

Universidad Iberoamericana - UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Trabajo final para optar por el título de Doctor en Medicina

Manifestaciones de isquemia cardiovascular en pacientes con infección crónica por VIH/SIDA en el Centro de Orientación e Investigación Integral (COIN) entre 2013 y 2019.

Realizado por:

Alfredo Luis Toll 14-8009

Israel Zagaes 14-8008

Asesorado por:

Dr. Robert Paulino-Ramirez, Asesor Clínico

Dr. Angel Campusano, Asesor Metodológico

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los sustentantes de los autores.

Santo Domingo, Distrito Nacional, Republica Dominicana

Febrero 2020

Resumen

Manifestaciones de isquemia cardiovascular en pacientes que viven con VIH/ SIDA en el Centro de Orientación e Investigación Integral (COIN) entre 2013 y 2019.

Antecedentes: Desde la accesibilidad de los tratamientos antirretrovirales (TARV) se ha evidenciado una disminución en la mortalidad de pacientes VIH +, conjunto a un incremento de enfermedades cardiovascular (ECV). Debido a factores de riesgos tradicionales y efectos inherentes de VIH, se ha observado una respuesta inflamatoria sostenida, la cual se asocia a dichas enfermedades crónicas. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgos asociados con los cambios cardiometabólicos y el desarrollo de isquemia cardiovascular en pacientes VIH+. **Materiales y Métodos:** Los pacientes inscritos en una clínica basada en la comunidad (450 controles y 50 casos) fueron evaluados para detectar indicadores de isquemia cardiovascular según los archivos clínicos y los informes de laboratorio posteriores. **Resultados:** Examinamos 500 pacientes VIH + de una población de 2000 pacientes en el COIN. 50 (10%) presentaron manifestaciones de isquemia cardiovascular, en la cual 36 (72%) presentaron dolor de pecho, 11 (22%) con evidencia ecocardiográfica de isquemia y 3 (6%) con evidencia electrocardiográfica de IAM. Entre factores de riesgos: HMP de hipertension (OR:3.4, p=0.001), HMP de diabetes (OR:7.1, p<0.01), glucemia basal >126 mg/dL (OR:1.3, p<0.01) y colesterol total basal >200 mg/dL (OR:1.8, p=0.01). En relación a la influencia virológica se identificó con mayor significancia el nadir CD4+ <200 cels/mL (OR:2.7, p<0.001). **Conclusiones:** El monitoreo cardiovascular debería incluirse en el manejo multidisciplinario de pacientes VIH+. Este estudio destaca la importancia de desarrollar nuevos criterios clínicos y terapéuticos para prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH+.

Abstract

Manifestations of Cardiovascular Ischemia in People Living with HIV/AIDS in the Centro de Orientación e Investigación Integral (COIN) between 2013 and 2019.

Background: Since the accessibility of antiretroviral therapy (ART) there has been a notable decrease in the mortality of HIV + patients, together with a concurrent increase in cardiovascular disease (CVD). Due to traditional risk factors, inherent effects of HIV, and side effects of ART, a sustained inflammatory response has been observed and linked with the development of chronic diseases. **Aim:** This study aims to identify the risk factors associated with cardiometabolic changes and the development of cardiovascular ischemia in HIV+ patients. **Materials and Methods:** Patients enrolled in a community-based clinic (450 controls and 50 cases) were evaluated for cardiovascular ischemia indicators according to clinical records and subsequent laboratory reports. **Results:** We examined 500 HIV + patients from a population of 2000 patients in the COIN. 50 (10%) presented manifestations of cardiovascular ischemia, in which 36 (72%) presented chest pain, 11 (22%) with echocardiographic evidence of ischemia and 3 (6%) with electrocardiographic evidence of AMI. Among risk factors: PMH of hypertension (OR: 3.4, p= 0.001), PMH of diabetes (OR: 7.1, p<0.01), baseline blood glucose >126mg/dL (OR: 1.3, p<0.01) and baseline cholesterol >200mg/dL (OR: 1.8, p= 0.01). In relation to the virological influence, nadir CD4+ <200 cels/mL (OR: 2.7, p <0.001) was identified with greatest significance. **Conclusions:** Cardiovascular monitoring should be included in the multidisciplinary management of HIV+ patients. This study highlights the importance of developing new clinical and therapeutic criteria to prevent the development of cardiovascular diseases in HIV + patients.

Introducción

Desde el año 2000, el número de pacientes con acceso a TARV ha incrementado significativamente, de 700,000 a >16 millones, lo cual se ha asociado a una disminución en la tasa de mortalidad de VIH desde 2 millones de muertes en el 2005 a 1 millón en el 2016 (1). Aunque esta disminución en la mortalidad de pacientes VIH+ demuestra un avance terapéutico, nos enfrentamos con un incremento alarmante de enfermedades crónicas, entre ellas; enfermedades cardiovasculares.

El desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH positivos ha demostrado ser multifactorial, entre los cuales se encuentran (además de los factores cardiovasculares tradicionales) los efectos del mismo virus y los efectos secundarios del TARV. Esta correlación emergente entre el VIH y las enfermedades cardiovasculares es de suma importancia, ya que al nivel global, la fracción atribuida a la población para enfermedades cardiovasculares en asociación con VIH incremento de 0.36% (95% CI, 0.21%–0.56%) en el 1990 a 0.92% (95% CI, 0.55%–1.41%) en el 2015. (1)

Cuando consideramos los factores de riesgos involucrados en el desarrollo de eventos cardiovasculares (ECV), podemos identificar una serie de influencias que predisponen al desarrollo de tal patologías. Entre ellas se encuentran factores modificables como el tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, coinfecciones, TARV, y consumo de sustancias ilícitas. A diferencia de factores no modificables, como son la edad, sexo y raza. Cabe destacar que dichos factores son agravados en pacientes VIH positivos, sin restarle relevancia a los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Ambos considerados de gran impacto debido a su efecto sinérgico en el desarrollo de enfermedades isquémicas cardiovasculares.

Independiente de la infección por VIH, la ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo (31% de la mortalidad mundial), con una alta relación entre pacientes VIH positivos en las últimas 2 décadas.(2) La isquemia cardiovascular, una secuela de la enfermedad coronaria es entre las ECV más comúnmente vista en pacientes VIH positivos, causando manifestaciones clínicas incluyendo: infarto agudo del miocardio (IAMCEST o IAMSEST), dolor de pecho de sospecha cardíaca y evidencia de isquemia las cuales serán el enfoque de esta investigación.

Actualmente, existe una escasez de información en países en vías de desarrollo como la República Dominicana, donde hay una necesidad de ampliar el conocimiento y desarrollar políticas y protocolos para la prevención de tales enfermedades. Debido a esto, el objetivo de esta investigación es identificar las manifestaciones de isquemia cardiovascular en pacientes con infección crónica por VIH/SIDA en el COIN entre 2013 y 2019 con la finalidad de desarrollar criterios clínicos y terapéuticos que favorezcan esta población de alto riesgo para asistir en la prevención del desarrollo de ECVs.

Tabla de Contenido

Abstract	2
Introducción	3
Tabla de Contenido	5
Capítulo 1: El Problema	7
1.1 Planteamiento del Problema	8
1.2 Preguntas De Investigación	10
1.3 Objetivos del estudio	11
1.4 Justificación	12
1.5 Limitaciones	13
Capítulo 2: Marco Teórico	14
2.1 Antecedentes	15
2.2 Marco Conceptual	23
2.2.1 La prevalencia de isquemia cardiovascular en pacientes VIH positivos.	23
2.2.2 Disfunción endotelial	26
2.2.3 TARV e Isquemia	32
2.2.4 Factores de riesgo modificables y no modificables	36
2.2.5 Conteo CD4+ e Isquemia	42
2.3 Contextualización	47
2.3.1 Reseña Sectorial	47
2.3.2 Aspecto Social	47
2.3.3 Reseña Institucional	47
2.4 Marco Espacial	48
Capítulo 3: Diseño Metodológico	49
3.1 Contexto	50
3.2 Modalidades del Trabajo	51
3.3 Tipo de Investigación	52
3.4 Métodos y Técnicas de Investigación	53
3.5 Instrumentos de Recolección de Datos	54
3.6 Consideraciones Éticas	55
3.7 Selección de población y muestra	56
3.8 Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos	57
3.9 Variables y su Operacionalización	58
Capítulo 4: Resultados	62

4.1 Resultados	63
Capítulo 5: Discusión	84
5.1 Discusión de los resultados/Conclusiones	85
Capítulo 6: Recomendaciones	93
6.1 Recomendaciones	94
Bibliografía	96
Capítulo: Anexos	104

Capítulo 1: El Problema

1.1 Planteamiento del Problema

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es un retrovirus causante de más de 70 millones de personas infectadas desde su descubrimiento en 1981, con una mortalidad de 35 millones de personas.(1) Se ha caracterizada por su invasión inmunológica y el desarrollo de enfermedades oportunistas comunicables y no comunicables. La Organización de Salud Mundial (WHO por sus siglas en inglés) describió que al final del 2017, 36.9 millones de personas fueron VIH positivas, con un estimado de 0.8% (0.6-0.9%) entre las edades (15-49 años) con variaciones epidémicas entre países y regiones.(3)

De acuerdo con el Center for disease control and prevention (CDC), VIH es un virus transmitido a través de fluidos corporales que abarca una invasión inmunológica con predominio hacia linfocitos T CD4+. Esto es de alta importancia, ya que los linfocitos T CD4+ juegan un papel primordial en la inmunidad adaptativa responsable por combatir infecciones. En ausencia de tratamiento adecuado, de manera progresiva, VIH reduce los niveles de linfocitos T CD4+, predisponiendo a un estado de inmunodeficiencia.(4)

Desde la notable accesibilidad de los TARV se ha evidenciado una disminución en la mortalidad de pacientes VIH positivos, conjunto a un incremento alarmante de enfermedades cardiovasculares.(5) El estimado de 940,000 (670,000-1,300,000) muertes atribuidas a VIH/SIDA globalmente en el 2017 fue 34% menos que en el 2010 y 52% menos que en el 2004.(3) Independientemente, la fracción atribuida a la población para enfermedades cardiovasculares en asociación con VIH incremento de 0.36% (95% CI, 0.21%–0.56%) en el 1990 a 0.92% (95% CI, 0.55%–1.41%) en el 2015.(1) Este incremento en la prevalencia de ECV, particularmente isquemia cardiovascular, ha generado gran interés y favorecido el desarrollo de investigaciones vinculadas a la isquemia cardiovascular en pacientes VIH positivos.

Con el incremento en la esperanza de vida y la cronicidad de VIH, enfermedades cardiovasculares han surgido como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH.(6) La carga global de las enfermedades cardiovasculares asociadas al VIH se ha triplicado en las últimas 2 décadas, con 1.5 a 2 veces más probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares que la población general.(2) La asociación entre pacientes VIH positivos y el desarrollo de manifestaciones cardiovasculares es atribuido a un efecto sinérgico entre múltiples factores, tanto como el efecto inherente del virus VIH en el sistema inmunológico, la presencia de factores cardiovasculares tradicionales, y los efectos inducidos por TARV.(5)

La enfermedad cardiovascular, en particular, síndromes coronarios, están altamente asociados a la aterosclerosis progresiva, la cual involucra alteraciones lipídicas y activación inmunológica. En el caso de pacientes VIH positivos, a expensa del agotamiento linfocítico y la dislipidemia secundaria al TARV, se evidencia un proceso inflamatorio crónico con activación monocítica progresiva que predispone al desarrollo de isquemia cardiovascular. De acuerdo con el estudio de Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV drugs (D:A:D), entre las causa de mortalidad más comúnmente vista en pacientes VIH positivos, estaba la enfermedades cardiovascular (cuarto lugar) con una mortalidad total de 11%, entre ellas el infarto agudo del miocardio representó el 54.5%.(6) En un ensayo de control aleatorio, en comparación a pacientes VIH negativos, el riesgo relativo (RR) de síndrome coronario agudo fue más elevado en pacientes VIH positivo no recibiendo TARV (RR=1.61 (1.43 to 1.81) y recibiendo TARV (RR=2.00 (1.70 to 2.37).

1.2 Preguntas De Investigación

1. ¿Cuales manifestaciones de isquemia cardiovascular se encuentran en pacientes viviendo con VIH/SIDA en el Centro de Orientación e Investigación Integral entre 2013 y 2019?
2. ¿Cuales son los factores de riesgos modificables y no modificables relacionados con el desarrollo de isquemia cardiovascular en pacientes viviendo con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral entre 2013-2019?
3. ¿Cual es la correlación entre cambios en el perfil inmunológico y el desarrollo de enfermedades isquémicas cardiovasculares en pacientes viviendo con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral entre 2013-2019?
4. ¿Cual es la correlación entre cambios en el perfil cardio lipídico y el desarrollo de enfermedades isquémicas cardiovasculares en personas recibiendo terapia antiretroviral en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral entre 2013-2019?

1.3 Objetivos del estudio

Objetivo General

Identificar las manifestaciones de isquemia cardiovascular en pacientes con infección crónica por VIH/SIDA en el Centro de Orientación e Investigación Integral entre 2013 y 2019.

Objetivos específicos

1. Relacionar la aparición de isquemia cardiovascular con el uso de fármacos antirretrovirales en pacientes con VIH/SIDA en el Centro de Orientación e Investigación Integral entre 2013 y 2019.
2. Interpretar la influencia de factores de riesgos modificables y no modificables en pacientes con VIH/SIDA en el desarrollo de isquemia cardiovascular.
3. Identificar la relación entre el conteo CD4+ y el desarrollo de enfermedades isquémicas cardiovasculares en pacientes con HIV/SIDA.
4. Interpretar los cambios en el perfil cardio lipídico y el desarrollo de enfermedades isquémicas cardiovasculares en personas recibiendo terapia antiretroviral.

1.4 Justificación

El incremento alarmante de isquemia cardiovascular en pacientes VIH +, ha causado gran interés en la patofisiología que establece esta correlación y los factores que predisponen a esta población de alto riesgo. Esto es de alta importancia, ya que la fracción atribuida a la población para enfermedades cardiovasculares en asociación con VIH incremento de 0.36% (95% CI, 0.21%–0.56%) en el 1990 a 0.92% (95% CI, 0.55%–1.41%) en el 2015.(1)

Entre las razones por las cuales se realizó este trabajo de investigación, está el interés por dar a conocer el problema internacional que representa el incremento en la prevalencia de isquemia cardiovascular en pacientes con infección crónica por VIH/SIDA. Igualmente, queremos aportar a la consciencia global, con esperanza de que nuestra investigación fortalezca el conocimiento público y de profesionales de la salud. De suma importancia, es el interés en aportar los hallazgos de esta investigación al COIN, ya que ofrecen atención médica a gran parte de esta población en la República Dominicana.

Aunque, América del Norte y Europa tienen data substancial en el desarrollo de ECV en pacientes VIH positivos, existe una escasez de investigación/data sobre esta asociación en países en desarrollo como la República Dominicana.(7) Esto haciendo aún más eminente la necesidad de ampliar el conocimiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes VIH positivos, para educar estas poblaciones de que en si, ya tienen mayor predisposición para el desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

Por último, identificando las manifestaciones de isquemia cardiovascular y describiendo los factores de riesgos asociados con el desarrollo de tal patología, es fundamental para la formación de criterios clínicos y terapéuticos que favorezcan esta población de alto riesgo.

1.5 Limitaciones

- *Falta de resultados:* En varias ocasiones notamos ausencia de resultados de pruebas indicadas por manifestaciones cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, hipertensión, disnea en esfuerzo), lo cual pudiesen haber demostrado evidencia de isquemia cardiovascular. Por lo tal, estos pacientes fueron excluidos de la muestra por falta de evidencia.
- *Expedientes clínicos incompletos:* Algunos expedientes se encontraban incompletos, con insuficiente información demográfica y virológica. Igualmente, sin resultados de pruebas indicadas, por lo cual no se pudo desarrollar una ficha adecuada del paciente. En la mayoría de los casos por abandono del paciente al centro, o fallo a traer resultados tanto radiográficos como de laboratorios.
- *Falta de seguimiento:* En varios casos, no se documentó el seguimiento adecuado de pacientes que presentaron manifestaciones cardiovasculares, lo cual pudiesen haber sido isquémicas en etiología. Por ejemplo, pacientes referidos a cardiología, no siempre documentaron los hallazgos encontrados durante ese referimiento. Por lo tanto, a veces los resultados de pruebas cardiovasculares (electrocardiograma, ecocardiograma) obtenidos en dicho referimiento tampoco fueron documentados.
- *Falta de información pertinente:* En la mayoría de los casos faltaron datos o información necesaria para calcular el puntaje de riesgo cardiovascular, entre ellos (historia patológica familiar y HDL). Debido a esto no se pudo calcular el cambio de riesgo desde su diagnóstico con VIH o desde su inicio en el COIN hasta la actualidad. Igualmente no se pudo calcular el puntaje de riesgo cardiovascular de los pacientes que no presentaron ECV, lo cual hubiese identificado a los pacientes de mayor riesgo.

Capítulo 2: Marco Teórico

2.1 Antecedentes

En las últimas décadas, a nivel internacional y nacional, se han desarrollado diversas investigaciones enfocadas en la frecuencia e incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con VIH/SIDA. Los estudios realizados sobre la isquemia cardiovascular con relación a VIH/SIDA son relativamente novedosos, ya que personas viviendo con VIH tienen una mayor expectativa de vida debido al consumo del TARV. Esto ha permitido una mayor eficiencia en el estudio de patologías pertinentes que se pueden desarrollar a largo plazo.

El estudio, “Evolución de la comprensión de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas en personas que viven con el VIH y el papel de los nuevos biomarcadores,”(8) compuesto de personas adultas que viven con VIH de la Red de Investigación del SIDA (CoRIS, por sus siglas en inglés), es un estudio longitudinal, tipo cohorte multicéntrico contemporáneo de personas que viven con VIH a nivel internacional. Realizaron un estudio con casos y controles para evaluar el valor predictivo de los biomarcadores cardiovasculares, tomando en cuenta la tasas de incidencia y el espectro de eventos vasculares en personas que viven con VIH en España de 2004 a 2015. En sus resultados, identificaron que 147 personas desarrollaron 154 eventos vasculares; de esos, 80 (54.42%) fueron relacionados con las arterias coronarias. La tasa de incidencia durante del tiempo estudiado (intervalo de confianza [IC] del 95%) de los eventos vasculares fue de 3.17 (2.69–3.71) x1000 persona-años; y 1.64 (1.30–2.05) para eventos coronarios. Distribuido por edad de forma bimodal, la incidencia de los eventos vasculares aumentó gradualmente de 0.37 (0.12–0.85) x1.000 pacientes-años en el estrato 25-34 años a 19.65 (6.38-45.85) x1.000 pacientes-años en el estrato 75-84 años. En comparación con la población general, hubo una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en hombres (cociente sIR 1.29 [IC 95% 1.16–1.42]), con predominio en estratos de edad más jóvenes. Los niveles de molécula de adhesión intercelular (sICAM), péptido natriurético de tipo pro-b (pro-BNP) y marginalmente sCD14, fueron mayores entre los pacientes que posteriormente desarrollaron eventos vasculares. El autor concluyó que los eventos vasculares en personas que viven con VIH ocurren preferentemente en los estratos de edad mayores, se asocian con un aumento de la mortalidad y, en comparación con la población general, el exceso de riesgo se produce en edades más tempranas.(8)

En otro estudio de importancia, “Carga global de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en personas que viven con VIH,”(2) realizaron una revisión sistemática con 5 bases de datos para adquirir estudios

longitudinales de enfermedades cardiovasculares en la infección por VIH. Se utilizó una metanálisis con 80 estudios para derivar la tasa combinada y el riesgo de enfermedad cardiovascular en personas que viven con VIH. En sus resultados, identificaron que de las 793,635 personas estudiadas, con seguimiento total de 3.5 millones de personas por año, la tasa bruta de enfermedad cardiovascular fue de 61.8 (IC 95%, 45.8–83.4) por 10,000 personas por año. En comparación con los individuos sin VIH, el índice de riesgo para enfermedad cardiovascular fue de 2.16 (IC 95%, 1.68–2.77). En los últimos 26 años, la fracción atribuible a la población mundial por enfermedad cardiovascular atribuible al VIH aumentó de 0.36% (IC 95%, 0.21% –0.56%) a 0.92% (IC 95%, 0.55% –1.41%). Los autores concluyeron, que las personas que viven con VIH son 2 veces más probable para desarrollar una enfermedad cardiovascular que la población general no infectada. La carga global de enfermedades cardiovasculares asociadas con el VIH se ha triplicado en las últimas 2 décadas y ahora es responsable de 2.6 millones de casos por año con el mayor impacto en el África subsahariana y las regiones de Asia Pacífico.(2)

En un estudio prospectivo observacional, formado por la colaboración de 11 cohortes de personas VIH positivas, a un nivel internacional se pudo re-calibrar y desarrollar una ecuación global de riesgo de ECV adaptada a personas VIH positivas utilizando parámetros de riesgo de ECV recolectados de forma rutinaria e incorporando marcadores en la función inmune y la exposición a TARV. Este estudio, “Un modelo de predicción actualizado del riesgo global de enfermedad cardiovascular en personas VIH positivas,”(9) mejor conocido como el estudio D:A:D, usó información prospectiva sobre 32,663 personas seropositivas de 20 países de Europa y Australia, que estaban libres de ECV al ingresar en el estudio D:A:D. El rendimiento predictivo de los modelos D:A:D se comparó con un modelo reciente de predicción de ECV del estudio de Framingham, que se evaluó recalibrado al conjunto de datos D:A:D. De 186,364.5 personas por año, un total de 1010 eventos de ECV ocurrieron. El modelo completo de predicción de ECV D:A:D incluyó edad, sexo, presión arterial sistólica, estado de fumador, antecedentes familiares de ECV, diabetes, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, recuento de linfocitos CD4+, exposición acumulada a inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleósidos transcriptasa inversa, y uso actual de abacavir. Los modelos D:A:D predijeron estadísticamente el riesgo de ECV con mayor precisión que el modelo Framingham re-calibrado, y con mayor precisión de riesgo a cinco años para los subgrupos de pronóstico clave; estableciendo unos de los mejores parámetros de riesgo de ECV en personas VIH positiva al día.(9)

De alta importancia al nivel nacional, se condujo un estudio “Eventos definitorios y no definitorios del SIDA más frecuentes en los pacientes infectados con VIH en el centro de orientación e investigación integral en el periodo enero 2016-enero 2018,”(10) donde utilizando un método observacional transversal con informe retrospectivo obtuvieron información pertinente usando un cuestionario de recolección de datos. Entre otros, esta investigación obtuvo datos que ayudó a establecer un predominio de género, edad, nivel de CD4+ y la presencia de eventos definitorios o no definitorios. A base de este método, se identificó el género más afectado, los masculinos con 58.5% que corresponde a una frecuencia de 76 de 130 casos y las femeninas con 36.2% que corresponde a 47 de 130 casos. Identificaron que el rango de edad con mayor frecuencia de eventos definitorios o no definitorios del VIH fueron los pacientes con edades entre 35-44 que corresponde a un 31.5%, 41 casos de un total de 130 casos. Se identificó un predominio de afectación con enfermedades definitorios y no definitorios con el conteo de linfocitos CD4+ dentro del intervalo 301-400 células/mm³ representando un 20% con una frecuencia de 26 de un total de 130 casos. Se observó que un 49.2% de los pacientes presentaron un evento definitorio del VIH que corresponde a 64 casos de 130, un 30.8% presentó un evento no definitorio con una frecuencia de 40 casos de 130, y últimamente un 20% presentaron ambos eventos definitorios y no definitorios que corresponde a 26 casos de 130. Considerando los eventos no definitorios pertinentes a este tema, se observó que los trastornos cardiovasculares se empató en la incidencia más alta con un 26.3% con una frecuencia de 21 casos, la hipercolesterolemia con un 20% para una frecuencia de 16 casos, y la dislipidemia en un 17.5% con una frecuencia de 14 casos.(10)

