, T. R.-L.-V. (2005). Carotid intima-media thickness is slightly increase over time in HIV-1 infected patients. *HIV Med.*, 6:380---7.

Miro O, L. S. (2002). Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV – infected patients. *Clin Infect Dis*, 34:649 – 57.

Mujawar, Z., Rose, H., Morrow, M. P., Pushkarsky, T., Dubrovsky, L., Mukhamedova, N., ... Sviridov, D. (2006). Human Immunodeficiency Virus Impairs Reverse Cholesterol Transport from Macrophages. *PLoS Biology*, 4(11), e365. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040365>

National Cholesterol Education Program. (2002). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of

high blood cholesterol in adults. *Circulation*, 17(24), 3147–3421.  
<http://doi.org/10.1007/BF02481509>

Nery, M. W., Martelli, C. M. T., Aparecida Silveira, E., Sousa, C. A. De, Falco, M. D. O., Castro, A. D. C. O. De, ... Turchi, M. D. (2013). Cardiovascular risk assessment: A comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *The Scientific World Journal*, 2013. <http://doi.org/10.1155/2013/969281>

Nissen, S. E., Tuzcu, E. M., Schoenhagen, P., Crowe, T., Sasiela, W. J., Tsai, J., ... Ganz, P. (2005). Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(1), 29–38.  
<http://doi.org/10.1056/NEJMoa042000>

Njolstad I, A. E.-L. (1996). Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12 - year follow - up of the Finnmark Study. *Circulation*, 450 - 6.

Ockene IS, M. N. (1997). Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke. A statement for healthcare professional from the American Heart Association. *Circulation*, 96: 32-43.

Panagiotakos DB, P. C. (2004). Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review. *Med Sci Monit*, 10:193-8.

Pearson, T. M. (s.f.). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the.

Pedro Farreras Valentí, C. R. (s.f.). *Medicina Interna de Farreras*. Edición 15. Capítulo 66.

PM., R. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107:363.

RC, G. (2002). Human retroviruses after 20 years: A perspective from the past and prospects for their future control. *Inmunol Rev*, 185:236.

Rasmussen, T. a, Tolstrup, M., Melchjorsen, J., Frederiksen, C. a, Nielsen, U. S., Langdahl, B. L., ... Laursen, A. L. (2011). Evaluation of cardiovascular biomarkers In HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir based therapy. *BMC Infectious Diseases*, 11(1), 267. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-11-267>

Reiss, P., Weber, R., Friis-møller, N., Thie, R., Arminio, A. D., Wit, S. De, ... Law, M. G. (2010). Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients : the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study.

<http://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328336a150>

Reyskens, K. M. S. E., & Essop, M. F. (2014). HIV protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: a central role for oxidative stress and dysregulation of the ubiquitin-proteasome system. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1842(2), 256–68. <http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.11.019>

Ridker, P. M., & Cook, N. (2004). Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation*, 109(16), 1955–1959. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000125690.80303.A8>

Ridker, P. M. (2007). C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(21), 2129–2138. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.052>

Ridker, P. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107:363.

Riddler SA, S. E. (2003). Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. . *JAMA*, 289:2978-82.

Roberts WL, M. L.-A. ( 2001). Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem*, 47:418-25 [PubMed].

Ross AC, A. R. (2008). Endothelial activation markers are linked to HIV status and are independent of antiretroviral therapy and lipotrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 49: 499-506, doi: 10.1097/QAI.0b013e318189a794.

Sabin C, M. L. (2008 Apr 1). Changes over time in the use of Antiretroviral Therapy and Risk for Cardiovascular Risk in the DAD Study, Royal Free an UC Medical School, London UK, 2005. *Clin Infect Dis*, 46(7): 1101–1110; doi: 10.1086/528862.

Savarese, G., Rosano, G. M., Parente, A., D'Amore, C., F.Reiner, M., Camici, G. G., . . . Perrone-Filard, P. (2014). Reduction of C-reactive protein is not associated with reduced cardiovascular risk and mortality in patients treated with statins. A meta-analysis of 22 randomized trials. *International Journal of Cardiology*(<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.028>), 152–160.

Savès M, C. G. (2003). Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*, 37:292-8.

Sattar, N., Murray, H. M., Welsh, P., Blauw, G. J., Buckley, B. M., Craen, A. J. M. De, ... Packard, C. J. (2009). Are Markers of Inflammation More Strongly Associated with

Risk for Fatal Than for Nonfatal Vascular Events? *PLoS Medicine*, 6(6).  
<http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000099>

Sharmini Selvarajah, G. K. (2014). Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. Retrieved September 26, 2015, from [http://ac.els-cdn.com/S0167527314012583/1-s2.0-S0167527314012583-main.pdf?\\_tid=86351582-63f8-11e5-95d2-00000aab0f27&acdnat=1443235656\\_399322dd32e023d541f58cae6eb72054](http://ac.els-cdn.com/S0167527314012583/1-s2.0-S0167527314012583-main.pdf?_tid=86351582-63f8-11e5-95d2-00000aab0f27&acdnat=1443235656_399322dd32e023d541f58cae6eb72054)