Como estudio comparativo a nivel internacional, se orquestó una investigación “Prevalencia y distribución de causas de muerte no relacionadas con el SIDA entre las personas infectadas por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral: una revisión sistemática y un metanálisis,”(11) usando una meta-análisis compuesta de 2951 abstractos de PubMed, Google scholar y EMBASE, incluyendo una totalidad de 229,300 pacientes VIH positivos de 55 países. En sus resultados encontraron que la prevalencia de causas de muerte no relacionada con el VIH en países desarrollados fue de 53.0% (95% CI, 43.6-62.3), países no desarrollados 34.0% (95% CI, 20.3-49.1) y en países subsaharianos 18.5% (95% CI, 13.8-23.7). A base de sus resultados identificaron una alta proporción de pacientes VIH positivos muriendo por causas externas al VIH, y que gran número de estas personas mueren por enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, y neoplasias no relacionadas con VIH.(11)

Adicionalmente, a nivel nacional, el estudio “Riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH con/sin TARV en el Centro de Orientación e Investigación Integral (COIN) durante el 2013 en Santo Domingo, República Dominicana,”(12) utilizó un método descriptivo transversal con un informe retrospectivo para identificar la interrelación entre el TARV y enfermedades cardiovasculares en pacientes con VIH. Realizando una recolección de datos de naturaleza cualitativa y cuantitativa se estableció un cuestionario con preguntas específicas para delinear los objetivos propuestos. En sus resultados, identificaron que los pacientes con TARV presentaron una mayor incidencia de dislipidemias con una sumatoria de 79% lo cual incluye hipercolesterolemia con 50% y hipertrigliceridemia con 29%, 4% de los pacientes presentaron con palpitaciones y 17% con hipertensión arterial. De comparación, los pacientes sin TARV, presentaron una frecuencia menor de dislipidemias con una valoración de 40% lo cual incluye hipercolesterolemia 20% y hipertrigliceridemia 20%, concurrentemente presentando con un alto índice de hipertensión arterial con un valor de 40%. En sus conclusiones describen métodos para disminuir la frecuencia de ECV en pacientes con TARV, incluyendo pero no limitado a valoraciones al momento de diagnosticar VIH, antes de empezar el TARV, y de manera anual para identificar los factores de riesgo que predisponen a ECV.(12)

En el estudio “Las micropartículas circulantes se elevan en la infección por VIH-1 y son perjudiciales para la función de las células endoteliales”(13) se investigó si hay alteraciones de micropartículas circulantes en pacientes VIH seropositivos tratados con TRAV y los efectos de estas partículas circulantes en las células endoteliales in vitro. Niveles circulante de micropartículas derivadas de endotelio, plaquetas, monocitos y leucocitos fueron identificadas usando citometría de plasma de 15 pacientes saludables y 15 pacientes VIH positivo tratados con TARV. En sus resultados, identificaron que la concentración circulante de micropartículas fueron significativamente elevadas (35%-225%) en paciente VIH seropositivos en comparación a los pacientes saludables. También identificaron un incremento en la secreción de IL-6 y IL-8 (20% y 35%) por las células endoteliales en respuesta a las micropartículas en los pacientes VIH seropositivo. Los autores concluyeron, que los niveles de micropartículas derivadas de las células endoteliales, plaquetarias, monocitos y leucocitos fueron mayores en los pacientes VIH seropositivos siendo tratados con TARV y indujo alteraciones en las células endoteliales que promueven inflamación celular, estrés oxidativo, y apoptosis celular.(13)

En el estudio, “La infección por VIH y el riesgo de infarto agudo de miocardio,”(14) una investigación cohorte longitudinal de informe prospectivo, los investigadores exploraron la posible asociación entre VIH y un incremento de riesgo de IAM después de ajustar por los factores de riesgos de la escala de Framingham. Analizaron datos de 82,459 pacientes durante un seguimiento promedio de 5.9 años, donde 871 eventos de IAM ocurrieron. El promedio de IAM por cada 1000 personas por año fue significativamente más alto en pacientes VIH positivos en comparación a pacientes VIH negativos, los resultados incluyeron: en el intervalo de edad 40-49, VIH positivos 2.0 (1.6-2.4) vs VIH negativos 1.5 (1.3-1.7), intervalo de edad 50-59, 3.9 (3.3-4.5) vs 2.2 (1.9-2.5), y entre 60-69 años, 5.0 (3.8-6.7) vs 3.3 (2.6-4.2), (95% IC, P <0.5). Los autores concluyeron que VIH está asociada con un incremento en el riesgo de IAM de 50%, tomando en cuenta y excluyendo los factores de riesgos previamente identificados.(14)

Un estudio nuevo, “Comorbilidades del VIH: preste atención a la hipertensión en medio de pautas cambiantes: un análisis de los datos del proyecto de monitoreo médico de Texas,”(15) examina la prevalencia de hipertensión en pacientes VIH positivos antes y después del 2017, cuando hubo una redefinición de los valores de hipertensión. Via registros médicos de 957 pacientes VIH positivos en Texas entre 2013-2014, se identificó pacientes basados en: diagnóstico de hipertensión en sus expedientes, tratamiento antihipertensivo, o con valores de presión arterial >140/90 y >130/80 mmHg. La redefinición de hipertensión arterial establecida en el 2017 incrementó la prevalencia de la muestra por 44.3%, de un 47.6% a 68.7%. Aunque previamente la prevalencia de hipertensión entre masculino y femenino era casi igual con los valores >140/90 mmHg con 47.4% y 48.5%, los masculinos fueron 2.36 veces más probable de tener hipertensión que las mujeres con la implementación de los nuevos valores >130/80 mmHg (95% CI:1.55-3.60). Los autores concluyeron, que la prevalencia de hipertensión es supremamente elevada en pacientes VIH positivos, y aún más exacerbada cuando usamos las regulaciones nuevas.(15)

Un estudio en particular, “Dislipidemia, inflamación crónica y aterosclerosis subclínica en niños y adolescentes infectados con VIH: el estudio de salud PositHIVE,”(16) investigó de manera transversal factores de riesgos cardiovasculares en niños y adolescentes VIH positivos en comparación a niños/adolescentes saludables en Brasil entre Noviembre 2015- Septiembre 2016. El estudio incluyó 130 niños y adolescentes, 65 VIH positivos (grupo VIH) y 65 VIH negativos (grupo control) entre 8.0 y 15.2 años de edad. En sus resultados encontraron que el grupo VIH tenía valores mayores de glucosa, triglicéridos, LDL-C, colesterol total/HDL-C, LDL-C/HDL-C, PR-C, IL-6, FNT-a en comparación al grupo control. En

comparación al grupo control, el grupo VIH obteniendo TARV con inhibidores de proteasa fueron asociados con un incremento de colesterol total (18.4 mg/dl), LDL-C (22.6 mg/dl), triglicéridos (0.67), y CRP (0.65). Los resultados indicaron que el grupo VIH mantuvo una elevación del nivel de IL-6 y reducción de HDL-C independientemente del consumo de TARV o del tipo de TARV, ambos parámetros contribuyen a aterosclerosis prematura y mortalidad elevada. El TARV con inhibidores de proteasa se encontró asociado a dislipidemias, resistencia de insulina y inflamación crónica. En conclusión, los hallazgos principales del estudio fueron que los niños/adolescentes VIH positivos tuvieron perfiles asociados con aterosclerosis prematura secundario a inflamación, niveles lípidos aterogénicos elevados, y niveles de glucosa elevadas. (16)

A un nivel internacional, específicamente en Ecuador, se condujo un estudio, “aumento de la incidencia de comorbilidades no infecciosas entre las poblaciones de ancianos que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana en Ecuador: un análisis retrospectivo multicéntrico.”(17) En este estudio un total de 503 pacientes VIH positivos fueron evaluados durante el período de junio de 2015 a noviembre de 2016 y se incluyeron en un estudio transversal, retrospectivo y multicéntrico. La edad promedio de los participantes fue de 39.2 ± 11.9 años y la mayoría de ellos eran hombres (67.2%). La edad promedio al momento del diagnóstico de VIH fue de 34.1 años y el TARGA en promedio se inició 15.9 meses después del diagnóstico de VIH. Se encontró diabetes y prediabetes en 6% (n = 30) y 16.3% (n = 82) pacientes, respectivamente; sin embargo, la dislipidemia fue frecuente, ya que afectó a 41.4% (n = 208) pacientes. Al fin concluyeron que la prevalencia de comorbilidades no infecciosas entre los sujetos bajo TARGA fue mayor que la reportada entre la población general ecuatoriana, por lo tanto, se requieren acciones específicas de salud pública para sensibilizar a los pacientes y prevenir las comorbilidades no infecciosas entre las personas que viven con VIH en Ecuador.(17)

El objetivo de otro estudio, “factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH / SIDA tratados con terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) en la región centro-sur del estado de Paraná - Brasil,”(18) fue describir los cambios metabólicos en pacientes con VIH/SIDA de acuerdo con el régimen de tratamiento. Fue una cohorte retrospectiva realizada entre 2002- 2014. Durante este período, 24.4% tenían hipertensión, 18.2% colesterol alterado, 39.7% lipoproteínas de alta densidad bajo, 51.3% triglicéridos altos y 33.3% hiperglucemia. Los regímenes de tratamiento con inhibidores de nucleósidos transcriptasa inversa (NRTI por sus siglas en inglés) asociados con inhibidores de la proteasa (IP), y la asociación de diferentes

clases de antirretrovirales se han asociado con mayores cambios en los lípidos. Se observaron mayores cambios metabólicos en pacientes con mayor tiempo de tratamiento. Los autores concluyeron que las medidas preventivas, así como el tratamiento temprano, pueden contribuir a minimizar los riesgos de desarrollar enfermedades cardiovasculares.(18)

Hubo un estudio cohorte, “nuevos biomarcadores de estrés cardíaco, disfunción cardiovascular y resultados en individuos infectados por el VIH,”(19) basada en la clínica del Hospital General de San Francisco en cual se evaluaron los biomarcadores y los ecocardiogramas en 332 pacientes infectados por el VIH y 50 sujetos control emparejados por edad y sexo. Los pacientes con VIH tenían una mediana de edad de 49 años, y el 80% eran hombres. En comparación con los sujetos de control, los pacientes infectados por el VIH tenían estimaciones de porcentajes ajustados más altos de todos los biomarcadores excepto ST2 e interleucina-6. Treinta y ocho muertes ocurrieron entre pacientes infectados por el VIH durante una mediana de 6.1 años. En el análisis ajustado, la mortalidad por todas las causas se predijo independientemente por ST2 (cociente de riesgo: 2.04; $p = 0.010$), factor de diferenciación de crecimiento-15 (cociente de riesgo: 1.42; $p = 0.0054$), proteína C reactiva de alta sensibilidad (cociente de riesgo: 1,25; $p = 0,023$), y dímero D (cociente de riesgo: 1,49; $p = 0,029$). Las relaciones se mantuvieron sin cambios cuando los análisis se restringieron a pacientes infectados con VIH suprimidos viralmente que recibían terapia antirretroviral. Finalmente, pudieron concluir que entre los pacientes infectados por el VIH, ST2 y factor de diferenciación de crecimiento-15 se asociaron con disfunción cardiovascular y mortalidad por todas las causas, y estas variables pueden ser útiles para identificar a aquellos con riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y muerte.(19)

Sobre el tema de las dislipidemias un estudio observacional transversal, “Dislipidemia y perfiles de riesgo de enfermedad cardiovascular de pacientes que asisten a una clínica de tratamiento de VIH en Harare, Zimbabwe,”(20) observó a 215 adultos infectados por el VIH entre marzo y agosto de 2013 La edad media para todos los participantes fue de 40.13 ± 10.14 años; 165 eran mujeres (edad promedio 39.8 años) y 23.3% ($n = 50$) eran hombres (edad media 40.2 años). 30 de los individuos (14.0%) no habían recibido TARV y 185 habían recibido tratamiento antirretroviral (TAR) durante una media de $3,9 \pm 3,4$ años. Todos los participantes tenían valores promedio de lípidos y glucosa dentro de los rangos normales, pero había una pequeña diferencia entre los TARV para el colesterol total (CT) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). El TARV basado en una combinación de D4T o ZDV/NVP/3TC y IP era en promedio el más antiguo y tenía los niveles más altos de CT. A pesar de todo esto, concluyeron que todavía hay una necesidad de controlar los

niveles de lípidos en plasma y la tensión arterial en pacientes con VIH en un intento por reducir el riesgo cardiovascular a largo plazo, lo que está por venir en pacientes con VIH.(20)

Observamos en el estudio de cohorte prospectivo, “efecto de los factores de riesgo cardiometabólicos en la mortalidad por todas las causas entre pacientes con VIH en terapia antirretroviral en Malawi,”(21) realizado desde julio de 2014 hasta diciembre de 2016, que entre pacientes que recibían TARV en una clínica rural y urbana de VIH en el distrito de Zomba, Malawi, los autores concluyeron que a medio plazo, la mortalidad por todas las causas entre los pacientes con TARV se asoció con el sexo masculino y la proporción elevada de colesterol total/LAD. De los 933 pacientes reclutados, la edad media fue de 42 años (rango intercuartil: 35-50), el 72% eran mujeres, el 24% tenía hipertensión, el 4% tenía diabetes y el 15.8% tenía el CT elevado. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 2.4 años. En el análisis de supervivencia multivariable, el sexo masculino y la proporción de CT/HDL se asociaron significativamente con la mortalidad.(21)

En un hospital Peruano, se establece un estudio “Elevada frecuencia de dislipidemia en pacientes infectados por VIH en un hospital público peruano,”(22) utilizando historiales clínicos de pacientes VIH positivos inscritos en el programa TARGA en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre 2004-2014, para identificar la frecuencia de dislipidemia en pacientes recibiendo TARGA por al menos 6 meses. En el análisis se incluyeron 538 pacientes, 394 masculinos (73.2%) y 144 femeninas (26.8%) con una mediana edad de 40 años (rango:17-79 años). Los fármacos antirretrovirales más utilizados en la muestra fueron: lamivudina (98.3%), zidovudina (55.9%), nevirapina (41.3%), efavirenz (35.1%), estavudina (22.9%), lopinavir/ritonavir (16.5%) y atazanavir/ritonavir (6.5%). En sus resultados, identificaron la presencia de dislipidemia en 402 pacientes (74.7%), hipercolesterolemia en 217 pacientes (40.3%), hipertrigliceridemia en 307 pacientes (57.1%), HDL disminuido en 198 pacientes (36.8%) y LDL elevado en 115 pacientes (21.4%). En relación a los fármacos antirretrovirales, encontraron una alta frecuencia de hipertrigliceridemia en el grupo que recibía inhibidores de proteasa (67.7% vs. 53.8%, $P=0.006$). Los autores concluyeron, que hay una alta frecuencia de dislipidemia en pacientes infectados por VIH con TARGA, y ponen énfasis en la necesidad de incrementar el tamizaje de dislipidemia, ya que estos pacientes tendrán un mayor riesgo cardiovascular.(22)

2.2 Marco Conceptual

2.2.1 La prevalencia de isquemia cardiovascular en pacientes VIH positivos.

Desde la notable accesibilidad de los TARV se ha evidenciado una disminución en la morbilidad y mortalidad de pacientes VIH positivos, conjunto a un incremento alarmante en las alteraciones metabólicas, predisponiendo en particular a enfermedades no comunicables con predominio cardiovascular.(5) Desde el 2000, el número de pacientes con acceso a TARV ha incrementado significativamente, de 700,000 a >16 millones, lo cual se ha asociado a una disminución en la tasa de mortalidad asociada a VIH desde 2 millones de muertes en el 2005 a 1 million en el 2016.(1)

El desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH positivos ha demostrado ser multifactorial, entre los cuales se encuentran los efectos del virus perse, los efectos secundarios del TARV, además de los factores cardiovasculares tradicionales (factores modificables y no modificables). Esta correlación emergente entre el VIH y las enfermedades cardiovasculares es de suma importancia, ya que al nivel global, la fracción atribuida a la población para enfermedades cardiovasculares en asociación con VIH incremento de 0.36% (95% CI, 0.21%–0.56%) en el 1990 a 0.92% (95% CI, 0.55%–1.41%) en el 2015.(1)

Independientemente de la infección por VIH, la ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo (31% de la mortalidad mundial), con una alta correlación con pacientes VIH positivos desde las últimas 2 décadas, focalizándose en naciones de bajo y medio recursos.(2) La isquemia cardiovascular, una secuela de la enfermedad coronaria es entre las ECV más comúnmente vista en pacientes VIH positivos, causando el desarrollo de: infarto agudo del miocardio con elevación de ST(IAMCEST), infarto agudo del miocardio sin elevación de ST (IAMSEST), dolor de pecho (angina estable o inestable), y evidencia ecocardiográfica de isquemia.

Las enfermedades cardiovasculares isquémicas engloban un grupo de patologías cardiovasculares caracterizada por el estrechamiento de las arterias coronarias que irrigan el músculo cardíaco. Entre ellas, la mayoría se atribuyen a la enfermedad coronaria la cual se puede subdividir en: enfermedad coronaria obstructiva, enfermedad coronaria no obstructiva y enfermedad coronaria microvascular.(23) El American

Heart Association (AHA) estimula que en el 2019 habrán 1,055,000 eventos coronarios entre los cuales 720,000 serán eventos nuevos y 335,000 eventos recurrentes.(24)

El síndrome coronario agudo, delimitado por “American College of Cardiology/ European Society of Cardiology” incluye: IAMCEST, IAMSEST, y angina inestable, entre cuales el IAMCEST es la presentación más frecuente. El promedio de edad en pacientes VIH positivos con presentaciones de síndrome coronario agudo, es una década más temprano que la población general con 50 años siendo la edad promedio.(7)

La aterosclerosis juega un papel primordial en el desarrollo de síndrome coronario agudo, secundario a una disminución del flujo sanguíneo al músculo cardiovascular. Esta disminución sanguínea se asocia a una rotura de placa aterosclerótica, formación de trombo y vasoespasma coronario con o sin aterosclerosis subyacente.(25) En pacientes VIH positivos, se estipula una infección directa de la pared vascular coronaria, la cual vía estimulación de la proliferación de células vasculares de músculo liso se promueve la formación de una placa aterosclerótica.(7) Aunque una placa aterosclerótica no calcificada es típica en pacientes con VIH, la deposición de cristales de oxalato de calcio creando una oxalosis aterosclerótica ha sido descrita con frecuencia en pacientes VIH positivos recibiendo TARV.

Presentaciones angiográficas y manejo terapéutico siguiendo un evento cardiovascular agudo puede variar en pacientes infectados con VIH. Varios estudios han documentado diferencias clínicas y angiográficas en el síndrome coronario agudo en pacientes VIH positivos, incluyendo: mayores tasas de reestenosis, menos lesiones complejas, y más frecuencia de IAMCEST vs IAMSEST o angina inestable.(26) En estudios de imágenes no invasivos, como el espesor de la íntima media carotídea y angiografía coronaria por tomografía computarizada (TC), han indicado un incremento en la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes VIH positivos en comparación a la población general. En un metaanálisis de 1,299 pacientes VIH positivos asintomáticos recibiendo TARV, se observó una prevalencia 3x vas elevada de placas coronarias no calcificadas en angiografía coronaria por TC en comparación a pacientes VIH negativos de control. Igualmente se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre niveles bajos de células CD4+ y la formación de placas vulnerables.(7)

Pacientes VIH positivos tienen un riesgo de 1.5 a 2 veces más alto para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares que la población general.(6,7) En un metanálisis se evidenció un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en pacientes VIH positivos sin TARV de 1.61 [95% Intervalo de Confianza (IC) 1.43-1.81] en comparación a pacientes VIH negativos y que la infección con VIH confiere 61% más riesgo para el desarrollo de ECV.(26) En el estudio D:A:D, la frecuencia de IAM incremento de 0.27 por 1000 personas/año en personas entre (25-30 años) a 16.99 por 1000 personas/año en personas (>70 años). La tasa de incidencia de IAM fue de 0.43 casos por 1000 personas/año entre pacientes con ≤ 5 años con VIH, 0.86 casos por 1000 personas/año entre pacientes con 5-10 años con VIH, 1.06 casos por 1000 personas/año entre 10-15 años con VIH y 2.65 casos por 1000 personas/año en pacientes con más de 15 expuestos a VIH.(6) En un estudio con más de 27,000 pacientes VIH positivos del cohorte de veteranos envejecidos, la tasa de de IAM por 1000 personas/año fue consistentemente elevada para veteranos VIH positivos vs. veteranos VIH negativos. De 40-49 años: 2.0 (1.6-2.4) vs. 1.5 (1.3-1.7), entre 50-59 años: 3.9 (3.3-4.5) vs. 2.2 (1.9-2.5), y entre 60-69 años: 5.0 (3.8-6.7) vs. 3.3 (2.6-4.2) ($P < .05$). Incluso, después de ajustar por factores de riesgos de la escala de Framingham, comorbilidades, y consumo de sustancias ilícitas, los veteranos VIH positivos tuvieron un incremento en el riesgo de IAM comparado a veteranos VIH negativos (cociente de riesgo, 1.48; 95% IC, 1.27-1.72).(14)

Finalmente, la infección con VIH se ha relacionado con una elevación en la mortalidad siguiendo un síndrome coronario agudo. Un estudio demostró una elevada mortalidad-en hospital después de un IAM en pacientes VIH positivos, en comparación a otro estudio que demostró similares resultados de la mortalidad-en hospital y mortalidad a 1 año entre pacientes VIH (+) y VIH(-), aunque más hospitalizaciones subsecuentes para fallo cardiaco en pacientes VIH positivos fueron documentadas.(6) En una metanálisis incluyendo 11 estudios de pacientes VIH + con síndrome coronario agudo, se evidenció tasas elevadas de mortalidad cardiovascular en-hospital (8%) y IAM recurrente (9%), aunque no había grupo de control comparativo.(26) Similarmente, para evaluar el pronóstico de pacientes VIH positivos después de un IAM, un grupo Americano de investigadores compararon la mortalidad asociada a IAM en pacientes VIH (+) vs. VIH (-) entre 1997-2006. En sus resultados se observó que pacientes VIH positivos con IAM fueron significativamente más jóvenes (48 y 54 años, respectivamente; $P < .001$) y menos probable de someterse a una angiografía coronaria (48% vs 63%). Después de ajustar los resultados por edad, género, etnicidad, comorbilidades y el número de procedimientos que se sometió el paciente, el riesgo de muerte en el hospital por un IAM fue 38% más elevado en pacientes VIH positivos (OR= 1.38; 95% IC, 1.01 to 1.87; $P = 0.04$).(6)

2.2.2 Disfunción endotelial

Identificando la patogénesis entre VIH/SIDA y el desarrollo de la aterosclerosis es fundamental para entender su capacidad para causar enfermedades isquémicas cardiovasculares. Para establecer esta asociación, debemos identificar los factores de riesgo que están atribuidos a un incremento de riesgo en el desarrollo de tal patologías. Considerando una combinación de factores como; factores de riesgos tradicionales, efectos inherentes de la infección por VIH, efectos por la terapia antirretroviral y la presencia de otras comorbilidades vistas con frecuencia en pacientes infectados con VIH.(28)

De alta investigación en los últimos años, la comunidad científica se ha enfocado en los efectos inherentes de la infección con VIH, específicamente dirigiendo enfoque hacia los efectos contra el sistema inmunológico y la formación de disfunción endotelial. Tomando en cuenta, la incapacidad de VIH para replicar dentro de la células endoteliales, la disfunción endotelial se asocia a proteínas codificadas por VIH y la secreción de mediadores inflamatorios por células infectadas.(28) *Solages et al*, concluyeron en su estudio para evaluar los efectos de VIH en la función vasomotora endotelial, que los pacientes infectados con VIH tienen alteraciones significativas en la función vasodilatadora endotelio-dependiente, demostrando una disminución de la dilatación mediada por flujo en comparación a pacientes VIH negativo.(29)

Cuando consideramos los efectos inmunológicos impartidos por la infección con VIH, y su efecto a nivel endotelial, podemos identificar el mecanismo en cual establece una predisposición al desarrollo de aterosclerosis. Se ha identificado que la disfunción endotelial es un precursor para el desarrollo de aterosclerosis, caracterizado por una disminución de propiedades trombóticas y anti-inflamatorias (causadas por una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico) con un incremento de permeabilidad endotelial, secreción de citokinas proinflamatorias y expresión de moléculas adhesivas.(28,30)

Para identificar a qué nivel del proceso aterogénico los efectos inmunológicos impartidos por VIH impactan, debemos aclarar el proceso de aterogénesis de manera sistemática. De inicio en la aterogénesis tenemos la activación endotelial o disfunción de las células endoteliales inducido por la acumulación de LDL, que en conjunto con otros factores aterogénicos inducen la cascada de aterosclerosis. La activación de células endoteliales inducen el reclutamiento de células inmunológicas (particularmente monocitos y linfocitos T) inducido por quimioatrayentes como IL-6 y IL-8, y adherencia al endotelio inducido por la expresión de

moléculas de adhesión celular (MAC) como moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y moléculas de adhesión vascular (VCAM-1). Los leucocitos y monocitos penetran el endotelio y migran hacia la íntima vascular. El proceso de trans migración endotelial de los leucocitos conjunto con componentes plasmáticos (LDL) es facilitado por un incremento de permeabilidad endotelial. En su transcurso hacia la íntima vascular los monocitos se diferencian en macrófagos, con el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), siendo un importante facilitador de la diferenciación y expresan receptores en su superficie que facilitan la captación de lípidos, transformándose en células espumosas. Con la continua acumulación de LDL modificada (LDL oxidada secundario a exposición a oxidantes y enzimas como; lipoxigenasa, NADPH oxidasa y mieloperoxidasas) y alteraciones en la homeostasis lipídica celular, se desarrolla necrosis de las células espumosas llevando a la formación de un núcleo necrótico y amplificación de la respuesta inflamatoria. Las células de músculo liso migran desde la media vascular hacia la íntima donde se proliferan y captan lipoproteínas modificadas, secretando proteínas de la matriz extracelular que estabilizan las placas con la producción de una capa fibrosa. Una continuación del proceso inflamatorio orquestado por la secreción de citocinas lleva a la desestabilización de las placas vasculares, dado a una disminución de la producción de proteínas de la MEC y un incremento en la actividad y producción de metaloproteasas de matriz degradadoras de MEC. Ambas alteraciones predisponen a una ruptura de la placa vascular, lo cual induce una agregación plaquetaria, activación de la cascada de coagulación y trombótica; que últimamente resulta en las complicaciones clínicas asociadas con la aterosclerosis.(28,30)

El genoma viral de VIH contiene 9 genes principales; gag, pol, env, tat, rev, vpu, vpr, vif y nef de los cuales env, gag y pol colaboran para formar las proteínas estructurales del virus.(31) La proteína precursora Env, es proteolíticamente degradada para generar las glicoproteínas de envoltura gp120 y gp41 que están derivadas del gp160. La proteína precursora Gag es proteolíticamente degradada para generar la matriz p17, cápside p24 y nucleocápside p9 y p6. El último componente que forma parte esencial del núcleo viral es la proteína precursora Pol, que secundario a un separamiento proteolítico produce las enzimas fundamentales del VIH; transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Tat e Rev son proteínas reguladoras y Vpu, Vpr, Vif, e Nef son proteínas accesorias.(28)

Entre las proteínas virales mencionadas anteriormente, específicamente la proteína precursora gp120, y las proteínas reguladoras Tat e Nef vemos acciones inmunológicas que directamente puedan afectar las células endoteliales y predisponer al desarrollo de aterosclerosis. Estas respuestas inmunológicas que contribuyen al

desarrollo de daño endotelial incluyen; incremento de adhesividad, permeabilidad, proliferación celular, estrés oxidativo y secreción de citokinas.(28)

La glicoproteína gp120 es derivada de una glicoproteína precursora gp160, que mediante un proceso proteolítico es degradada para el rendimiento de una subunidad del terminus amino; gp120 y una subunidad transmembrana de carboxilo; gp41. La glicoproteína gp120 es de alta importancia por su funcionamiento al nivel vírico, lo cual incluye la unión con receptores específicos (receptor primario para gp120 es el receptor CD4+, co-receptores CXCR4 Y CCR5) en la superficie celular de células dianas y facilitar la entrada viral. Gp120 se encuentra de dos formas; libre en los líquidos corporales de pacientes VIH-positivos y unida a la superficie de células apoptóticas CD4+. Incluso gp120 se ha identificado en los centros germinales de ganglios linfáticos de pacientes con VIH bajo tratamiento antirretroviral sin replicación viral identificable.(28)

La glicoproteína Gp120 está asociada con alteraciones inmunológicas que exacerbaban el proceso aterogénico incluyendo; apoptosis celular, expresión de moléculas de adhesión, producción de citokinas proinflamatorias y permeabilidad de las células endoteliales.

La glicoproteína Gp120 se ha demostrado estar asociada con apoptosis celular en células endoteliales, afectando difusamente pero con predominio en las arterias coronarias y células endoteliales al nivel microvascular cerebral. Tomando en cuenta las localizaciones y el predominio de toxicidad endotelial, podemos percibir la posible presencia de patogénesis que pueden abarcar. El mecanismo molecular en el cual Gp120 induce su efecto apoptótico al nivel endotelial se ha asociado a una activación de caspasas-3, incremento de proteínas proapoptóticas Bax y un incremento en la formación de especies de oxígeno reactivas causando estrés oxidativo. La formación y incremento en la producción de especies de oxígeno reactivas está asociada con disfunción endotelial vía efectos directos contra el endotelio y efectos indirectos causados por el contacto vascular de macrófagos y monocitos. Esta elevación de especies de oxígeno reactivas es de alta importancia ya que eventos moleculares esenciales en la aterogénesis como modificación oxidativa de lipoproteínas y fosfolípidos, activación de células endoteliales y activación de macrófagos es facilitado por estrés vascular oxidativo. (28),(32),(33)

Gp120 está directamente involucrada con un incremento de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y IL-8, la cual están asociadas con un reclutamiento de leukocitos (particularmente monocitos/macrófagos y neutrófilos), síntesis hepática de reactantes de fase aguda (proteína reactiva-C), activación de células endoteliales, y proliferación y diferenciación de linfocitos. Varios estudios han identificado el impacto primordial que tiene IL-6, como una citoquina inflamatoria que desempeña un papel central en la propagación de la respuesta inflamatoria responsable por la aterosclerosis.(34) IL-6 también puede promover la atherogenesis directamente vía la degradación de matriz extracelular y la inducción de disfunción endotelial vascular. Según el estudio realizado por *Yang y colaboradores*,(35) exposición de las células endoteliales microvasculares del cerebro humano (CEMCH) a los viriones de VIH-1 induce un incremento y activación de IL-6 y IL-8. La exposición de CEMCH a gp120 (100 ng/ml) indujo una secreción de 10.23 ± 2 pg/ml, 25.73 ± 2.86 pg/ml, 48.54 ± 4.3 pg/ml y 97.55 ± 7.2 pg/ml de IL-6 a 2, 6, 12 y 24 horas ($P < 0.001$), en comparación a los niveles de IL-6 en las células control no tratadas y las células expuestas durante 24 horas a 100 ng/ml de gp120 inactivadas por calor fueron de 11.92 ± 0.1 pn/ml y 19 ± 0.76 pg/ml. Estos resultados nos indican que Gp120 indujo un aumento dependiente del tiempo en la secreción de IL-6 en CEMCH.

La glicoproteína Gp120 también facilita adherencia al endotelio vascular mediante un incremento en la producción y expresión de MAC. Un aumento en la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, es responsable por adhesión firme y trans migración de leucocitos y monocitos a través del endotelio. La molécula de adhesión celular ICAM-1, que se une con su receptor LFA-1, es de alta importancia para la adhesión firme de monocitos a la superficie del endotelio. Estos monocitos, los cuales se diferencian en células espumosas participan en la formación de placas ateroscleróticas, un proceso primordial en la progresión aterogénica (36). Este incremento en ICAM-1, mediado por la presencia de Gp120 se ha identificado en células endoteliales de múltiples orígenes, incluyendo; arterias coronarias humanas, pulmón, cerebro y vena umbilical (28). Según un estudio realizado por *Yang y colaboradores*,(35) gp120, IL-6 y IL-8 individualmente incrementan de forma significativa la adhesión y migración de monocitos a las CEMCH, incluso demostrando que la presencia de gp120 + IL-6 incrementa de forma sinérgica la adhesión celular.

Gp120 incrementa la permeabilidad endotelial vía mecanismos diversos incluyendo; reordenamiento del citoesqueleto, disminución de proteínas de unión estrecha, y activación de la proteína quinasa C (PKC). La PKC se ha implicado en múltiples procesos patológicos que involucran; proliferación del músculo liso vascular, angiogénesis/vasculogénesis, inflamación vascular y estrés oxidativo. Alteraciones en la expresión

de PKC puede inducir hiperactividad y remodelación vascular que predisponen al desarrollo de enfermedades vasculares como; aterosclerosis y síndrome coronario agudo.(37) Según un estudio impartido por *Kanmogne y colaboradores*,(38) la exposición de CEMCH a gp120 demuestran alteraciones al nivel endoteliales, particularmente; disminución de la estrechez entre la barrera hematoencefálica y la transmigración de monocitos. Para evaluar la integridad de la barrera hematoencefálica, se midió la resistencia eléctrica transendotelial (RET) en un grupo control y gp120-tratadas CEMCH. A 2 horas de exposición de gp120 a 0.1, 1, 10 y 100 ng/ml hubo una disminución de la RET entre 14 a 15.47% ($P < 0.001$). A 4 horas de exposición de gp120 con concentraciones entre 0.1 a 100 ng/ml hubo una disminución de la RET entre 11.75 a 19.7 %. Tomando en cuenta la disminución de la resistencia eléctrica transendotelial en respuesta a la exposición a gp120, se identificó que al retirar gp120 por 2 horas, la integridad de la barrera hematoencefálica retorno a valores basales. También se demostró que la exposición de CEMCH a gp120 resultó en un incremento dependiente de dosis en la migración de monocitos. Gp120 en 0.1, 1, 10, y 100 ng/ml incrementó la migración de monocitos en 4.3, 2.6, 6.4 y 11 veces más que los valores basales; expresando un incremento en la migración de monocitos inducido por gp120 que paralela una disminución en la estrechez de la barrera hematoencefálica.(28)

De último, para considerar en su implicación en la aterogénesis, gp120 induce un incremento en la formación y expresión de metaloproteasas (MMP) MMP-2 y MMP-9 que causan daño endotelial con la formación de una placa aterosclerótica inestable.(28) Un previo estudio por Eldrup y colaboradores,(39) siguiendo pacientes con enfermedad moderada aterosclerótica de la carótida encontró una elevación de MMP-9, asociada con un incremento en la incidencia de muerte por infarto cerebral o cardiovascular durante un seguimiento de 10 años. Elevaciones de MMP-9 está asociada con signos histológicos ecográficos y postquirúrgicos de inestabilidad de placa, aumento del grosor de la íntima-media, capa fibrosa delgada y presencia de hemorragia intraplaquetaria. En pacientes presentando por endarterectomía carotídea, se identificó niveles plasmáticos elevados de MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9 en comparación a pacientes con placas estables y saludables de la misma edad.(40)

La proteína reguladora Tat de VIH, codificada por el gen Tat, está involucrada en el aumento de transcripción viral en la patogénesis de VIH. Tat es secretada de manera extracelular por células infectadas por VIH como linfocitos y monocitos/macrófagos, incluso se ha identificado en el suero de pacientes efectivamente recibiendo su TARV completo. La protein Tat, contiene propiedades de transcripción y

transducción, con la presencia de 5 dominios que interactúan con 3 receptores diversos para inducir alteraciones y disfunción endotelial. El dominio terminal- C, se une con alta afinidad a los receptores de integrinas (receptores transmembranales responsable de la adhesión a la MEC) $\alpha\text{v}\beta\text{1}$ y $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ y el dominio básico se une al receptor de integrina $\alpha\text{v}\beta\text{5}$. La proteína Tat, induce una activación de estos receptores para iniciar una cascada de diversos efectos endoteliales como; alteraciones de la permeabilidad endotelial, producción de citokinas, adhesión celular, angiogénesis y apoptosis. Tat induce apoptosis celular de células endoteliales microvasculares a través de la secreción de FNT-a o la activación de la cascada Fas-dependiente. En un análisis sobre la patogénesis de cardiomiopatía relacionada a VIH, se identificó que una proteína Tat exógena fue capaz de activar apoptosis celular en células endoteliales y cardiomiocitos.(28)

Tat está asociada a un incremento en la secreción de citokinas proinflamatorias y aumento en la expresión de MAC en células endoteliales de diversas orígenes; arteria pulmonar, aorta, y cerebro. En las células endoteliales vasculares, la proteína Tat estimula un incremento en la secreción de mediadores inflamatorios IL-1B, MCP-1, VMAc-1 y E-selectina vía la activación del factor kappa-B nuclear (NF-kB). En relación a esta sobreexpresión de mediadores, vemos que IL-1B induce apoptosis de células espumosas y macrófagos, contribuyendo hacia la formación del núcleo lipídico en la placa aterosclerótica y MCP-1 está altamente vinculada con el reclutamiento de monocitos durante el proceso aterogénico. En un estudio por Matzen et al., encontraron que la proteína reguladora Tat en combinación con FNT-a, una citoquina incrementada en el suero y tejido de pacientes VIH positivo, actúan sinérgicamente para incrementar la adhesión de leucocitos T y monocitos a las células endoteliales. Estas observaciones sugieren que ambas proteínas contribuyen al dano vascular y enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH positivos. (28)

De último, consideramos la proteína reguladora Nef, que similarmente a gp120 y la proteína reguladora Tat está asociada a una disfunción endotelial inducida por la infección con VIH. Nef está asociada con la modulación de various procesos intracelulares incluyendo: regulación de transporte proteico, maduración de anticuerpos de células B, y incremento de infectividad del VIH. Está asociada con un incremento en el desarrollo de aterosclerosis, en parte por la disminución y disfunción funcional de transportador ABC (del inglés ATP-binding cassette A1 cholesterol transporter), que facilita el eflujo del colesterol. El mecanismo de este efecto: Nef interactúa con una chaperona calnexina e interrumpe la unión de calnexina con ABCA1, esto lleva a la retención de ABCA1 en ER, su degradación y la supresión resultante del eflujo de colesterol.(41) Nef también está asociada con una elevación total del colesterol, triglicéridos, disminución de HDL y una

reducción de ABCA1.(42) En un estudio por Wang et al, ratones transgénicos CD4+ expresando Nef desarrollaron un espectro de patologías, incluyendo: trastornos defintorios del VIH, vasoespasmo del corazon, y hipertension pulmonar. Se a identificado, qué linfocitos T infectados por VIH (expresando Nef) son más potente que el virus libre en activacion de celulas endoteliales de las arterias coronarias. Esto fue evidenciado, cuando el virus sin Nef demostró actividad disminuida, sugiriendo que la proteína Nef, en comparación a otras proteínas de superficie gp120 y Tat, es el contribuidor primordial en la disfunción endotelial.(43) Tomando esto en cuenta, estos hallazgos sugieren que la proteína reguladora Nef está asociada con dislipidemia y acumulacion de colesterol dentro de macrofagos en la pared vascular, favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis en pacientes VIH positivos.(28)

2.2.3 TARV e Isquemia

Los eventos cardiovasculares están asociados con diversos factores relacionados con el VIH, entre ellos el TARV. La exposición a ciertos medicamentos antirretrovirales, incluyendo lopinavir/ritonavir, indinavir, didanosine y abacavir, predisponen a una alteración aterogénica y el desarrollo de eventos isquémicos.(8) Los riesgos asociados con el aumento de eventos isquémicos varía entre diferentes estudios pero entre ellos la exposición al abacavir suele ser fuertemente asociado con un mayor riesgo.(44) También, se ha visto que la disminución en el uso de inhibidores de la proteasa podría ayudar a reducir la incidencia de los eventos cardiovasculares dentro de la población con VIH.(8) Dichos eventos incluyen: IAM, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte relacionada con la enfermedad coronaria.(8)

En el primer estudio observacional que se centró ampliamente en las ECV en pacientes VIH +, se encontró un aumento anual en el riesgo cardiovascular del 26% dentro de los primeros 4 años de exposición a el TARV. En comparación a las personas VIH + sin TARV, los pacientes que iniciaron TARV tuvieron un aumento en su riesgo de infarto agudo del miocardio (IM) 4x más durante el primer año de exposición al TARV. Estos hallazgos sugieren un período de alta vulnerabilidad hacia el desarrollo de la ECV en los primeros años de recibir el TARV. Estos hallazgos podrían apoyar la teoría de la reconstitución inmunológica, según la cual la recuperación acelerada del sistema inmune afecta a las paredes arteriales de una manera aterogénica.(45)

Los efectos indeseados de la reconstitución inmunológica después del inicio del TARV son bien conocidos como el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Este síndrome afecta a aproximadamente el 16% de

todos los pacientes con VIH que inician TARV y está caracterizada por un empeoramiento paradójico de las infecciones oportunistas tratadas, enfermedades crónicas, o el desenmascaramiento de infecciones subclínicas. Dado que la aterosclerosis se considera una afección inflamatoria crónica en la que las células T desempeñan un papel importante, la teoría sugiere un posible vínculo entre esta respuesta inmune exagerada y el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.(45)

Tomando en cuenta lo previamente descrito, el TARV aumenta el riesgo de la enfermedad arterial coronaria (EAC), asociado a las alteraciones lipídicas que desencadenan un proceso aterogénico.(46) Por lo tanto, la EAC es una de las primeras evidencias de la ECV que se han notado en la era posterior al TARV y es la más estudiada. De hecho, el riesgo aumentado para padecer de enfermedades del miocardio es aún más alto que el de la enfermedad de las arterias coronarias.(44)

Los resultados del ensayo “estrategias para el manejo de la terapia antirretroviral” (SMART, por sus siglas en inglés) muestra que para los pacientes en el grupo de tratamiento intermitente guiado por CD4+, el riesgo de eventos cardiovasculares incrementó en un 60% y se asoció con un aumento de los niveles de marcadores inflamatorios. Esto apoya la hipótesis que describe el uso intermitente del TARV como un riesgo para el desarrollo de eventos adversos. Una explicación alternativa es que el TARV intermitente es menos efectivo en la supresión viral y, por lo tanto, aumenta la contribución viral a la ECV. Los estudios en pacientes que iniciaron TARV de manera intermitente y que consistían en diferentes regímenes muestran alteraciones en la función endotelial tanto coronaria como periférica.(45)

Los primeros estudios que describieron la conexión entre el TARV y la ECV mostraron principalmente asociaciones con el uso de IP.(45) Se ha evidenciado un aumento en los eventos de ECV observados con el uso de TARGA, particularmente con IP. Algunos de los efectos del IP se pueden atribuir a la dislipemia asociada al fármaco.(47) Específicamente, ritonavir, nelfinavir y saquinavir, donde se encontró alteraciones en la actividad de AR-RGN, una red de genes reguladores que promueve la formación de células de espuma y el riesgo de EAC.(46) Alteraciones lipídicas, caracterizadas por aumentos en el CT, LDL y HDL, se encuentran aumentadas después del inicio del TARV. En comparación, el aumento de HDL es menor, resultando en un perfil lipídico pro-aterosclerótico.(48)

Los estudios experimentales sobre los IP y sus daños al sistema cardiovascular son numerosos. Sus efectos incluyen la disminución de la producción de óxido nítrico, un aumento en la producción de superóxido y el subsiguiente estrés oxidativo. Más recientemente, se han realizado asociaciones entre el uso del nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa abacavir y un aumento en el riesgo de ECV. Estos hallazgos están respaldados por un subanálisis del estudio SMART que encontró un riesgo elevado de IAM con el uso de abacavir, correlacionado con niveles más altos de IL-6 y hs-CRP.(45) Otros estudios han demostrado resultados similares, con niveles aumentados de biomarcadores de riesgo cardiovascular después de cambiar a un régimen de TARV que contiene abacavir. Igualmente se ha evidenciado una disminución de la dilatación mediada por flujo en pacientes tratados con abacavir, sugiriendo que la patogenia se produce debido a la inflamación y la disfunción endotelial.(45)

Adicionalmente, la recopilación de datos sobre eventos adversos de medicamentos contra el VIH, también conocido como D:A:D, inicialmente demostró una asociación entre el uso acumulativo de IP y el aumento del riesgo de IAM, con análisis subsecuentes, mostraron que el uso de indinavir y lopinavir-ritonavir se asocian con un mayor riesgo. En datos más recientes, hay un enfoque en los posibles efectos cardioprotectores del IP atazanavir. Un estudio mostró una progresión más lenta del grosor de la íntima-media carotídea (cIMT por sus siglas en inglés) y una correlación significativa entre la bilirrubina total (que por lo cual, se eleva con el uso de atazanavir y tiene efectos antioxidantes) y una reducción de la progresión del cIMT con regímenes que contienen atazanavir contra los que no contienen atazanavir. Otro estudio demostró que la terapia basada en atazanavir se asociaba con niveles más bajos de biomarcadores de estrés oxidativo y concluyeron que el uso de atazanavir se asocia con una disminución del cIMT sin mayor riesgo de eventos cardiovasculares.(49)

En el cohorte de D:A:D, dentro de la clase de inhibidores de nucleósidos transcriptasa inversa (NRTI por sus siglas en inglés), se encuentra que la exposición reciente a abacavir se asoció inicialmente con un mayor riesgo de IAM. Más recientemente, un estudio de Kaiser evaluó a pacientes que iniciaron regímenes con y sin abacavir. En los resultados, encontraron que los usuarios de abacavir tienen un riesgo de ECV más de dos veces mayor tomando en cuenta los factores de riesgo de ECV tradicionales. Similarmente, en los datos actualizados de D:A:D, hay un riesgo casi dos veces mayor de IAM con abacavir.(49)

Sin embargo, en mayo de 2011, la FDA de los Estados Unidos publicó un informe de seguridad basado en

datos de 26 ensayos clínicos aleatorios realizados entre 1996 y 2010. Entre ellos, 16 ensayos de la base de datos de fabricantes de medicamentos, cinco del AIDS Clinical Trials Group (ACTG) y cinco de centros académicos, indicando que no hay riesgo de IAM relacionado con el uso de abacavir. Estos hallazgos están respaldados por un estudio reciente de gran cohorte y un metaanálisis del uso de abacavir relacionado con el IAM y la ECV de punto final.(45)

Aparte del simple uso de TARGA, la duración que una persona con VIH usa los tratamientos se asoció con un riesgo elevado de ECV y de enfermedades coronarias del corazón (ECC). En el estudio de evaluación del riesgo cardiovascular y efectos de la terapia antirretroviral (CREATE-1, por sus siglas en inglés), encontraron un riesgo de ECV y ECC a 10 años >20% para aquellos con TARGA <1 años fueron de 4.3% y 0.8%, y para ≥ 3 años de exposición 11% y 4.8%, respectivamente.(47)

A pesar del enfoque inicial en el TARV como un posible mecanismo para aumentar el riesgo de ECV en personas con VIH/SIDA, los resultados del estudio SMART cuestionaron ese paradigma. Este estudio asignó al azar a más de 5000 participantes VIH positivos con TARV estable y con recuentos de CD4+ >350 células/ μ L a TARV continuado o a un tratamiento interrumpido/retrasado hasta que CD4+ cayó por debajo de 250 células/ μ L, que es cuando se reanuda el TARV. Los investigadores encontraron que aquellos que interrumpieron el TARV tenían un riesgo 70% mayor de ECV en comparación con los que continuaron el tratamiento.(50)

Otros estudios también pudieron demostrar un mayor riesgo de ECV en pacientes VIH positivos con un recuento de CD4+ nadir más bajo. Estudios recientes de cohortes grandes encontraron un mayor riesgo de ECV entre los pacientes infectados por el VIH con recuentos bajos de CD4+ y/o la actual viremia detectable del VIH-1. Estos estudios sugieren que el inicio temprano de la terapia antirretroviral (independientemente del estado inmunológico) reduciría el riesgo de ECV.(50)

Todos estos hallazgos cambiaron el paradigma sobre el papel del TARV en la patogénesis de la ECV y condujeron al consenso de que la interrupción o el retraso en el TARV sería más perjudicial a la salud de los pacientes. De hecho, el tratamiento antirretroviral temprano es posiblemente el paso más importante para prevenir la ECV.(50)

2.2.4 Factores de riesgo modificables y no modificables

Cuando consideramos los factores de riesgos involucrados en el desarrollo de ECV, podemos identificar una serie de influencias multifactoriales que predisponen al desarrollo de tal patologías. Entre ellas se encuentran factores modificables como el tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, coinfecciones, TARV, y consumo de sustancias ilícitas. A diferencia de factores no modificables, como son la edad, sexo y raza que son definidos como aquellos inalterables con implementaciones médicas ni modificaciones conductuales. Cabe destacar que dichos factores son agravados en pacientes VIH positivos, sin restarle relevancia a los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Ambos considerados de gran impacto debido a su efecto sinérgico en el desarrollo de enfermedades isquémicas cardiovasculares.