Silva, E. F., Charreau, I., Gourmel, B., Mourah, S., Kalidi, I., Guillon, B., ... Ralaimazava, P. (2013). Decreases in Inflammatory and Coagulation Biomarkers Levels in HIV-Infected Patients Switching from Enfuvirtide to Raltegravir: ANRS 138 Substudy. *Journal of Infectious Diseases*, 208(6), 892–897. <http://doi.org/10.1093/infdis/jit280>

Secemsky, E. A., Scherzer, R., Nitta, E., Wu, A. H., Lange, D. C., Deeks, S. G., . . . Hsue, P. Y. (2015). Novel Biomarkers of Cardiac Stress, Cardiovascular Dysfunction, and Outcomes in HIV-Infected Individuals. *JACC: HEART FAILURE*(<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.03.007>), 591 – 9.

Seigneur M, C. J. (1997). Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost*, 77:646-9.

Shahmanesh M, D. S. (2005). Antiretroviral treatment reduces very-low-density lipoprotein and intermediate-density lipoprotein apolipoprotein B fractional catabolic rate in

human immunodeficiency virus- infected patients with mild dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:755-60., ;90:755-60.

Silverberg, M. J., Leyden, W. a, Xu, L., Horberg, M. a, Chao, C. R., Towner, W. J., ... Klein, D. B. (2014). Immunodeficiency and Risk of Myocardial Infarction Among HIV-Positive Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 65(2), 160–166. <http://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000009>

Stein, J. H., Klein, M. a, Bellehumeur, J. L., McBride, P. E., Wiebe, D. a, Otvos, J. D., & Sosman, J. M. (2001). Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*, 104(3), 257–262. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.104.3.257>

Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., ... Wilson, P. W. F. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 PART B), 2889–2934. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>

TA, P., GA, M., RW, A., & al., e. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107:499.

Tebas P, H. W.-C. ( 2008). Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. . *PLoS ONE.*, 3:e2021.

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. (s.f.). Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 349:1993-2003.

Thoni GJ, F. C. (2002). Reduction of fat accumulation and lipid disorders by individualized light aerobic training in human immunodeficiency virus infected patients with lipodystrophy and/or dyslipidemia. *Diabetes Metab*, 28:397-404.

Triant, V. a, Meigs, J. B., & Grinspoon, S. K. (2009). Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 51(3), 268–273.  
<http://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181a9992c>.Association

Triant VA, L. H. (2007). Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:2506-12.

Trono, D. (1995.). HIV accesory proteins: Leading roles for the supporting cast. *Cell*, 82:189.

Van Wijk, J. P. H., De Koning, E. J. P., Cabezas, M. C., Joven, J., Op't Roodt, J., Rabelink, T. J., & Hoepelman, A. M. (2006). Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(6), 1117–1123.  
<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.073>

Varriale P, S. G. (2004). Acute myocardial infarction in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am Heart J*, 147: 55–59.

Vergis EN, M. J. (2000). Natural history of HIV – 1 infection. *Infect Dis Clin North Am*, 14: 809 – 25.

Wald, D. S., Kasturiratne, A., & Bestwick, J. P. (2009). The value of C-reactive protein in screening for future coronary heart disease events. *Journal of Medical Screening*, 16(4), 212–214. <http://doi.org/10.1258/jms.2009.009087>

Wald, N. J., Hackshaw, a K., & Frost, C. D. (1999). When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 319(7224), 1562–1565.  
<http://doi.org/10.1136/bmj.319.7224.1562>

Walker UA, B. M. (2002). Evidence of nucleoside analogue reversetranscriptase inhibitor – associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV – infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 29.

W., K., H., L., J., B., & C., M. (2004). C-Reactive Protein Modulates Risk Prediction Based on the Framingham Score - Implications for Future Risk Assessment: Results from a Large Cohort Study in Southern Germany. *Circulation*, 109(11), 1349–1353. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000120707.98922.E3>

Weber, R., Ruppik, M., Rickenbach, M., Spoerri, a, Furrer, H., Battegay, M., ... Ledergerber, B. (2013). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine*, 14(4), 195–207. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x>

Wilson, P. W. F., Pencina, M., Jacques, P., Selhub, J., D’Agostino, R., & O’Donnell, C. J. (2008). C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 1(2), 92–97. <http://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831198>

Worm, S. W., Sabin, C., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., Dabis, F., ... Lundgren, J. (2010). Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(3), 318–330. <http://doi.org/10.1086/649897>

Yusuf S, H. S. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associates with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* , 364: 937 – 52.

Zanni Markella V, A. S. (2013). Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV - infected men. *AIDS*, 1263 - 1272.

Zheng YH, P. A. (2003). Nef increases the synthesis of and transports cholesterol to lipid rafts and HIV-1 progeny virions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100: 8460–8465.