De acuerdo con la AHA en un análisis estadístico de enfermedades cardíacas, vemos un incremento en la prevalencia de enfermedad coronaria en edades avanzadas, de un 0.6 % en masculinos, 0.6% en femeninas entre (20-39 años) a un 32.2% en masculinos, 18.8% en fémimas con >80 años de edad. También se identificó un incremento en la prevalencia de infarto agudo del miocardio (IAM) de 0.3% en masculinos, 0.3% en femeninas entre (20-39 años) a un 17.3 % en masculinos, 8.9% en femeninas >80 años de edad.(51)

Comparando estos resultados, con la prevalencia de isquemia cardiovascular en pacientes VIH positivos, identificamos una similitud en relación a frecuencia por edad. En un estudio con 9,712 personas viviendo con VIH entre 2004-2015, se observó un incremento en la tasa de incidencia de eventos vasculares, con un aumento en edad de un 0.37 (0.12-0.85) x 1000 personas por año en el grupo 25-34 a un 19.65 (6.38-45.85) x 1000 personas por año en el grupo 75-84. La tasa de incidencia estandarizada (sIR por sus siglas en inglés) por edad x 1000 personas por año en las personas que viven con VIH entre 2004-2015 fue 2.60 (1.84-3.64). Comparado a la población general, hubo un incremento en la incidencia de 42% (sIR 1.42 (1.10-1.74) (95% CI), p=0.038) por desarrollar eventos cardiovasculares.(8)

Analizar la prevalencia/incidencia de enfermedades por género es de alta importancia, ya que vemos una discrepancia entre masculinos y femeninos. En relación a ECV, en particular isquemia cardiovascular, vemos un predominio en el género masculino. La AHA, reportó en su análisis actualizado, un aumento en la prevalencia de enfermedad coronaria en la mayoría de estratos de edad en pacientes masculinos. En el estrato de edad (20-39 años) 0.6% masculino vs. 0.6% femenina, (40-59 años) 6.3% vs. 5.6%, (60-79 años) 19.9% vs. 9.7%, (>80 años) 32.2% vs. 18.8%. Igualmente, un aumento en la prevalencia de IAM en pacientes

masculinos, (20-39 años) 0.3% vs. 0.3%, (40-59 años) 3.3% vs. 1.8%, (60-79 años) 11.3% vs. 4.2% y (>80 años) 17.3% vs. 8.9%.(51) Comparando estas analíticas, con estudios impartidos con pacientes VIH positivos, vemos una fluctuación en resultados entre la prevalencia de ECV en pacientes masculinos o femeninos. En el estudio por *Macia M. et al*, observaron que en comparación a la población general, hubo una incidencia elevada en el desarrollo de IAM en pacientes masculinos (sIR ratio 1.29 [95% CI 1.16–1.42]).(8) Otro estudio comparativo, investigó la diferencia entre género y raza en presión arterial ambulatoria en pacientes VIH positivos, identificando que la prevalencia de hipertensión en pacientes despiertos fue 47 % en hombres vs 15% en mujeres, y que la prevalencia de hipertensión en pacientes dormidos fue 44% vs. 31% respectivamente, demostrando un riesgo elevado en pacientes masculinos para desarrollar ECV.(52) En un estudio al nivel nacional en Santo Domingo, se identificó la frecuencia de eventos no definitorios del SIDA por género. En relación a trastornos cardiovasculares, se observó una frecuencia de 52.4% en hombres, 33.3% en mujeres, y 14.3% en transgéneros.(10) En comparación, varios estudios internacionales han identificado un predominio de ECV en pacientes femeninas VIH positivas. Un estudio establecido en Francia, por *Lang et al*, observó una incidencia elevada en el desarrollo de IAM en mujeres 2.7 (95% CI 1.8-3.9) vs. hombres 1.4 (95% CI 1.3-1.6). Similarmente, en los Estados Unidos *Triant et al*, identificó un RR más elevado 3.0 vs. 1.4, y *Savès et al*. cual a través del modelo PRIME calculo el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes VIH positivos en francia, también demostrando un RR más elevado en mujeres 1.6 vs. 1.2.(53)

Cuando incluimos el factor de raza, observamos la diversidad y el predominio de ECV en grupos específicos y la influencia genética que diversas razas imponen en el desarrollo de enfermedades en pacientes VIH positivos. En una publicación por el CDC, donde analizaron la frecuencia de VIH en subpoblaciones más afectadas en los Estados Unidos en el 2016; identificaron 16,342 pacientes VIH positivos de raza negra (12,153 masculinos y 4,189 femeninas), 8,425 de raza blanca (7,392 masculinos y 1,033 femeninas), y 8,810 hispanos/latinos (7,689 masculinos y 1,121 femeninas). Estos resultados demuestran una alta incidencia de VIH en pacientes de raza negra, con una aproximación de resultados entre las poblaciones de raza blanca y hispana.(54) En su actualización del 2015, la AHA describió la incidencia de IAM considerando edad, género y raza. En su análisis, en el estrato de (35-44 años) la incidencia x1000 persona por año fue 1.0 en raza blanca vs. 3.2 en raza negra, (45-54 años) 3.0 vs. 5.9, (55-64 años) 5.8 vs. 9.4, (65-74 años) 10.2 vs. 15.3, (75-84 años) 16.9 vs 23.1, demostrando una alta incidencia de IAM en personas de raza negra (56.9) en comparación a la raza blanca (36.9).(51) También debemos interpretar la influencia de factores de riesgos

como hipertensión en diversas razas de pacientes VIH positivos, y sus implicaciones en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. *Burkholder et al.*, encontró una alta prevalencia de hipertensión en personas afroamericanas (49 %) en comparación a personas de raza blanca VIH positivas (43%). Entre las personas hipertensas, 50% de afroamericanos y 60% de personas de raza blanca obtuvieron un control adecuado de la presión arterial, demostrando una disminución de control en las personas afroamericanas. Después de un ajuste multivariable, se observó un alta prevalencia de hipertensión en pacientes afroamericanos en comparación a pacientes de raza blanca (PR 1.25; 95% CI 1.12–1.39), con una prevalencia disminuida de control de presión arterial (PR 0.80; 95% CI 0.69–0.93).(55) De último, en un estudio por *Oramasionwu et al*, se observó que la probabilidad de una hospitalización relacionada a ECV en pacientes con VIH/SIDA fue 45% más alta en pacientes afroamericanos que en pacientes de raza blanca (OR=1.45, 95% CI, 1.39–1.51).(56)

Factores de riesgos modificables, son aquellos factores que se pueden alterar con implementaciones médicas o modificaciones conductuales. De alta importancia, ya que pacientes con VIH tienen un incremento progresivo en el desarrollo de IAM, con un cociente de riesgo (hazard ratio en inglés) de 2.0 en los pacientes con 1 factor de riesgo cardiovascular mayor, incrementando hasta 3.6 para aquellos con 3 o más factores de riesgo.(7)

Empezamos con un factor de riesgo modificable de alta importancia con impacto global, el tabaquismo. La presencia del tabaquismo como factor contribuyente en pacientes VIH positivos a demostrado tener efectos directamente involucrados en el desarrollo de ECV. Aunque la tasa de tabaquismo a disminuido de 37.6% (CI: 34.7-40.6) en 2009 a 33.6% (CI:29.8-37.8) en el 2014, los pacientes VIH positivos siguen teniendo una tasa de tabaquismo más elevada que la población general.(57) Comparada con la población adulta en los estados Unidos, donde 20.6% de adultos fuman cigarrillos, adultos con VIH tienen una probabilidad 2x más alta para fumar 17.0 (CI: 14.0-20.1) pero menos probable de dejar de fumar (32.4% vs. 51.7%). En ambos adultos VIH positivos y en la población general, vemos la presencia de varios factores independientemente asociados con una prevalencia elevada de tabaquismo, incluyendo: raza blanca no hispana, nivel educativo bajo, pobreza, abuso de sustancias, consumo excesivo de alcohol, depresión y no logrando un nivel viral de VIH disminuido.(58) En un estudio por *Mdodo et al*, se identificó que de los 419,945 adultos con VIH recibiendo tratamiento médico, 42.4% (95% CI, 39.7% to 45.1%) son fumadores actuales, 20.3% (CI, 18.6% to 22.1%) fueron fumadores en el pasado y 37.3% (CI, 34.9% to 39.6%) nunca habían fumado.(58) En el

estudio D:A:D se reportó un incremento de 3x más incidencia de IAM en pacientes VIH positivos que fumaban en comparación a pacientes que no fumaban.(7) En otro estudio impartido por *Rasmussen et al*, identificaron que en pacientes VIH positivos con historia de tabaquismo (previa o actual), hay una incremento substancial en el riesgo de IAM (IRR, 1.78; 95% CI, .75–4.24 y IRR, 2.83; 95% CI, 1.71–4.70). Incluso, aproximadamente 3 de cada 4 IAM en pacientes VIH positivos estaba asociado con historia de tabaquismo, en comparación a 1 de cada 4 IAM en la población control. Igualmente la fracción atribuida a la población asociada con fumar fue 72% (95% CI, 55%-82%) para pacientes VIH positivos y 24% (95% CI, 3%-40%) para la población control.(59)

La hipertensión es entre los factores de riesgos modificables más asociados con la ECV, y en el 2013 se estimó que fue responsable por 45% de muertes en trastornos cardiovasculares.(60) Pacientes VIH positivos con hipertensión arterial tienen un riesgo mayor de ECV y mortalidad en comparación a pacientes VIH negativos con hipertensión o pacientes VIH positivos sin hipertensión. Varios factores víricos y del TARV han sido implicados en la patofisiología de hipertensión en pacientes VIH positivos, entre estos: inflamación crónica, reconstitución inmunológica, y lipodistrofia, todos los cuales han demostrado influenciar el sistema simpático y el sistema de renina-angiotensina-aldosterona. En un estudio prospectivo incluyendo >80,000 VIH positivo y VIH negativo veteranos americanos, se observó que adultos VIH positivos con hipertensión tuvieron 2x más riesgo de desarrollar IAM en comparación a pacientes VIH negativo con hipertensión. También se ha demostrado una asociación con la hipertensión en pacientes VIH positivos y el TARV, un meta-análisis global demostró que 35% de todo adulto VIH positivo recibiendo TARV es hipertenso, comparado a 30% en pacientes VIH negativos.(1) Similarmente vemos en un estudio por *Xu et al*, donde la prevalencia estimada de hipertensión en pacientes VIH positivos fue 25.2% (21.2%, 29.6%) en la muestra, 34.7 % (27.4%, 42.8%) para pacientes recibiendo TARV, y 12.7% (7.4% ,20.8%) para pacientes que no recibieron TARV (95% CI).(61) *Rogalska-Płońska et al*, publicó un estudio en Polonia donde identificó hipertensión en 116 pacientes VIH positivos (28%), subdividiéndose en grado 1 (140–159 mmHg/90–99 mmHg); 58%, grado 2 (160–179 mmHg/100–109 mmHg); 35%, y grado 3 (≥ 180 mmHg/ ≥ 110 mmHg); 7%. Entre estos resultados, la hipertensión fue diagnosticada en 18% de pacientes <40 años, 43% (40-60 años), y en 53% (>60 años), con un predominio en masculinos sobre femeninas (19% vs. 9.5%, $p = 0.01$). (62)

Es importante darle cabida a la definición de la hipertensión restablecida en el años 2017 por la American Heart Association que establece $\geq 130/80$ mmHg como hipertensión arterial (HTA), en comparación a la

previamente establecida con $\geq 140/90$ mm Hg. La relevancia de esto radica en un estudio realizado en el estado de Texas entre los años 2013-2014 con personas VIH positivos, en donde se identificó un aumento en la prevalencia de hipertensión en estos pacientes de un 44.3%, dígase un incremento de 47.6% a 68.7% tomando en consideración la implementación de la nueva clasificación.(15) Reconociendo que la mayoría de estudios previamente descritos utilizaron la clasificación de hipertensión anterior de $\geq 140/90$ mmHg , podemos asumir una estimación por debajo de lo actualmente estipulado en cuanto a prevalencia de la hipertensión en personas VIH positivos.

Coinfecciones con VIH son de alta importancia ya que han demostrado ser factores principales en la elevada morbilidad y mortalidad de pacientes VIH positivos. Considerando el estado inmunológicamente suprimido de pacientes VIH positivos, estas coinfecciones pueden presentar con un rango amplio de síndromes clínicos y manifestaciones atípicas, dificultando el proceso diagnóstico y terapéutico. Hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) son entre las coinfecciones más comúnmente vistas en pacientes VIH positivos, demostrando ser asociadas con una alta tasa de desarrollo de ECV. La coinfección con VHC ha demostrado incrementar el riesgo de ECV, más allá del riesgo confiscado por una infección con VIH-sola.(26) Los mecanismos asociados con un incremento de ECV entre pacientes coinfectados con VIH/VHC incluye disfunción endotelial, inflamación crónica, activación inmunológica y efectos cardio-metabólicos inducido por VHC.(63) Entre las personas VIH positivas en los Estados Unidos, 25% tienen una coinfección con VHC y 10% con VHB, con un predominio en regiones donde medidas preventivas y opciones terapéuticas son menos avanzadas. VHC ha demostrado ser impactante en la morbilidad y mortalidad de pacientes VIH positivos, con implicaciones a nivel hepático y comorbilidades extrahepáticas en pacientes con VIH. En un estudio retrospectivo con 1,153 pacientes VIH positivos coinfectados con VHC, se demostró una asociación independiente con el desarrollo de ECV (HR 2.91; CI 95%: 1.19–7.12; P = 0.02) en comparación a una mono-infección con VIH o VHC. Estos resultados fueron similares a un estudio transversal que describe la coinfección entre VIH/VHC como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis subclínica.(64) *Fernandez-Montero et al*, describe en su estudio con 1,136 pacientes (567 VIH-monoinfección, 70 VHC-monoinfección, 499 VIH/VHC-coinfeccion) una alta incidencia de ECV en pacientes con VIH/VHC coinfección en comparación a pacientes con VIH solamente (4% vs 1.2%, P = 0.004) y pacientes con VHC solamente (4% vs 1.4%, P = 0.5). Incluso, después de ajustar por factores demográficos, parámetros virológicos, y factores de riesgos cardiovasculares tradicionales, VIH/VHC coinfeccion fue independientemente asociada con ECV.(65)

El impacto independiente del TARV en el desarrollo de ECV es imprescindible, ya que desde el 2000 el número de pacientes VIH positivos con acceso a TARV ha incrementado de 700,000 a >16 millones. De mucho interés, durante este periodo la tasa de mortalidad de ECV se ha duplicado en pacientes VIH positivos.(1) El TARV (específicamente inhibidores de proteasa) se ha asociado a trastornos dislipidémicos, disfunción endotelial, y hipertensión, predisponiendo a trastornos cardiovasculares incluyendo isquemia cardiovascular. Las alteraciones al nivel endotelial, se han atribuido a reducciones en óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno, eflujo de colesterol deteriorado, y una aceleración en la formación de células espumosas.(7) Especificaciones y detalles descritos arriba en la sección “TARV y isquemia.”

Dislipidemia, caracterizada por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipodistrofia y resistencia de insulina se ha asociado con una alta frecuencia en pacientes VIH positivos con TARV. Estos factores predisponen al desarrollo de enfermedad coronaria aterosclerótica y incrementan el riesgo de complicaciones cardiovasculares.(66) Según los criterios establecidos por la guía NCEP-ATP III, la dislipidemia es distinguida por ≥ 1 alteración lipídica incluyendo: triglicéridos ≥ 150 mg/dL, colesterol total ≥ 200 mg/dL, HDL < 40 mg/dL y LDL ≥ 130 mg/dL.(22) En un estudio en Latinoamérica, se identificó la prevalencia de alteraciones metabólicas en pacientes VIH positivos, 80.2% subdividida por país: Argentina 78.5%, Brazil 79.3%, Chile 90.9%, Colombia 82.1%, Ecuador 84.5%, Perú 67.9% y Venezuela 86.9%. Entre los resultados, se evidenció una diferencia en el riesgo de desarrollar una ECV entre masculinos y femeninas. Los hombres tenían edades más avanzadas con un promedio de edad de 42.2 vs. 40.8 ($p < 0.001$) y tuvieron una elevada prevalencia de dislipidemias, hipertensión, tabaquismo y riesgo de ECV-10 años en comparación a las mujeres.(67) En un estudio en Perú, identificaron la prevalencia de dislipidemias en un 74.7% de pacientes VIH positivos, y que el TARV con inhibidores de proteasa (OR: 1.22; [IC 95%]: 1.11-1.33), igual como la edad > 40 años (OR: 1.17; IC 95%: 1.05-1.28) estaba asociada con una alta frecuencia de dislipidemia.(22) *Rogalska-Płońska et al*, también describió una alta prevalencia de hipercolesterolemia 37%, un nivel subóptimo de HDL 20.5%, LDL elevada 31% y hipertrigliceridemia de 52% en pacientes VIH positivos en Polonia, con una alta asociación entre hipertrigliceridemia y inhibidores de proteasa.(62)

De último, consideramos el abuso de sustancias ilícitas, en particular la cocaína, que ha demostrado tener efectos perjudiciales en el sistema cardiovascular. La patofisiología relacionada con el consumo de cocaína es multifactorial, causando un predominio de hipertensión, disección de la aorta, IAM, cardiopatía, y

arritmias. En relación a la hipertensión, cocaína se ha visto asociada con un bloqueo en la recaptación de catecolaminas, incremento en la secreción de catecolaminas y endotelina-1 y una inhibición de óxido nítrico sintetasa. El mecanismo asociado con isquemia del miocardio inducido por cocaína incluye un aumento en la demanda de oxígeno del miocardio (aumento de frecuencia cardíaca y de tensión arterial) adicional a un incremento en efectos inotrópico y cronotrópico. En un estudio de autopsia, se demostró enfermedad extensiva de la arteria coronaria epicárdica en 28% de los pacientes y en 42% de vasos pequeños en muerte súbita relacionada con la cocaína.(68) En varios estudios, se ha observado un predominio en el consumo de sustancias en la población VIH positiva, *Schouten et al*, describe una prevalencia de 13.5% en pacientes VIH positivos vs. 11.6% en pacientes VIH negativos en consumo de marihuana, y 3.7% vs. 2.9% en consumo de cocaína.(69) Igualmente, *Boccaro et al*, describe qué pacientes VIH positivos usan sustancias ilícitas con más frecuencia que pacientes VIH negativos, (23% vs. 6%, $p=0.001$). (70) En un estudio por *Shenghan Lai et al*, en la universidad John Hopkins, se estudió la presencia de calcificación coronaria en 32 pacientes VIH (-)/cocaína (-), 28 pacientes VIH (+)/cocaína (-), 47 pacientes VIH (-)/cocaína (+), y 85 pacientes VIH (+)/cocaína (+). En sus resultados encontraron calcificación coronaria en 31% de los participantes, con una prevalencia 2x más elevada en la población VIH (+)/cocaína (+) 38% vs. VIH (-)/cocaína (-) 19%. Estos resultados se pueden comparar con la población general de los Estados Unidos, donde la calcificación coronaria entre pacientes en el estrato 25-45 es de 18%, demostrando una alta variación entre la población general y pacientes VIH positivos que consumen cocaína en el desarrollo de calcificación coronaria.(71)

2.2.5 Conteo CD4+ e Isquemia

Cada vez hay más evidencia de que las personas con VIH (recibiendo TARV o no) desarrollan aterosclerosis subclínica.(50) La inflamación y la activación inmunológica, principalmente en asociación con las células CD4+ disminuidas, parecen jugar un papel central.(8) Eventos cardiovasculares incluyendo IAM, angina, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte coronaria están asociados con factores vinculados a VIH, como bajo nadir y conteos bajos de células CD4+ recientes.(8)

Se ha demostrado que los parámetros inmunológicos y virológicos relacionados con el VIH y las características de la enfermedad predicen el riesgo de ECV, con asociaciones entre 1) conteo bajo de células CD4+ recientes y eventos de ECV; 2) bajo conteo de células CD4+ nadir y eventos de IAM; 3) conteo de células CD4+ nadir <350 células y deterioro de la función endotelial por dilatación mediada por flujo; 4) bajo conteo de células CD4+ y placa de arteria coronaria no calcificada; 5) peor recuperación inmunológica

después del inicio del TARV y mayores tasas de eventos cardiovasculares; y 6) disminución de células CD4+ en TARV y aumento de las tasas de eventos cardiovasculares.(26) Estudios clínicos han encontrado que la gravedad de la aterosclerosis asociada con el VIH se correlaciona con la disminución de los niveles de CD4+.(72) Incluso, múltiples estudios a lo largo del tiempo y en diversos entornos clínicos demuestran que el VIH confiere un aumento de 1.5 a 2 veces en el riesgo de enfermedad isquémica del corazón. Este riesgo es relativamente mayor entre pacientes con conteos de CD4+ más bajos.(49)

Un estudio de meta-análisis mostró una asociación entre las placas de arterias coronarias no calcificadas y el conteo reducido de células CD4+ en pacientes VIH positivos. Esto respalda la noción de desregulación inflamatoria sistémica en pacientes VIH positivos que contribuyen a la ECV. Esta evidencia indica que la inflamación sistémica y la activación inmunológica inducida por la infección con VIH contribuyen a la aterogénesis acelerada observada en pacientes VIH positivos.(72)

Se debe mencionar que la disfunción inmunológica (como lo indican los conteos de células T CD4+) se asocia con un riesgo elevado de infarto agudo del miocardio.(50) Las personas VIH positivo en el estudio de cohorte de SIDA multicéntrico fueron significativamente más propensas que los controles no infectados a tener placa arterial no calcificadas incluso después del ajuste para los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las personas VIH positivas también tenían 1.4 veces más probabilidades de tener >50% de estenosis de una arteria coronaria en este estudio, y los conteos bajos de CD4+ se asociaron con una mayor probabilidad de >50% de estenosis independientemente de la demografía.(50)

En un estudio de la Red de Cobertura de Sistemas Clínicos Integrados de los Centros para la Investigación del SIDA, los eventos de IAM se dividieron equitativamente entre el tipo 1 (inestabilidad/ruptura de la placa aterosclerótica) y el tipo 2 (falta de coincidencia de suministro/demanda de oxígeno), con IAM tipo 2 más común entre pacientes <40 años, con conteos bajos de CD4+ y con menor riesgo de ECV tradicional.(49)

También, el estudio de Veterans Aging Cohort Study (VACS) descubrió que los pacientes con supresión viral o reconstitución inmunitaria tenían un riesgo de infarto de miocardio persistentemente elevado de aproximadamente el 40%.(49) Se puede decir que la disminución de los conteos de CD4+ se ha relacionado con un mayor riesgo de ECV, lo que respalda el papel de la activación inmune para impartir riesgos. Estudios

recientes han demostrado una relación CD4+/CD8+ más baja o invertida, un marcador sustituto de la senescencia inmune, para predecir independientemente el aumento del riesgo de ECV y la progresión de cIMT.(49)

Mediante el uso de la ecografía carotídea, el conteo CD4+ disminuido se ha asociado con una mayor prevalencia de placa carotídea en el Estudio de Salud Interagencial de Mujeres y el Estudio de Cohorte de SIDA Multicéntrico. El conteo CD4+ nadir más bajo se ha asociado con un cIMT incrementado. Tanto el conteo CD4+ disminuido como el conteo CD4+ nadir más bajo se han asociado con una mayor rigidez vascular. Los conteos actuales de CD4+ se han correlacionado positivamente con las células progenitoras endoteliales circulantes, que son reguladores importantes de la homeostasis vascular, y el nadir más bajo de CD4+ se ha asociado con una peor función endotelial, mayor masa del ventrículo izquierdo y HTA prevalente.(73)

Por lo contrario, varios estudio indican que un mayor conteo de células CD4+ puede estar asociado con más calcificación de la arteria coronaria y progresión de calcificación de la arteria coronaria con el tiempo. Además, en pacientes tratados con TARV, los conteos de CD4+ más altos se han asociado con mayores cantidades de tejido adiposo epicárdico, un depósito de grasa visceral altamente proinflamatorio que puede mediar la ECV a través de efectos directos en las arterias coronarias.(73)

Estudios recientes sobre el procesamiento de lípidos han sugerido que los pacientes que reciben TARV tienen partículas de lipoproteínas de alta densidad que son más grandes, menos estables y disfuncionales, y niveles pro-aterogénicos más altos de niveles de apolipoproteína específicos de alelos. Curiosamente, el uso de TARV también puede estar asociado con la hipertensión. Sin embargo, parece que el efecto es mayor cuando se inicia TARV con recuentos de CD4+ más bajos.(73)

Por otro lado, resulta que el conteo de células CD4+ nadir puede ser un predictor de eventos vasculares. La activación inmune se ha evaluado específicamente en relación con los resultados vasculares. Un estudio cohorte “Estudio de Salud Interagencial de Mujeres” mostró una mayor activación inmunológica de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en mujeres infectadas con el VIH en comparación a los controles y demostró que las frecuencias más altas de células T activadas se asocian con lesiones de la arteria carótida. Finalmente, los estudios que demuestran una disminución en los eventos no relacionados con el SIDA después de recibir

TARV y un aumento en los eventos de ECV en pacientes con recuperación inmune incompleta después del inicio de TARV (como lo demuestra un conteo de linfocitos T CD4+ <200/ μ L a los 2 años) brindan más apoyo a la hipótesis de que un sistema inmune robusto mitiga el riesgo de cardiopatía coronaria.(74)

Es importante notar que la enfermedad de las arterias periféricas está asociada con la edad avanzada, diabetes, tabaquismo y conteos bajos de células CD4+.(8) La infección por VIH está asociada con un aumento de riesgo de 19% de enfermedad arterial periférica (EAP) más allá de lo explicado por los factores de riesgo ateroscleróticos tradicionales. Sin embargo, para aquellos con conteos sostenidos de células CD4+ <200 células/mm³, el riesgo de eventos de EAP es casi 2 veces mayor, mientras que para aquellos con conteos sostenidos de células CD4+ \geq 500 células/mm³ no existe un riesgo excesivo de eventos de EAP comparado con personas no infectadas.(75)

La disfunción inmunológica se ha propuesto para conferir riesgo de cardiopatía coronaria entre pacientes infectados por el VIH. Un estudio cohorte de Partners mostró que un conteo de células T CD4+ de <200/ μ L se asocia con IAM, con una razón de probabilidad ajustada de 1.74, un riesgo comparable a los factores de riesgo de enfermedades coronarias tradicionales. En un análisis cohorte del Estudio Ambulatorio de VIH, un conteo de células T CD4+ de <500/ μ L se asoció con un criterio de valoración cardiovascular combinado independiente de los factores de riesgo de enfermedad coronaria o TARV y tuvo un riesgo atribuible comparable al de fumar o de LDL no optimizada. Datos adicionales han respaldado la asociación del bajo conteo de células T CD4+ con eventos de enfermedad coronaria y con eventos no relacionados con el SIDA.(74) En un estudio reciente de 20,775 personas VIH positivas y 215,158 personas VIH negativas, la infección por el VIH solo parecía estar correlacionada con un mayor riesgo de enfermedad coronaria cuando el conteo de células CD4+ era inferior a 200 células/ μ l, mientras que los pacientes infectados por el VIH con los conteos de células CD4+ superiores a 500 tenían un riesgo similar al de la población general.(45)

El mecanismo por el cual la infección por VIH aumenta el riesgo de IAM no está completamente conocido. Los posibles mecanismos pueden implicar el agotamiento del conteo de células CD4+. Un conteo reciente de células CD4+ de menos de 200 células/ml se pueden asociar con IAM, y el riesgo de IAM se ha notado con mayor frecuencia entre aquellos con conteos de células CD4+ inferior a 200 células/ml en los análisis actualizados.(14)

Otros estudios no aleatorios también pudieron demostrar un mayor riesgo de ECV preclínica/clínica entre pacientes VIH+ con conteos bajos de CD4+ nadir. Además, estudios recientes cohortes encontraron un mayor riesgo de ECV entre pacientes infectados por VIH con conteos bajos de CD4+.(50) Las características distintivas de la infección por VIH en términos de activación inmune son el agotamiento y la disfunción de las células T CD4+. Según lo revisado por Longenecker et al., los niveles de células T CD4+ <500 células/μL y una relación CD4+: CD8+ más baja se asocian con un mayor riesgo de ECV.(50)

En un estudio previo al TARGA, se encontró hipocinesia global del ventrículo izquierdo en el 14.5% de los pacientes y se asoció con conteos de CD4+ más bajos, y se diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva en aproximadamente el 2% de los pacientes. Una revisión retrospectiva encontró una tasa de trombosis venosa profunda diez veces mayor que la de los pacientes no infectados por el VIH en la población general. Se han encontrado eventos tromboembólicos a tasas más altas en pacientes con un conteo de CD4+ <200/mm³ en comparación con aquellos con un CD4+ >200/mm³.(76)

La inmunodeficiencia avanzada es un factor de riesgo para una recuperación inmunológica deficiente después del inicio del tratamiento antirretroviral, y los pacientes con la peor recuperación inmunológica (células T CD4+ <200 células/μL) después de 2 años de tratamiento antirretroviral supresivo parecen tener el mayor riesgo de eventos cardiovasculares. La disminución de linfocitos CD4+ a pesar de la supresión viral en la terapia se asoció recientemente con una dramática incidencia 12 veces mayor de ECV en una cohorte danesa. En estudios epidemiológicos de enfermedades cardiovasculares específicas, CD4+ reciente <200 células/μL se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio y fibrilación auricular. En un estudio de casos y controles de la base de datos francesa de hospitales, un CD4+ más bajo también se asoció con un IM independiente del uso de ART.(73)

El CD4+ reciente actualizado en el tiempo <500 células/μL fue predictivo de eventos de ECV en el estudio ambulatorio de VIH. El riesgo atribuible de CD4+ <500 células/μL para eventos de ECV fue similar al tabaquismo y mayor que las concentraciones de lipoproteínas o diabetes. En otro estudio de pacientes con un recuento basal de CD4+ >500 células/μL, el conteo mínimo de CD4+ fue un predictor independiente de eventos no relacionados con el SIDA (de los cuales, el 25% estaban relacionados con ECV).(73)

2.3 Contextualización

2.3.1 Reseña Sectorial

La población en este estudio que fueron evaluados son pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de VIH/SIDA que presenten una manifestación de isquemia cardiovascular.

2.3.2 Aspecto Social

Actualmente, el COIN colabora con aliados y socios en todas partes del Caribe, realizando investigaciones e implementando proyectos dirigidos a trabajadoras sexuales, hombres que tienen sexo con hombres, jóvenes en situaciones difíciles, consumidores de sustancias, ex presos, víctimas de trata y tráfico y la comunidad gay, lesbiana, bisexual, y transgénero. En el caso de los programas de VIH y SIDA el centro está desarrollando un plan para contribuir a los objetivos de la respuesta nacional en base a la estrategia 90-90-90, garantizando así la supresión de la carga viral de las poblaciones que acuden a sus servicios. En relación al Observatorio de Derechos Humanos para Grupos Vulnerabilizados, están comprometidos a que las poblaciones a las cuales les son violentados sus derechos tengan un espacio que le puedan dar apoyo y seguimiento.(77)

2.3.3 Reseña Institucional

El COIN es una institución privada con interés social en República Dominicana; cual fue creada el 28 de noviembre del 1988. El centro emerge a partir del surgimiento de la epidemia del VIH/SIDA y el tráfico humano en la República Dominicana. Desde ese entonces, el COIN ha enfocado sus esfuerzos en implementar programas educativos con énfasis en la prevención. Igualmente, enfrentándose a la discriminación social cual están sometidos estas poblaciones de alto riesgo, implementando estrategias de abordajes novedosas y a su vez contribuyendo con el empoderamientos de los mismos. Hasta la fecha el COIN ha colaborado con capacitaciones, conferencias regionales, campañas, y promociones en Jamaica, las Bahamas, Haití, Belice, Trinidad y Tobago, Santa Lucía, Guyana, entre otras naciones.(77)

Mision

Contribuir a mejorar la calidad de vida de grupos marginados por la sociedad, priorizando a mujeres trabajadoras sexuales y sus clientes, mujeres migrantes, trabajadoras/as industriales, GTHSH (Gays, Trans, Hombres que tienen Sexo con Hombre), Usuarios de Drogas y pobladores urbano-Rurales en condiciones de pobreza a través del empoderamiento, la oferta de servicios, IEC (información, educación, comunicación) atención integral y desarrollo social.(77)

Vision

Ser líder en el empoderamiento de grupo marginados por la sociedad, ofreciendo servicios de prevención y atención en salud con calidad y calidez que responden eficientemente a las necesidades y demandas de nuestra población.(77)

Valores

Integridad, Respeto, Compromiso social, Diversidad, Confidencialidad, Equidad social y de Género, Innovación.(77)

Objetivos

Entre uno de sus objetivos estratégicos está: Contribuir a reducir el índice de incidencia y de prevalencia de las enfermedades relacionadas con la salud sexual y la salud reproductiva, haciendo énfasis en la infecciones de transmisión sexual y VIH/SIDA, en los grupos marginados por la sociedad.(77)

2.4 Marco Espacial

El COIN se encuentra ubicado en la calle Anibal de espinosa #352, sector Villas Agricolas, Distrito Nacional, Republica Dominicana.

Este centro institucional fue escogido por su continuo esfuerzo en brindar atención médica a las poblaciones de alto riesgo, con un predominio de pacientes de interés para esta investigación.

Capítulo 3: Diseño Metodológico

3.1 Contexto

Debido a la accesibilidad del TARV se ha evidenciado una disminución en la mortalidad de pacientes VIH positivos, conjunto a un incremento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Tomando en cuenta los factores de riesgos modificables y no modificables en esta población de alto riesgo, podemos identificar intervenciones terapéuticas y establecer esquemas terapéuticas que disminuyan el riesgo de tal patologías. Este trabajo tiene como objetivo general: Identificar las manifestaciones de isquemia cardiovascular en pacientes con infección crónica por VIH/SIDA. Lo cual se realizó en el COIN, localizado en Santo Domingo, República Dominicana, con enfoque en los casos de isquemia cardiovascular que se han documentado en dicho centro entre 2013 y 2019.

3.2 Modalidades del Trabajo

Este trabajo es un proyecto de investigación llevado a cabo según los lineamientos de la metodología científica con un problema bien delimitado. La investigación fue realizada con fines de aportar sus hallazgos al COIN con esperanza de aportar conocimiento investigativo a esta institución, profesionales de la salud, y la población en general.

3.3 Tipo de Investigación

Este proyecto de investigación fue hecha de tipo observacional descriptivo, caso-control, con enfoque retrospectivo, con fines de identificar las manifestaciones de isquemia cardiovascular en pacientes con infección crónica por VIH/SIDA en el COIN entre 2013-2019.

3.4 Métodos y Técnicas de Investigación

Para realizar esta investigación, se utilizó un método cuantitativo a base de una ficha de recolección de datos. Este instrumento de recolección de datos sirvió para recolectar información pertinente de las historias clínicas de los pacientes. Las historias clínicas fueron extraídas de los expedientes localizados en el archivo de registro del COIN. Bajo un proceso aleatorio establecido (simple), se obtuvo 500 pacientes (25%) como muestra probabilística de una población de 2000 pacientes. Esta muestra fue seleccionada con un intervalo de confianza de 95% y un margen de error de 5%, lo cual requiere una muestra de 323 de una población de 2000 pacientes para ser estadísticamente significativa. Sin embargo se decidió ampliar la muestra a 500 pacientes para incrementar la significancia y el poder del estudio. Para fines informativos, se consultó las principales fuentes que abordan el problema, tales como artículos de investigación y libros de texto. En la ficha de recolección de datos se redactó información esencial que nos facilitara la información necesaria para la completación de los objetivos de la investigación; y por lo tal, el desarrollo de conclusiones y recomendaciones.

3.5 Instrumentos de Recolección de Datos

La recolección de datos, fue de manera cuantitativa utilizando una ficha de recolección de datos para extraer información de las historias clínicas de los pacientes. Se formuló una base de datos en microsoft excel, la cual se seleccionó por la capacidad de almacenar, organizar y analizar la data.

3.6 Consideraciones Éticas

Las consideraciones éticas fueron tomadas en cuenta debido al tipo de investigación, los métodos de recolección de datos y la población de alto riesgo. Esta investigación fue considerada sin riesgo hacia la población estudiada.

Esta investigación fue realizada en concordancia a la normas y reglamentos del comité de ética institucional de UNIBE bajo el registro CEI2019-151. Se tiene como propósito principal proteger y mantener la privacidad y confidencialidad de la identificación e información personal de los expedientes clínicos. Estos datos se utilizaron exclusivamente con interés científico y no fueron objeto de manipulación o alteración.

3.7 Selección de población y muestra

La población:

De un total de 2000 pacientes en el COIN, se documentó la información pertinente de 500 pacientes VIH + mayor a 18 años de edad, para un 25% de la población. Esa muestra fue subdividida en 50 casos para un 10% y 450 controles de comparación para un 90%. Los 50 casos evidenciaron manifestaciones de isquemia cardiovascular, entre estas: IAMCEST, IAMSEST, dolor de pecho de sospecha cardíaca y evidencia de isquemia ecocardiográfica (hipocinesia, acinesia, dyskinesia y dilatación ventricular izquierda).

La muestra:

Los usuarios probabilísticos de esta muestra fueron seleccionados a base del uso de un proceso de aleatorización simple en el periodo estudiado.

3.8 Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos

Luego de la recolección de datos en concordancia con lo mencionado anteriormente, se formuló una base de datos en microsoft excel. Se seleccionó el software por la capacidad de almacenar, organizar y analizar la data. La data fue analizada utilizando pruebas de chi-cuadrado para establecer las variables significativas descritas con su valor-p. Se realizaron pruebas-t para confirmar la asociación entre variables. Se describió el impacto de los factores de riesgo con las complicaciones descrita utilizando fórmulas de OR o de RR en caso de que la complicación tenga una incidencia menor de 10%. Después de dicha evaluación de datos, se redactaron las conclusiones y recomendaciones de los investigadores.

3.9 Variables y su Operacionalización

Variable	Definición	Indicador	Tipo
Demografica			
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	18-24 años 25-34 años 35-44 años 45-54 años ≥55 años	Cuantitativa continua
Genero	El rango de características que pertenecen y se diferencian entre masculino y femenino	Masculino Femenino Transgenero	Cuantitativa Nominal
Consumo de Alcohol	Historia pasada o presente de consumo de alcohol	Negado Historia/Actualmente	Cuantitativa nominal
Consumo de Tabaco	Historia pasada o presente de consumo de productos de tabaco	Negado Actualmente consume Historia de consumo	Cuantitativa nominal
Consumo de Drogas	Historia pasada o presente de consumo de drogas	Negado Marijuana Cocaina Heroína Otra	Cuantitativa nominal
Grupo de alto riesgo al que pertenecen	Exposiciones en las cuales un individuo aumenta la probabilidad de desarrollar un evento definitorio o no definitorio del SIDA	HSH Trabajo sexual Poblacion trans Uso de drogas intravenosas	Cuantitativa nominal

Factor de riesgo			
Hipertension	Elevación de la presión arterial, usando los nuevos parámetros del AHA. Usando la última medida identificada en el expediente.	Normal : <120/<80 mmHg Elevada : 120-129/<80 mmHg HTA Etapa 1 :130-139/80-89 mmHg HTA Etapa 2 : >140/>90 mmHg Crisis HTA : ≥180/≥120 mmHg O Tratamiento anti-hipertensivo	Cuantitativa continua
Niveles de glicemia	Un estado de hiperglucemia debido a una ausencia de o resistencia a la insulina. Usando la última medida identificada en el expediente.	Normal Glucosa en ayuna: <100 mg/dL Prediabetes Glucosa en ayuna: 100-125 mg/dL Diabetes Glucosa en ayuna: >126 mg/dL O Tratamiento con antiglucecmiantes	Cuantitativa continua
Dislipidemia	Alteración metabólica caracterizada por elevación de lípidos, trigliceridos y colesterol. Usando los nuevos parámetros de NCEP/ATPIII	Colesterol total Optimal: <200 mg/dL Elevado: ≥200 mg/dL HDL Masculino: <40 mg/dL Femeninos: <50 mg/dL LDL Optimal: <100 mg/dL Elevado: ≥130 mg/dL Trigliceridos Optimal: <150 mg/dL Elevado: ≥150 mg/dL O Tratamiento con hipolipemiantes	Cuantitativa continua

Antes del evento cardiovascular			
Tiempo con el diagnóstico de VIH	Tiempo transcurrido desde el día que fue diagnosticado con VIH	<1 año 2-5 años 6-10 años 11-15 años >15 años	Cuantitativa continua
Tiempo entre el diagnóstico de VIH/SIDA y el desarrollo ECV	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico de VIH/SIDA y el desarrollo de alguna manifestación de isquemia cardiovascular	<1 año 2-5 años 6-10 años 11-15 años >15 años	Cuantitativa continua
Tiempo con TARV antes del desarrollo de ECV	Número de años total que el paciente ha recibido un TARV	<1 año 2-5 años 6-10 años 11-15 años >15 años	Cuantitativa continua
Isquemia Cardiovascular	Una manifestación cardiovascular caracterizada por el estrechamiento de las arterias coronarias que irrigan el músculo cardíaco.	IAM-con elevación de ST IAM-sin elevación de ST Angina inestable Angina estable O Historia de revascularización coronaria (procedimientos de revascularización)	Cuantitativa nominal
Interrupción de tratamiento	Identificar si en algún momento el paciente ha interrumpido su tratamiento	Si No	Cuantitativa nominal

Virología			
Último conteo de CD4+	El último nivel de CD4+ identificado en el expediente	≤ 200 células/mL 201-500 células/mL ≥ 500 células/mL	Cuantitativa continua
Proporción CD4+/CD8+	Analiza las probabilidades que el paciente desarrolló un evento definitorio o no definitorio del SIDA. Último conteo de CD4+ y CD8+ reportado en los últimos 6 meses	< 0.5 > 0.5	Cuantitativa continua
Nadir CD4+	Nivel de CD4+ más bajo identificado en el expediente		Cuantitativa continua
Carga viral	La última medida de carga viral identificada en el expediente	< 40 copias/mL 40-1000 copias/mL 1001-2000 copias/mL 2001-4000 copias/mL > 4000 copias/mL	Cuantitativa continua
Tipo de TARV	Tipo de TARV identificado en el expediente del paciente antes del ECV y actualmente	NRTI Inhibidores de transcriptasa no nucleósidos (NNRTI por sus siglas en inglés) IP Inhibidores de Integrasa (II) Abacavir actualmente	Cuantitativa nominal

Capítulo 4: Resultados

4.1 Resultados

Tabla 1: Correlación cruzada

Factor de riesgo	Nombre			
	Casos	Controles	OR	Valor-p
Sexo				
Masculino	22	268	0.5	P <0.05
Femenino	28	182		
Historia medica pasada: Hipertension				
Si	9	27	3.4	P=0.001
No	41	423		
Glucemia basal >126 mg/dL				
Si	2	14	1.3	P <0.001
No	48	436		
Historia medica pasada: Diabetes				
Si	3	4	7.1	P <0.01
No	47	446		
Colesterol basal >200 mg/dL				
Si	7	37	1.8	P=0.01
No	43	413		
Proporcion CD4+/CD8+ <0.5				
Si	40	298	2.04	P <0.05
No	10	152		

CD4+ basal <200 cels/mL					
Si	25	146	2.08	P=0.01	
No	25	304			
Nadir: CD4+ <500 cels/mL					
Si	47	374	3.2	P <0.05	
No	3	76			
Nadir: CD4+ <200 cels/mL					
Si	29	151	2.7	P <0.001	
No	21	299			
Interrupción al tratamiento					
Si	32	183	2.6	P=0.001	
No	18	267			
Evidencia radiografica de cardiomegalia					
Si	17	24	9.1	P <0.001	
No	33	426			

Figura 1

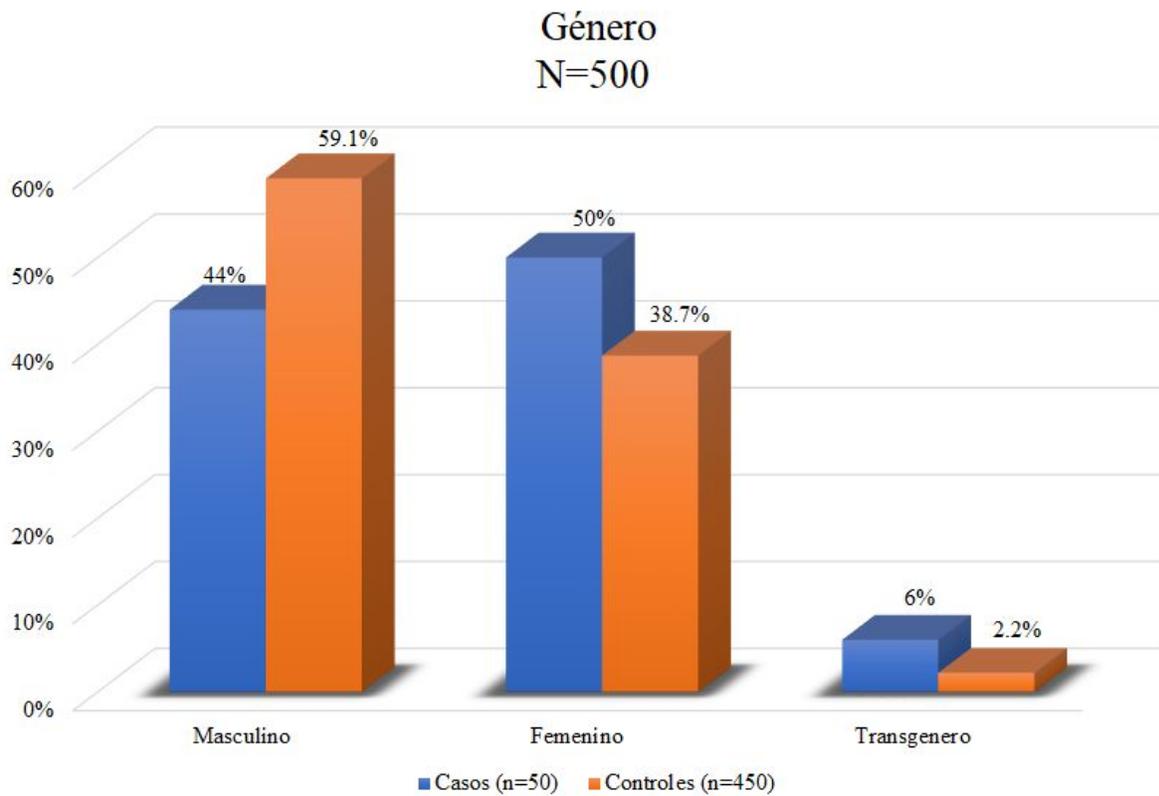


Figura 1: Frecuencia de género de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientación e Investigación Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 2, Anexo 1, Pagina 105

Figura 2

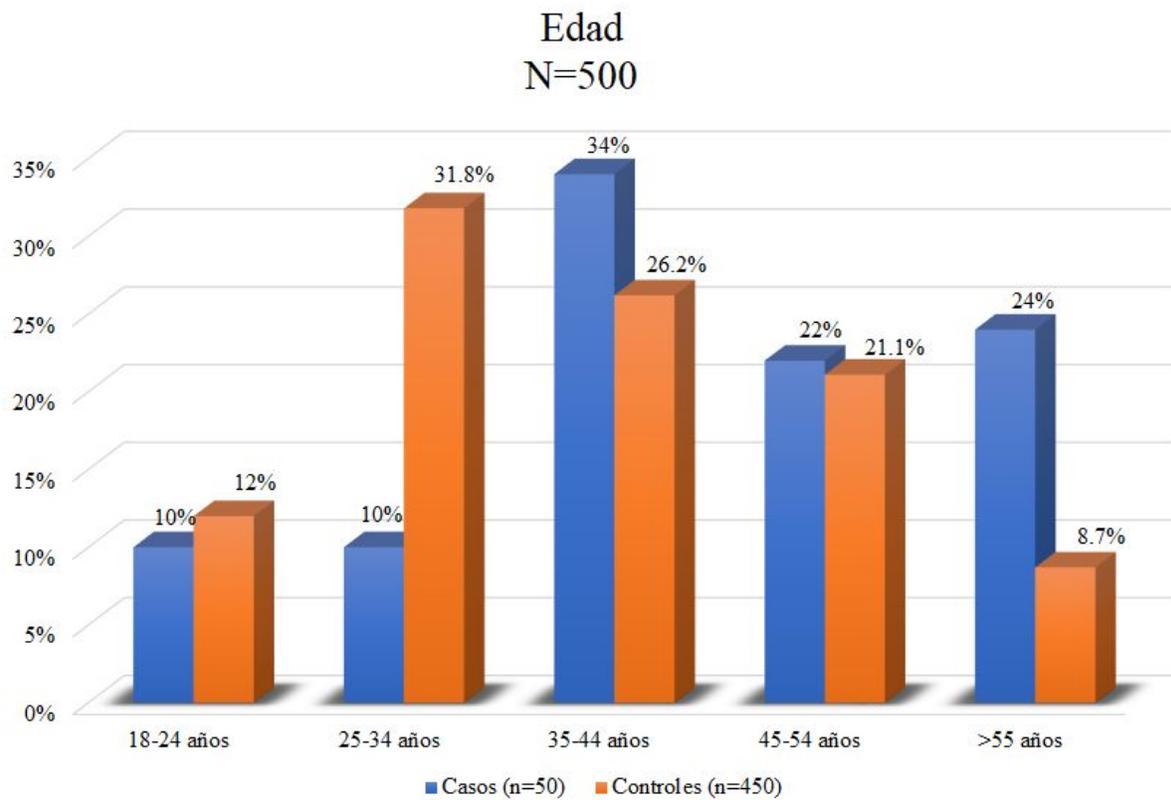


Figura 2: Rango de valores de edades de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 2, Anexo 1, Pagina 105

Figura 3

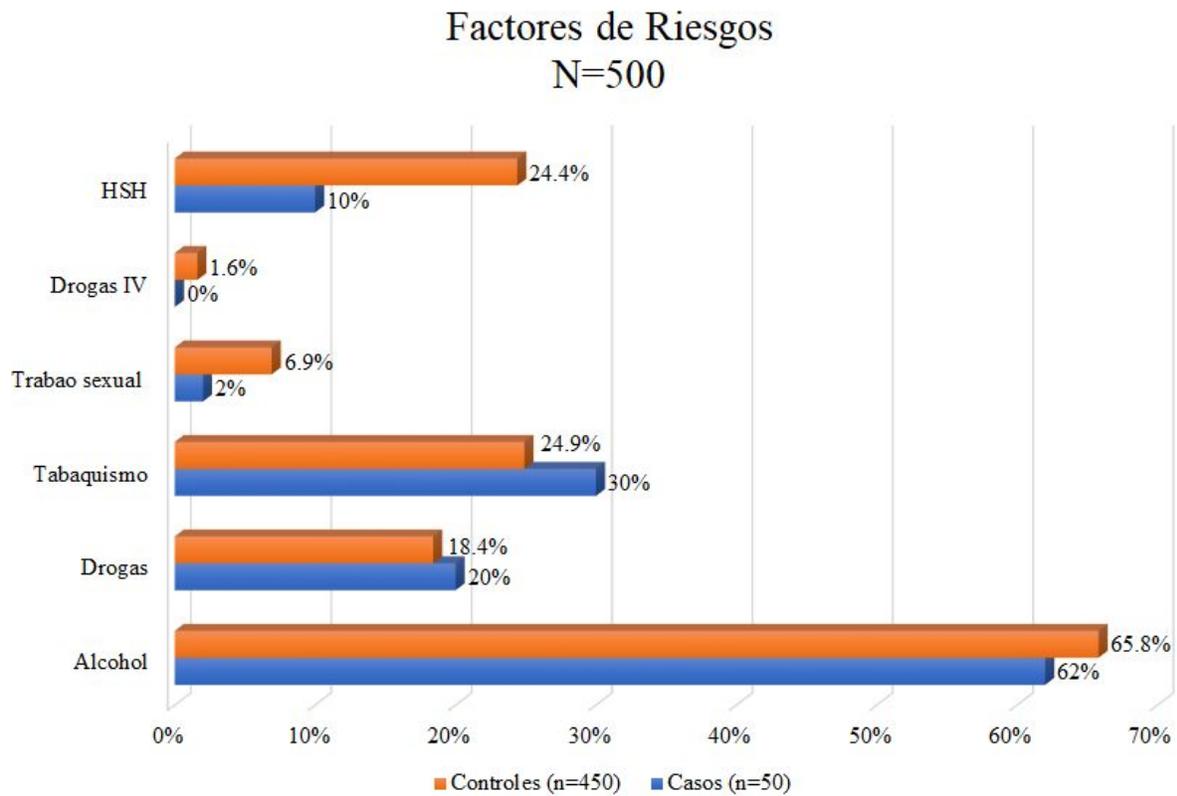


Figura 3: Factores de riesgos de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 3, Anexo 2, Pagina 106

Figura 4

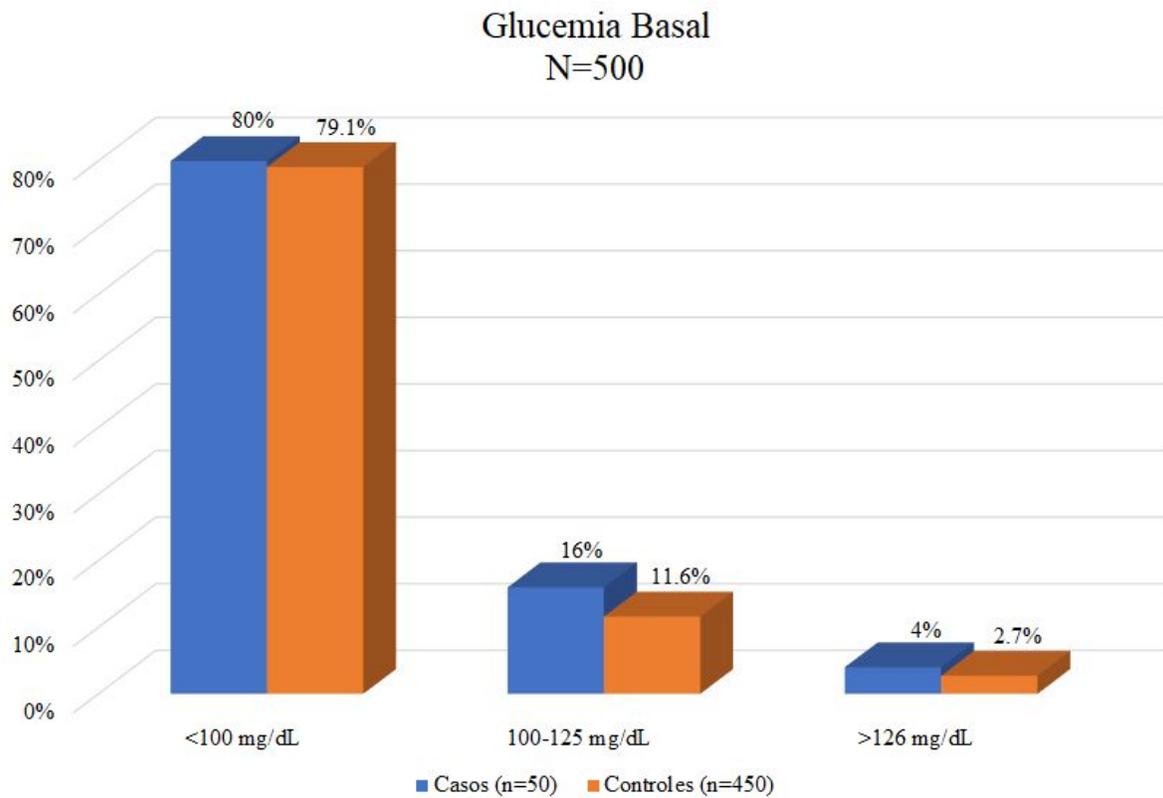


Figura 4: Rango de valores de glucemia sanguínea basal de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 4, Anexo 3, Pagina 107

Figura 5

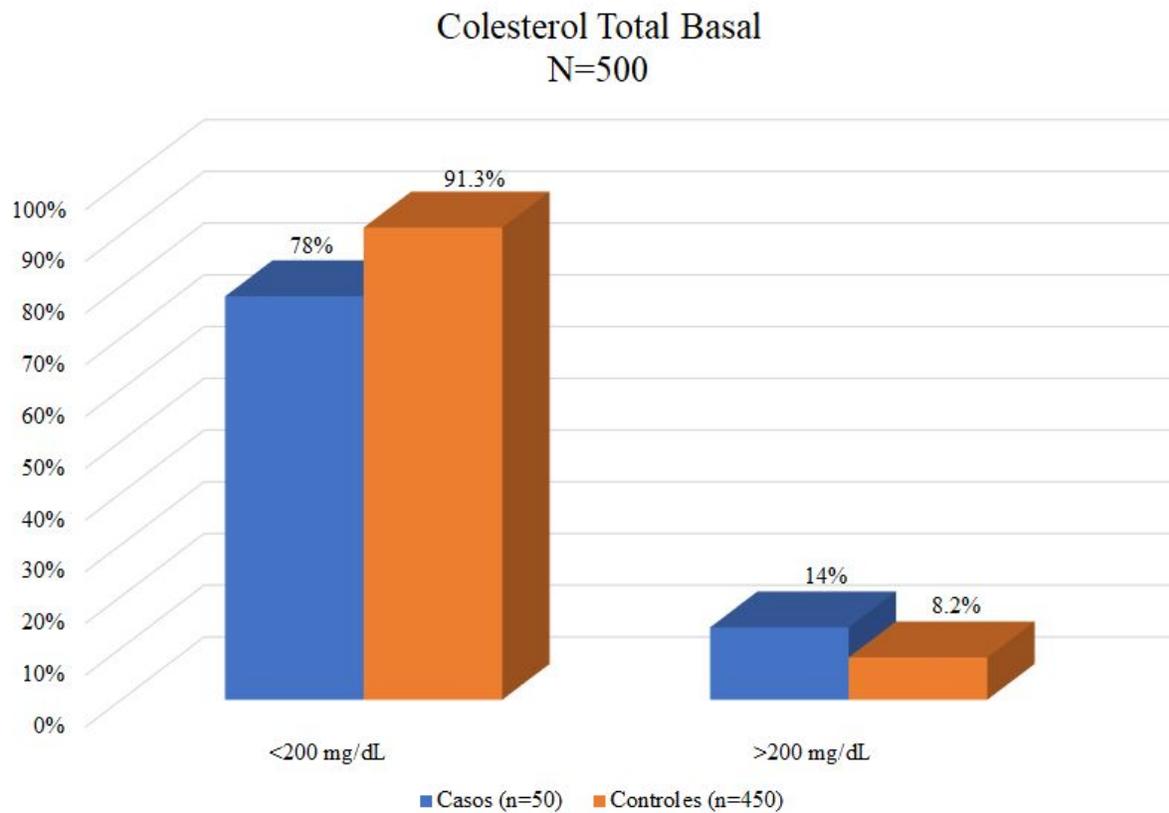


Figura 5: Frecuencia de niveles de colesterol total basal de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 5, Anexo 4, Pagina 108

Figura 6

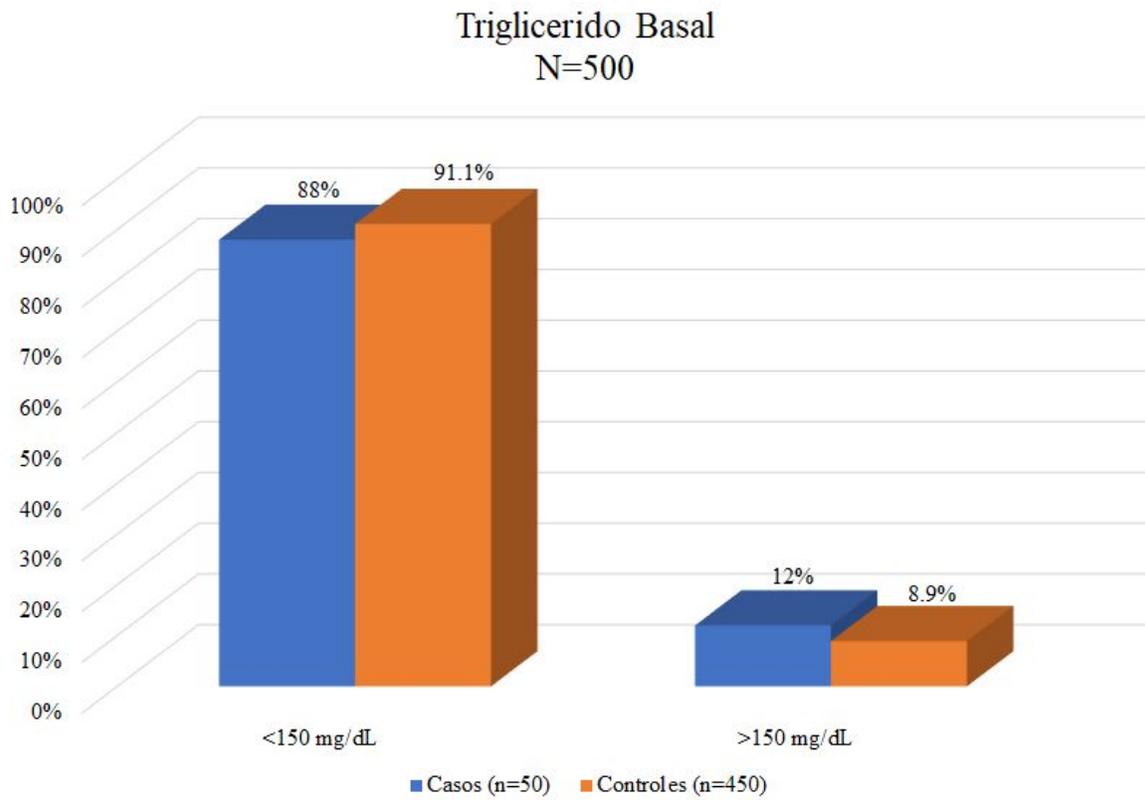


Figura 6: Frecuencia de niveles basales de triglicéridos de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 5, Anexo 4, Pagina 108

Figura 7

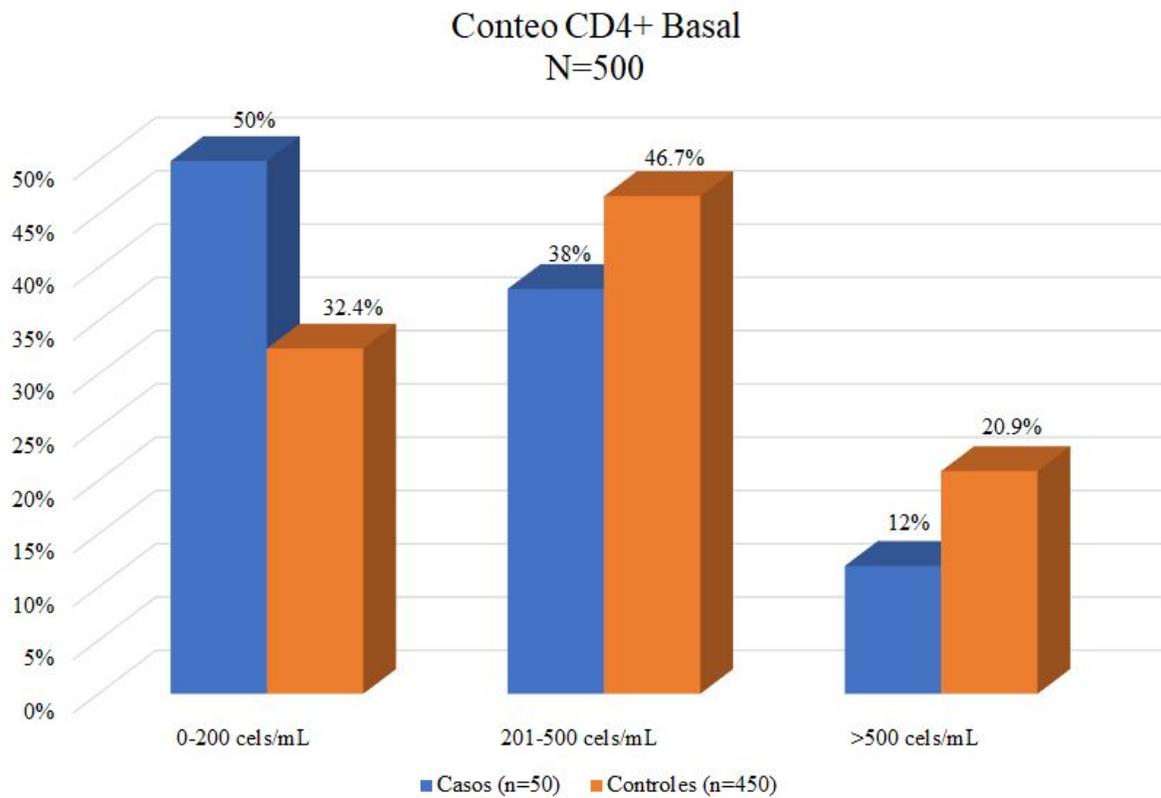


Figura 7: Rango de valores del conteo basal de linfocitos CD4+ de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 6, Anexo 5, Pagina 109

Figura 8

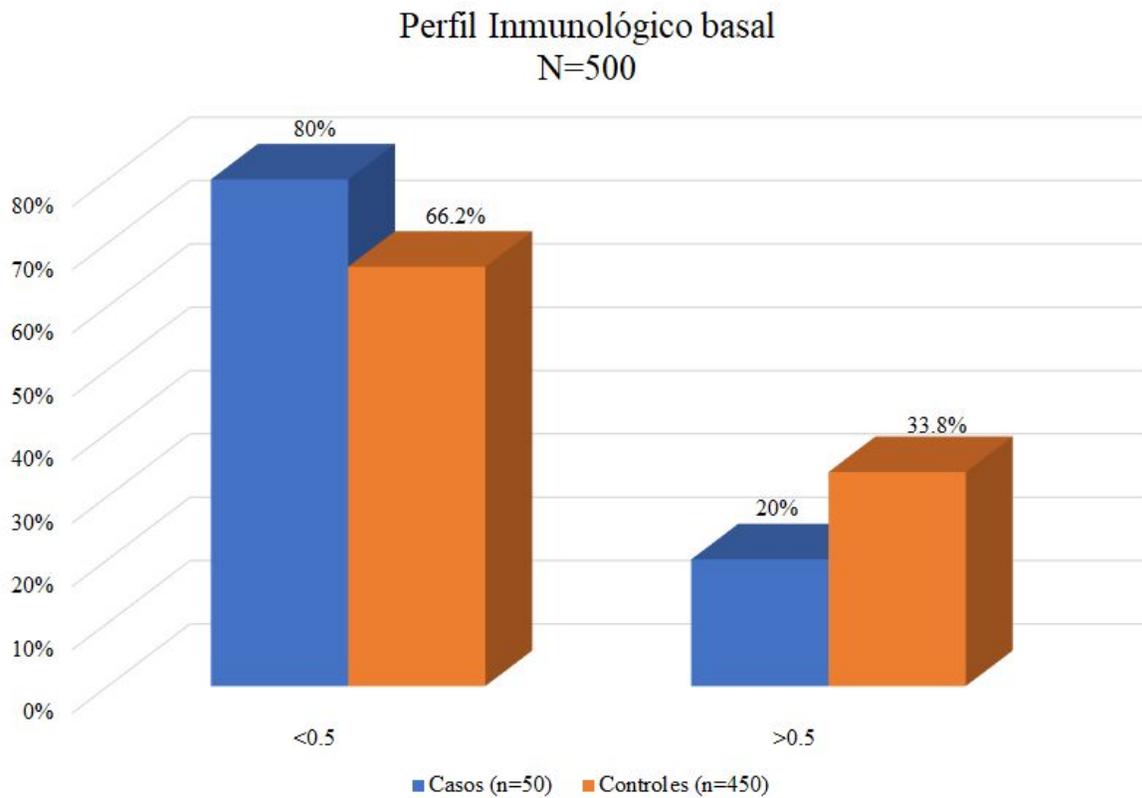


Figura 8: Frecuencia del perfil inmunológico basal de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientación e Investigación Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 6, Anexo 5, Pagina 109

Figura 9

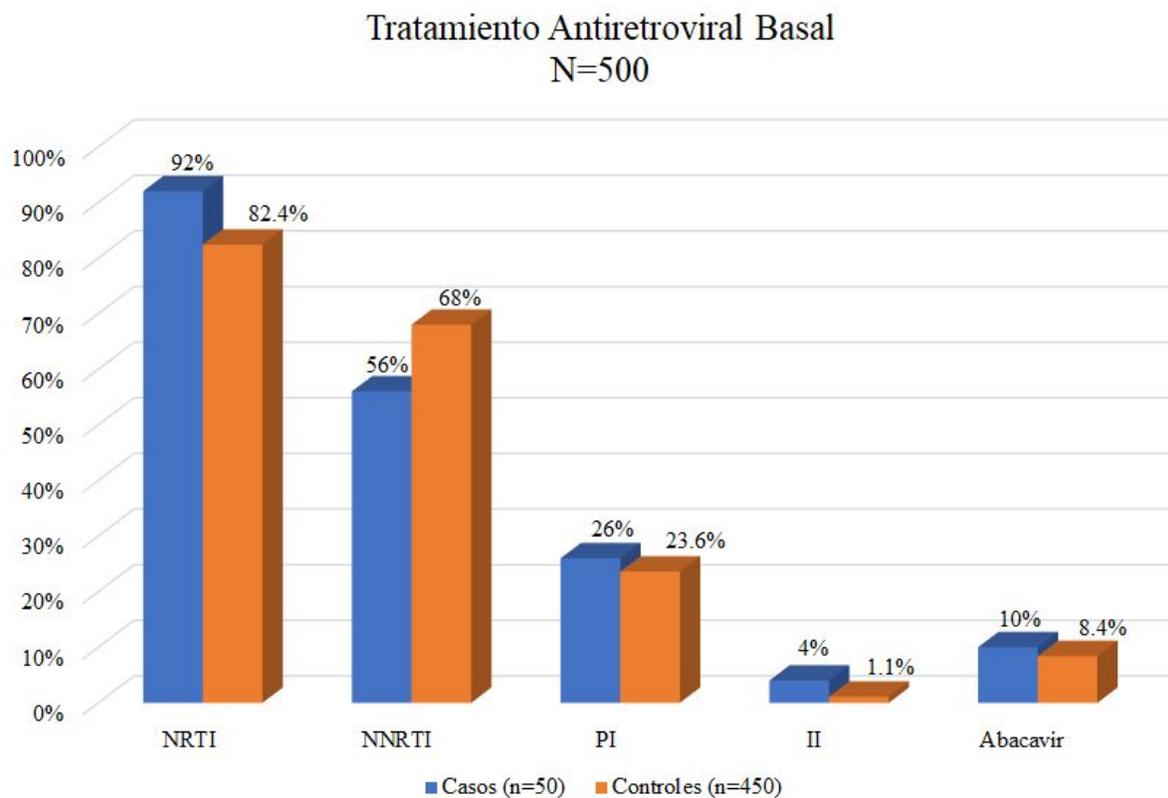


Figura 9: Frecuencia basal del uso de tratamientos antirretrovirales de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 6, Anexo 5, Pagina 109

Figura 10

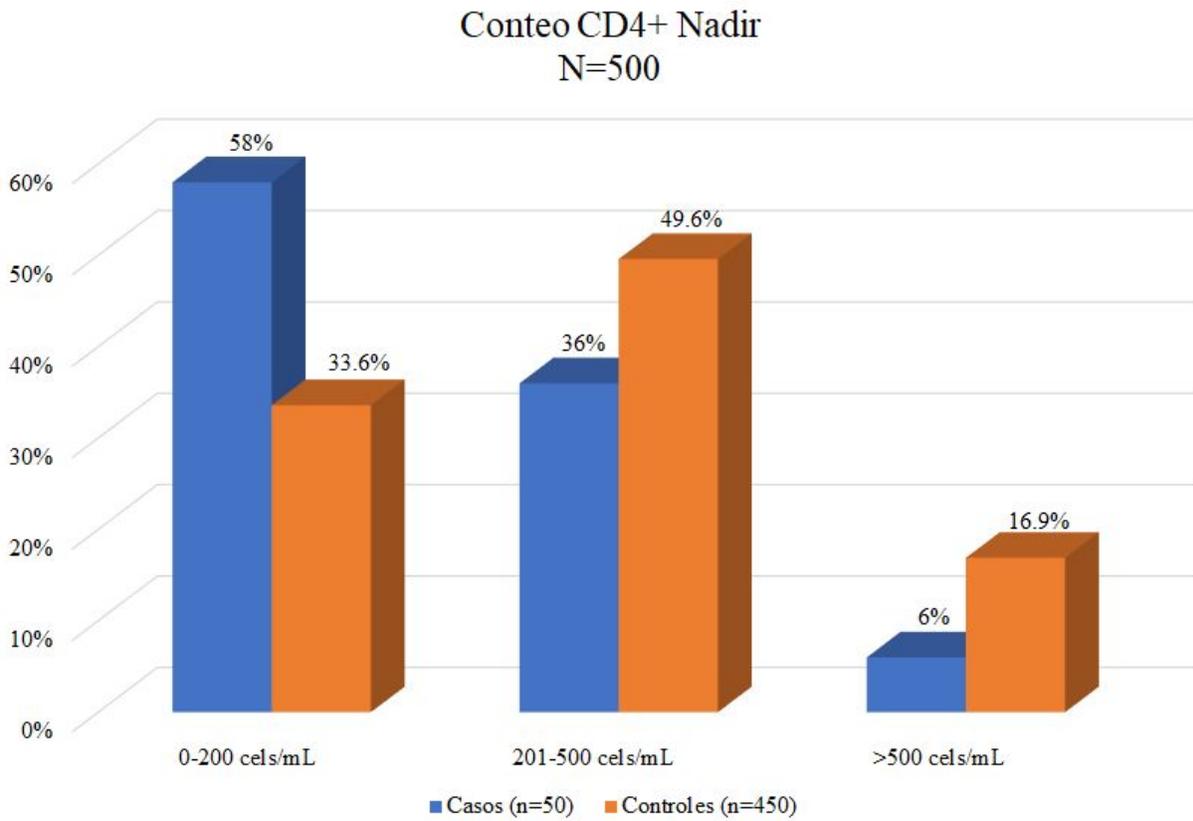


Figura 10: Rango de valores del conteo de linfocitos CD4+ (nadir) de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 7, Anexo 6, Pagina 110

Figura 11

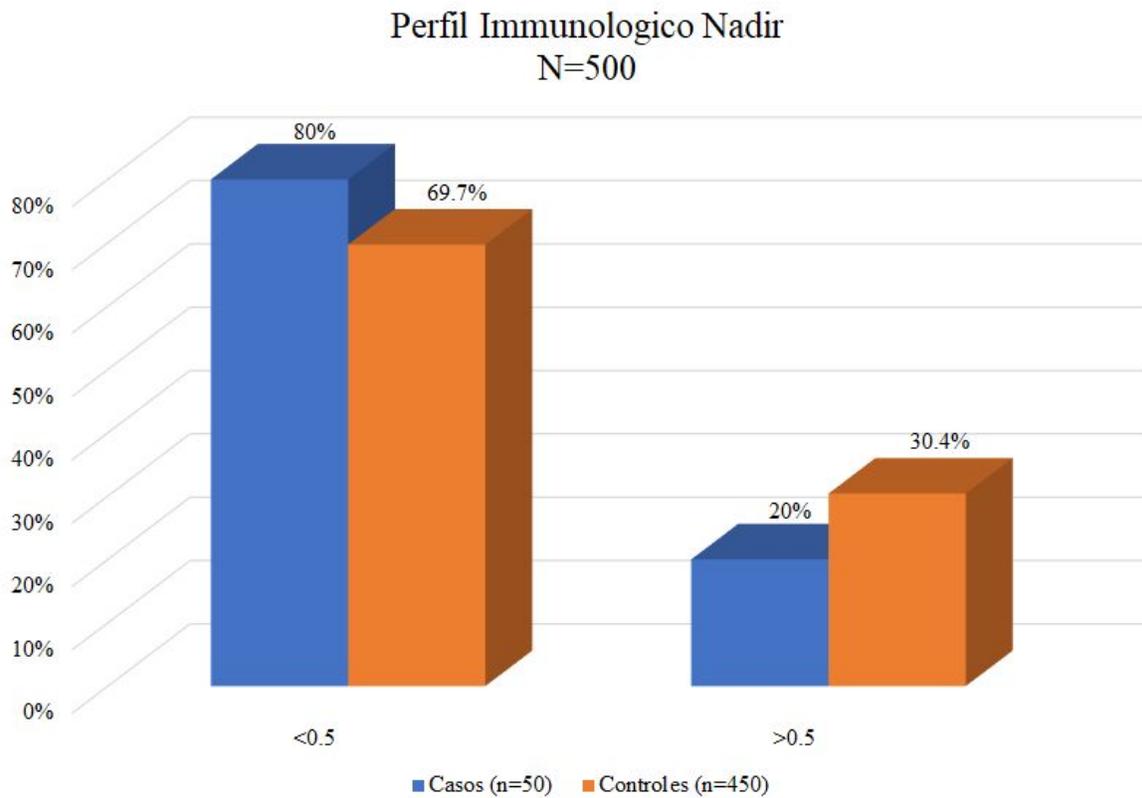


Figura 11: Frecuencia del perfil inmunológico (nadir) de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 7, Anexo 6, Pagina 110

Figura 12

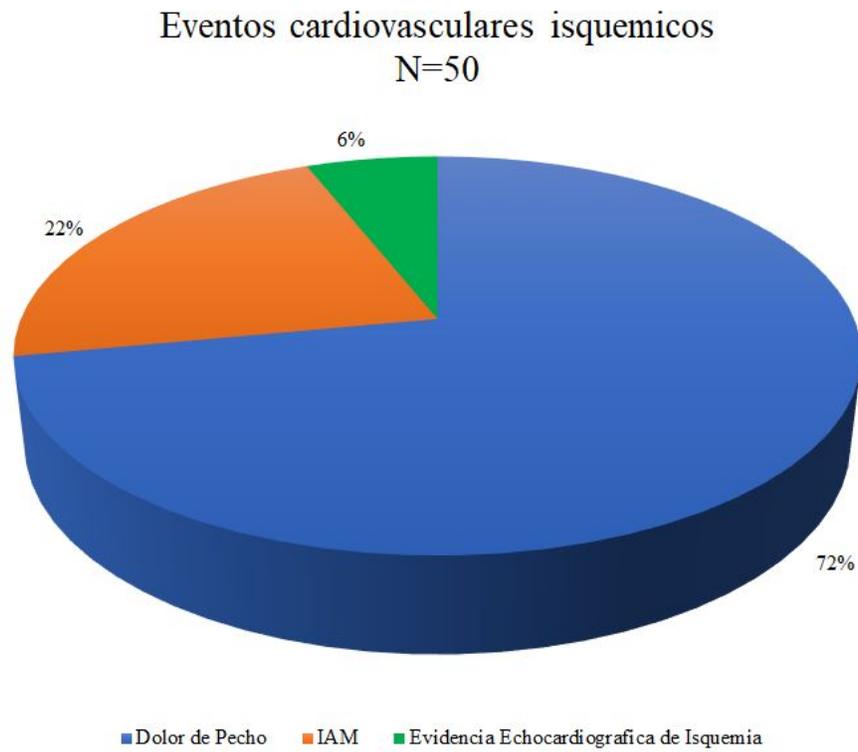


Figura 12: Frecuencia de los eventos cardiovasculares isquémicos de los pacientes infectados con VIH/SIDA en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 8, Anexo 7, Pagina 111

Figura 13

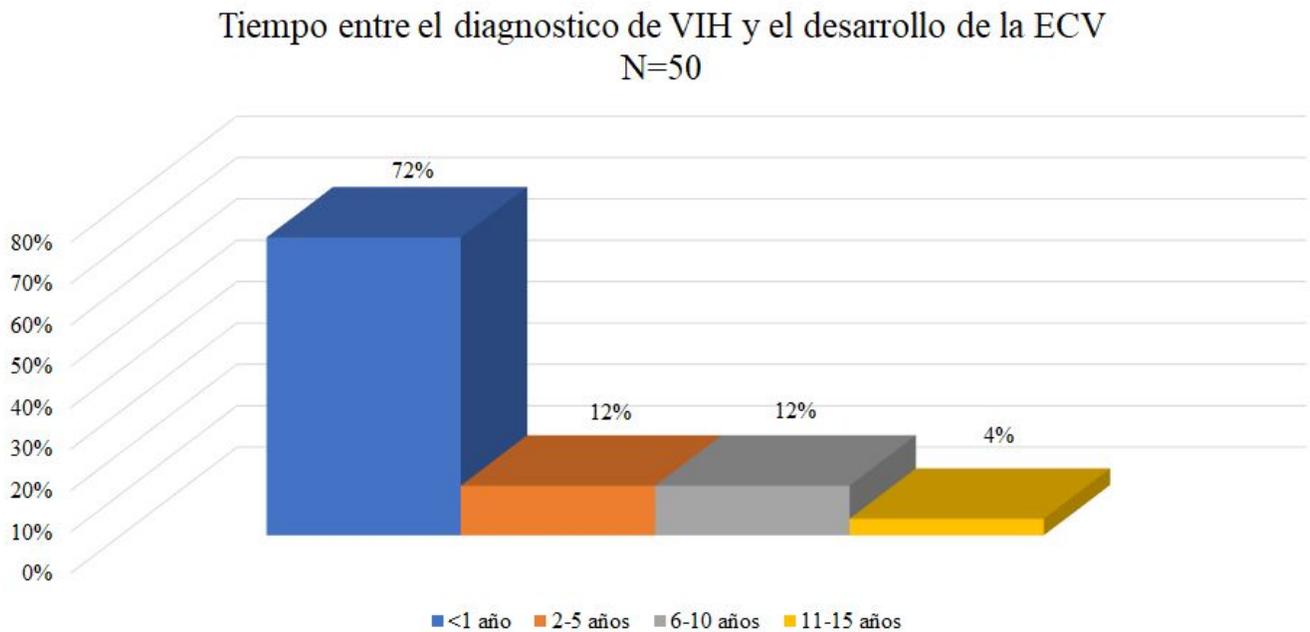


Figura 13: Rango de valores del tiempo entre el diagnóstico de VIH y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica en el Centro de Orientación e Investigación Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 9, Anexo 8, Pagina 112

Figura 14

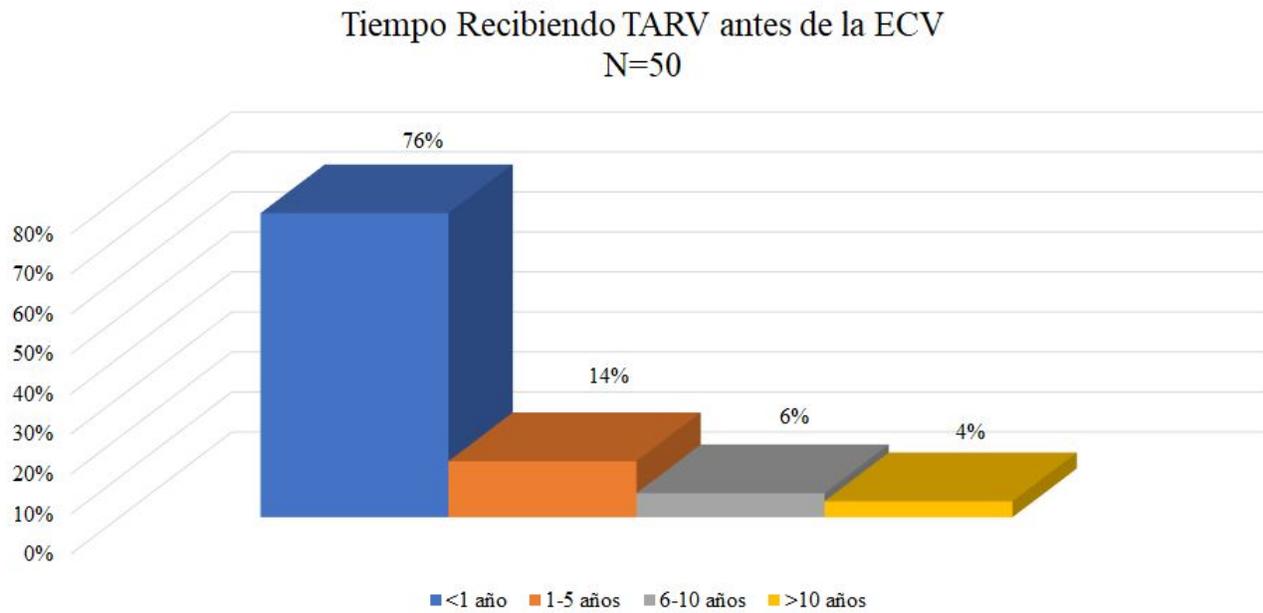


Figura 14: Rango de valores del tiempo recibiendo tratamiento antirretroviral antes del desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 10, Anexo 9, Pagina 113

Figura 15

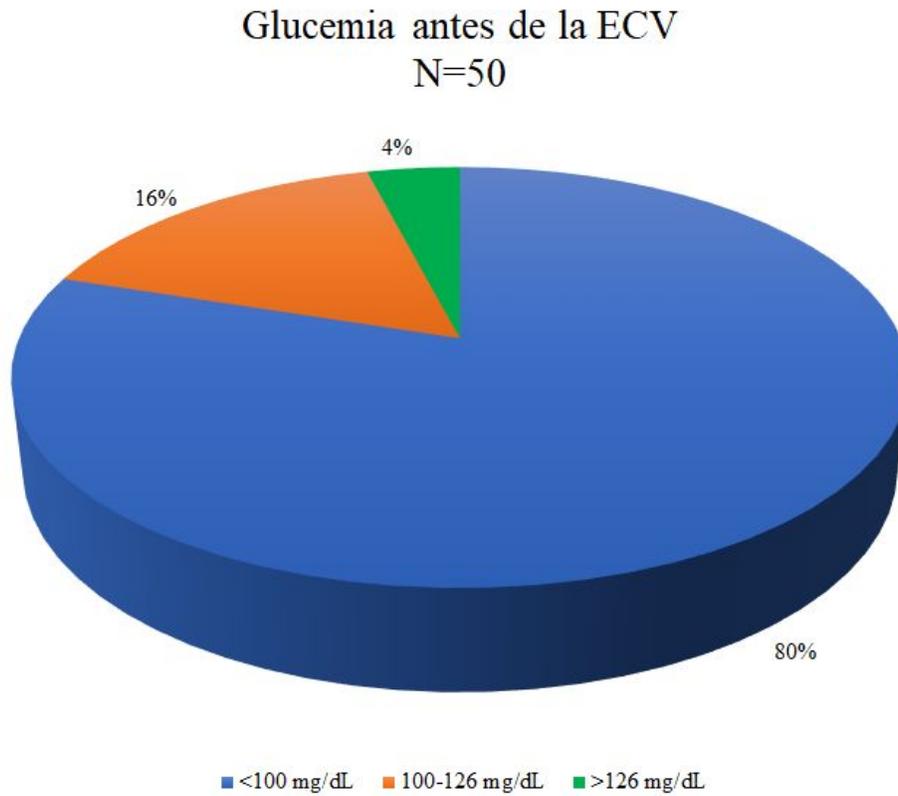


Figura 15: Rango de valores de la glucemia sanguínea antes del desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019

Fuente: Tabla 11, Anexo 10, Pagina 114

Figura 16

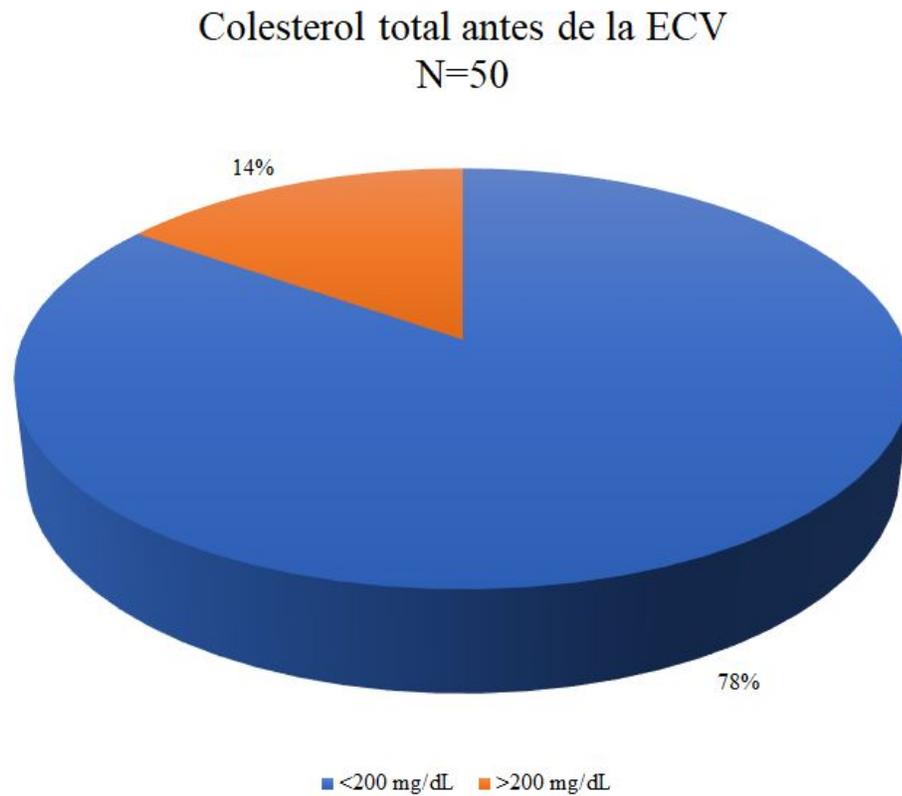


Figura 16: Frecuencia de los niveles de colesterol total antes del desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 12, Anexo 11, Pagina 115

Figura 17

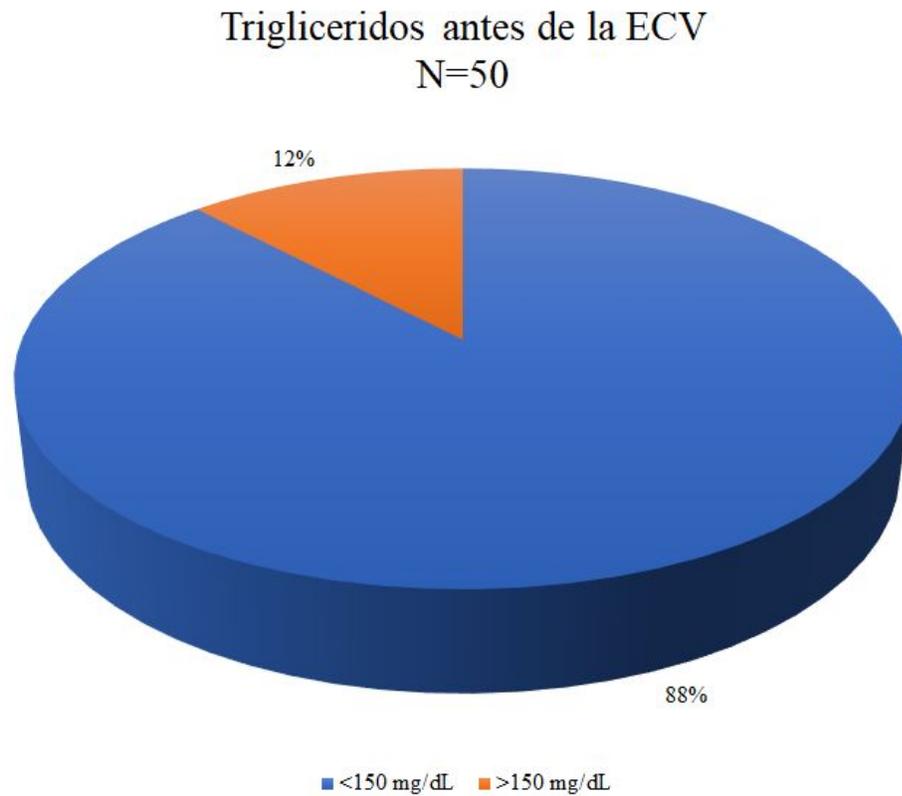


Figura 17: Frecuencia de los niveles de triglicéridos antes del desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica en el Centro de Orientación e Investigación Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 12, Anexo 11, Pagina 115

Figura 18

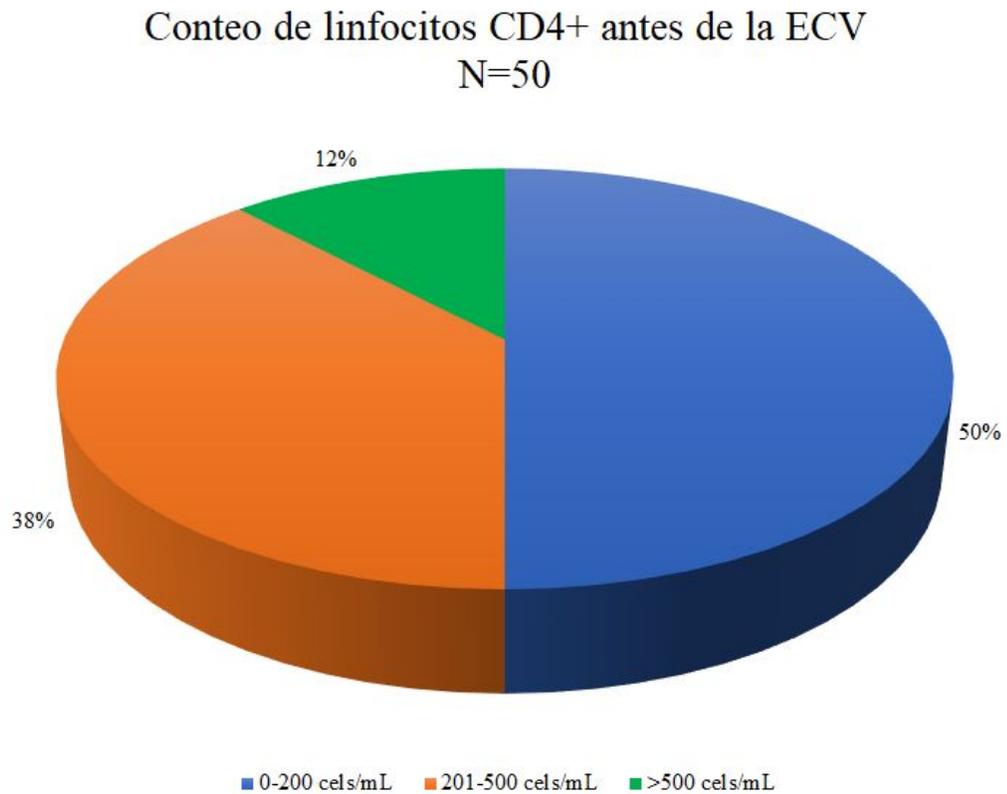


Figura 18: Rango de valores del conteo de linfocitos CD4+ antes del desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 13, Anexo 12, Pagina 116

Figura 19

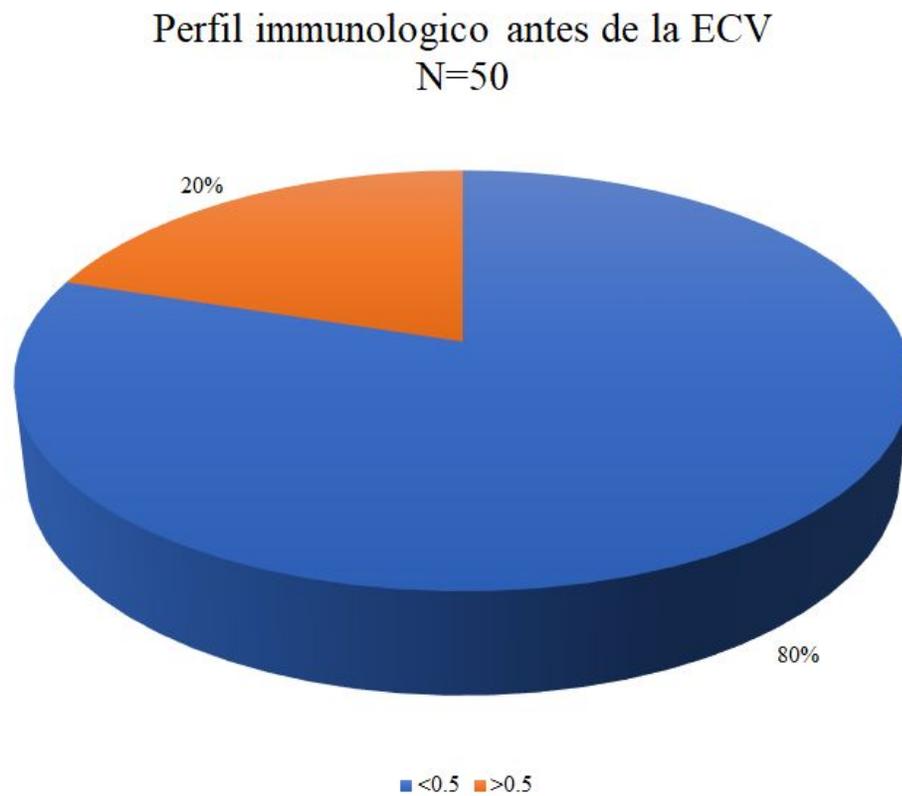


Figura 19: Frecuencia del perfil inmunológico antes del desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica en el Centro de Orientación e Investigación Integral en el periodo entre 2013-2019.

Fuente: Tabla 13, Anexo 12, Pagina 116

Capítulo 5: Discusión

5.1 Discusión de los resultados/Conclusiones

El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgos asociados con los cambios cardiometabólicos, su influencia sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular isquémica, y la influencia del TARV en la progresión de la misma. Investigamos diversos factores de riesgos asociados con la isquemia cardiovascular en pacientes viviendo con VIH/SIDA, usando estudios previamente realizados como guía para establecer nuestra base de recolección de datos.

En comparación a otros estudios, recolectamos información sobre los pacientes desde su diagnóstico con VIH o desde su inicio en el COIN. La recolección de datos incluyó: tensión arterial, glucosa sanguínea, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y datos virológicos en su primera evaluación (nivel basal), antes de la ECV, y en la actualidad. Esto nos permitió establecer un cronograma de eventos que nos mostró la progresión clínica del paciente. Similarmente, el estudio “Riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes VIH con/sin TARV en el Centro de Orientación e Investigación Integral (COIN) durante el 2013 en Santo Domingo, República Dominicana,” describió en sus conclusiones métodos para disminuir la frecuencia de ECV en pacientes con TARV, incluyendo pero no limitado a valoraciones desde el momento de diagnosticar VIH.(12)

De 2000 pacientes siendo tratados en el COIN, se observaron 500 (25%). De esos 500 pacientes, 50 (10%) presentaron manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular isquémica durante su vida con VIH como paciente del COIN. Estos 500 pacientes se dividieron en dos grupos, Grupo 1: 50 casos que desarrollaron ECV y Grupo 2: 450 (90%) controles que, al momento de la recolección de datos, no lo habían desarrollado. En el Grupo 1 observamos 22 (44%) masculinos, 25 (50%) femeninas y 3 (6%) transgénero. Similarmente en

el estudio “Efecto de los factores de riesgo cardiometabólicos en la mortalidad por todas las causas entre pacientes con VIH en terapia antirretroviral en Malawi,” la mayoría de los pacientes fueron mujeres.(21) En comparación, el Grupo 2, mostró 266 (59.1%) masculinos, 174 (38.7%) femeninas y 10 (2.2%) eran transgénero.

En la Tabla 1 describimos los porcentajes de factores de riesgos observados a partir de los datos recopilados. Con respecto a las edades, el Grupo 1 demostro: 5 (10%) pacientes entre las edades de 18-24, 5 (10%) de 25-34, 17 (34%) de 35-44, 11 (22%) de 45-54 y 12 (24%) pacientes con ≥ 55 años de edad. En comparación al estudio: “Evolución de la comprensión de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas en personas que viven con el VIH y el papel de los nuevos biomarcadores” donde la mayoría fueron distribuido por edad de forma bimodal, la incidencia de los eventos vasculares aumentó gradualmente en el estrato 25-34 años y en el estrato 75-84 años. (8) Sin embargo, el grupo 2 mostró que 54 (12%) pacientes representaban el grupo de edad de 18-24, 143 (31.8%) de 25-34, 118 (26.2%) de 35-44, 95 (21.1%) de 45-54, y 39 (8.7%) pacientes con ≥ 55 años de edad.

Seleccionamos otros factores de riesgos como hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol y drogas), y grupos de alto riesgos (trabajo sexual, uso de drogas intravenosas y hombres que tienen relaciones sexuales con hombres) para determinar su influencia hacia el desarrollo de las ECV. Los datos dieron como resultado lo siguiente: en pacientes del Grupo 1 con consumo de alcohol: 31 (62%), uso de drogas: 10 (20%), antecedentes de tabaquismo: 15 (30%), trabajadores sexual: 1 (2%), droga intravenosa uso: 0 (0%), hombres que tienen sexo con hombres: 5 (10%).

En el estudio “Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study” se evidenció una similitud en la frecuencia de tabaquismo 37% vs. 30% en el Grupo 1.(47) Mientras que los pacientes del Grupo 2 con consumo de alcohol fueron: 296 (65.8%), uso de drogas: 83 (18.4%), antecedentes de tabaquismo: 112 (24.9%), trabajadores sexual: 31 (6.9%), uso de drogas intravenosas: 7 (1.6%), hombres que tienen sexo con hombres: 110 (24.4%)

Luego, se documentaron los niveles basales de glucosa en sangre, colesterol total, triglicéridos, conteo de linfocitos CD4+, proporciones de CD4+/CD8+ y TARV. De los diferentes niveles basales de glucosa en sangre, se pudo observar que la mayoría de los pacientes con eventos cardiovasculares isquémicos presentaron niveles de <100mg/dL. Los pacientes cayeron dentro de los siguientes rangos: Grupo 1 con un rango de <100 mg/dL: 40 pacientes (80%), 100-126 mg/dL: 8 pacientes (16%), y > 126 mg/dL: 2 pacientes (4%). En el estudio, “Aumento de la incidencia de comorbilidades no infecciosas entre las poblaciones de ancianos que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana en Ecuador: un análisis retrospectivo multicéntrico,” se encontró diabetes o prediabetes en el 22.3% (n = 112),(17) similar a nuestro estudio con 20%. Los niveles elevados de glucemia sanguínea fueron similares a los del estudio “Efecto de los factores de riesgo cardiometabólicos en la mortalidad por todas las causas entre pacientes con VIH en terapia antirretroviral en Malawi,” donde de los 933 pacientes reclutados el 4% presentó con niveles glucémicos indicativos de diabetes.(21) El Grupo 2 mostró 356 (79.1%) pacientes con niveles basales de glucosa en sangre de <100 mg/dL, 52 (11.6%) pacientes con 100-126 mg/dL y 12 (2.7%) pacientes con niveles >126 mg/dL.

Los niveles basales de CT del Grupo 1 fueron: 39 (78%) pacientes <200 mg/dL y 7 (14%) pacientes >200 mg/dL. Similarmente en el estudio “Efecto de los factores de riesgo cardiometabólicos en la mortalidad por todas las causas entre pacientes con VIH en terapia antirretroviral en Malawi,” 15.8% de su población presentó con valores elevados de CT.(21) En el estudio: “Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH/SIDA tratados con TARGA en la región centro-sur del estado de Paraná - Brasil” sus resultados identificaron una frecuencia de hipercolesterolemia de 18.2%, lo cual se asemeja al 14% en nuestro estudio.(18) A diferencia de “Eventos definitorios y no definitorios del SIDA más frecuentes en los pacientes infectados con VIH en el centro de orientacion e investigacion integral en el periodo enero 2016-enero 2018” donde la tasa de hipercolesterolemia fue 20% para una frecuencia de 16 casos.(10) Mientras que los niveles basales de CT del Grupo 2 mostraron menos riesgo con niveles <200 mg/dL que representaron 413 (91.3%) pacientes, y >200 mg/dL que representaron 37 (8.2%) pacientes. Los niveles basales de triglicéridos oscilaron entre <150 mg/dL: 44 (88%) pacientes y >150 mg/dL: 6 (12%) pacientes en el Grupo 1; y el Grupo 2 a su vez osciló entre <150 mg/dL: 410 (91.1%) pacientes y >150 mg/dL: 40 (8.9%) pacientes.

Pudimos demostrar un vínculo entre los resultados de ciertos laboratorios adquiridos y otras patologías crónicas como la diabetes. De los 500 pacientes VIH +, se observó una mayor prevalencia del diagnóstico de prediabetes con una prevalencia inicial del 12% al 17.6% en los seguimientos después de >1 años recibiendo TARV. Hombres (RR: 1.5, p <0.05), glucosa basal >100 mg/dL (RR: 6, p <0.001), glucosa basal de 100-125mg/dL (RR 5, p <0.001) y una glucosa basal superior a 126 mg/dL (RR 3.9, p <0.001) aumentó el riesgo de reportar aumentos de la glucosa basal durante las visitas de seguimiento. En este estudio, se observó una mayor incidencia de dislipidemia con un aumento del 4.6% en la incidencia a lo largo del

tiempo. El aumento de niveles basales de triglicéridos se asoció con un desequilibrio en la relación CD4+/CD8+ (RR 1.6, p <0.05) durante los seguimientos.

En relación al conteo de linfocitos CD4+ basal, se pudo observar la mayor frecuencia en el intervalo comprendido de 0-200 cels/mL en los pacientes con enfermedades cardiovasculares isquémicas. Los recuentos basales de CD4+ del Grupo 1 fueron de 0-200 cels/mL: 25 (50%) pacientes, 201-500 cels/mL: 19 (38%) pacientes y >500 cels/mL: 6 (12%) pacientes. El Grupo 2 mostró 0-200 cels/mL: 146 (32.4%) pacientes, 201-500 cels/mL: 210 (46.7%) pacientes, y >500 cels/ml: 94 (20.9%) pacientes.

Con respecto a la proporción CD4+/CD8+ basal, un 80% de los pacientes presentaron con un perfil inmunológico <0.5. El Grupo 1 presentó <0.5: 40 (80%) pacientes y >0.5: 10 (20%) pacientes. En el estudio “Eventos definatorios y no definatorios del SIDA más frecuentes en los pacientes infectados con VIH en el Centro de Orientación e Investigación Integral en el periodo 2016-2018” se obtuvo resultados similares, donde 81.5% de los pacientes presentaron una proporción de linfocitos CD4+/CD8+ <1 mientras que 18.5% presentaron con una proporción >1.(10) De afirmación, en el estudio “Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4+/CD8+ ratio” se describió que la mayoría de los pacientes que demostraron un evento adverso relacionado a VIH tenían una proporción CD4+/CD8+ disminuida con una media de 0.46.(10) Mientras tanto, el Grupo 2 tenía 298 (66.2%) pacientes con <0.5 y 152 (33.8%) pacientes con >0.5.

En el Grupo 1 el conteo de linfocitos CD4+ nadir fueron de 0-200 cels/mL: 29 (58%) pacientes, 201-500 cels/mL: 18 (36%) pacientes, >500 cels/mL: 3 (6%) pacientes. En el caso del Grupo 2: 0-200 cels/mL: 151 (33.6 %) pacientes, 201-500 cels/mL: 223 (49.6%) pacientes, > 500 cels/mL: 76 (16.9%) pacientes. Y la

proporción de nadir CD4+/CD8+ <0.5 en el Grupo 1: 40 (80%) pacientes, Grupo 2: 313 (69.7%) pacientes; >0.5 en Grupo 1: 10 (20%) pacientes, Grupo 2: 137 (30.4%) pacientes.

Entre los datos significativos de la Tabla 2 hicimos una correlación cruzada para describir el impacto de los factores de riesgo con las complicaciones descrita utilizando fórmulas de OR. Entre ellos observamos los siguientes valores-p: sexo ($p < 0.05$, OR 0.5), historia médica pasada de HTN ($p = 0.001$, OR 3.4), historia médica pasada de diabetes ($p < 0.01$, OR 7.1).

En relación al perfil lipídico observamos: glucemia basal > 126 mg/dL ($p < 0.001$, OR 1.3), colesterol total basal > 200 mg/dL ($p = 0.01$, OR 1.8) y la correlación cruzada de pacientes recibiendo IP y triglicéridos aumentados > 150 mg/dL ($p < 0.05$, RR 1.7). Esto lo cual se asemeja a los resultados de “Dislipidemia, inflamación crónica y aterosclerosis subclínica en niños y adolescentes infectados con VIH: el estudio de salud PositHive” donde describen que los pacientes infectados con VIH recibiendo TARV con IP fueron asociados con un incremento en los triglicéridos ($p = 0.0024$).⁽¹⁶⁾ Igualmente, en el estudio “Elevada frecuencia de dislipidemia en pacientes infectados por VIH en un hospital público peruanos”, se describió una alta frecuencia de hipertrigliceridemia en el grupo que recibió inhibidores de proteasa (67.7% vs. 53.8%, $P = 0.006$).⁽²²⁾ En contraste, el estudio “Dislipidemia y perfiles de riesgo de enfermedad cardiovascular de pacientes que asisten a una clínica de tratamiento de VIH en Harare, Zimbabwe,” describió que en comparación a pacientes saludable sin VIH, los niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos no fueron significativamente afectados en paciente VIH + recibiendo TARV.⁽²⁰⁾

Con respecto a la virología de VIH observamos los siguientes factores como estadísticamente significativos: la proporción CD4+/CD8+ <0.5 ($p < 0.05$, OR 2.04), conteo de CD4+ basal < 200 cels/mL ($p = 0.01$, OR 2.08),

Nadir CD4+ <500 cels/mL ($p < 0.05$, OR 3.2), nadir CD4+ <200 cels/mL ($p < 0.001$, OR 2.7), interrupción de tratamiento ($p = 0.001$, OR 2.6) y evidencia ecocardiográfica de cardiomegalia ($p < 0.001$, OR 9.1). Similarmente se demostró en el estudio “La infección por VIH y el riesgo de infarto agudo de miocardio,” que el conteo de linfocitos CD4+ <200 cels/mL se asoció a un riesgo de IAM con HR 1.88 (1.46-2.40) 95% CI, $p = 0.04$.(14)

En relación a los resultados descritos anteriormente, se observó que el conteo basal de células CD4+ disminuido (<200 células/mL) se asoció con un riesgo 2 veces mayor de IAM ($p < 0.05$). El conteo de células CD4+ nadir disminuido se asoció con un riesgo 3 veces mayor de IAM ($p < 0,001$). La relación CD4+/CD8+ disminuido (<0.5) se calculó para el 80% ($n = 40$) del grupo de casos frente al 66% ($n = 298$) del grupo de control y se asoció con un riesgo 2 veces mayor para IAM ($p = 0,01$).

En la tabla 3 destacamos variables asociados a los casos de ECV, siendo adquiridos antes de la presencia de las manifestaciones. En cuanto los eventos de isquemia cardiovascular, el dolor de pecho de sospecha cardíaca obtuvo el índice más alto con una frecuencia de 36 de un total de 50 casos (72%). Se identificó 11 casos (22%) con evidencia ecocardiográfica de isquemia, y 3 casos (6%) con evidencia electrocardiográfica de infarto agudo del miocardio.

Se observó que 36 casos de isquemia cardiovascular se desarrollaron en menos de 1 año de ser diagnosticado con VIH/SIDA, lo cual representa un 72% de los casos afectados. Igualmente 6 casos (12%) se desarrollaron entre 2-5 años, 6 casos (12%) entre 6-10 años, 2 casos (4%) entre 11-15 años y 0 pacientes desarrollaron alguna manifestación de isquemia cardiovascular después de 15 años. En cuanto el tiempo total recibiendo TARV antes de la manifestación de isquemia cardiovascular, se evidencio que en 38 casos (76%) los

pacientes recibieron tratamiento por <1 año. 7 casos (14%) recibieron tratamiento entre 1-5 años, 3 casos (6%) entre 6-10 años y 2 casos (4%) recibieron tratamiento por más de 10 años. Similarmente en el estudio “Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study” se describió un riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad coronaria de >20% para los pacientes recibiendo TARV por <1 año (p=0.01). (47)

De último, se recopiló los medicamentos antirretrovirales que los pacientes estaban recibiendo antes del evento cardiovascular y se subdividieron en base a su familia farmacológica. 46 de los 50 casos (92%) estuvieron recibiendo NRTI, 28 de los 50 casos NNRTI (56%), 13 de los 50 casos PI (26%), 2 casos II(4%), y 5 casos con antecedente de consumo de abacavir durante su historia terapéutica (10%).

En base a los resultados descritos pudimos resaltar la asociación entre los factores de riesgos de personas viviendo con VIH/SIDA y el desarrollo de isquemia cardiovascular. Este estudio proporcionó evidencia de un incremento de factores de riesgos de manera progresiva desde la primera evaluación hasta la actualidad. Aunque no todos los pacientes desarrollaron una enfermedad cardiovascular isquémica, el aumento de factores como la dislipidemia, prediabetes, diabetes e hipertensión arterial pueden conducir a un incremento alarmante en su riesgo para desarrollar dichas patologías en el futuro. Como resultado es necesario implementar criterios terapéuticos en conjunto con monitoreo cardiovascular y endocrinológico en las personas viviendo con VIH/SIDA, para prevenir el desarrollo de ECVs y prolongar la vida de estos pacientes.

Capítulo 6: Recomendaciones

6.1 Recomendaciones

Luego de realizar esta investigación los investigadores recomiendan que:

- Se recomienda la implementación de normas preventivas que incrementen el monitoreo cardiovascular y endocrinológico en pacientes VIH +.
- Se recomienda un seguimiento continuo del panel cardiometabólico con el apoyo de un cardiólogo en todo paciente VIH + con CD4+ <500 células/mL.
- Se recomienda identificar a los pacientes VIH + con un perfil inmunológico <0.5, y desarrollar un protocolo que incorpore un seguimiento detallado de manera multidisciplinaria con enfoque en la prevención del desarrollo de ECV.
- Se recomienda guiar a los pacientes de alto riesgo para la disminución de factores de riesgos que predisponen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares isquémicas.
- Se recomienda la implementación de programas nutricionales en los centros de VIH para prevenir el desencadenamiento lipídico.
- Se recomienda énfasis en la adherencia terapéutica, informando a los pacientes sobre el riesgo incrementado del desarrollo de ECV.
- Se recomienda la formación de un formulario para los referimientos endocrinológicos y cardiovasculares, lo cual favorece la documentación adecuada de dichas evaluaciones.
- Se recomienda el establecimiento de criterios para priorizar a todo paciente VIH positivo con manifestaciones cardiovasculares, incluyendo pero no limitado a un referimiento cardiológico.
- Se recomienda el monitoreo lipídico continuo en todo paciente VIH positivo, ya que la dislipidemia puede desencadenar un ECV.
- Se recomienda que Trabajo Social identifique a los pacientes VIH + en alto riesgo de desarrollar una ECV, tomando en cuenta factores tradicionales y no tradicionales para establecer un seguimiento detallado.
- Se recomienda documentar de manera detallada la presencia de hábitos tóxicos y alimenticios que predisponen al pacientes a desarrollar un ECV.
- Se recomienda un seguimiento continuo de niveles glucémicos y el panel lipídico con el apoyo de un diabetólogo en todos pacientes VIH +.
- Se recomienda el monitoreo del panel lipídico en pacientes VIH + usando Abacavir

- Se recomienda documentar la historia familiar pasada de manera detallada para identificar a los pacientes VIH + de alto riesgo para el desarrollo de una enfermedad cardiovascular.
- Se recomienda calcular de manera anual el puntaje de riesgo cardiovascular en todo paciente VIH positivo para identificar a los pacientes de alto riesgo.

Bibliografía

1. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-Infected Adults: Novel Pathophysiologic Mechanisms. *Hypertension*. 2018 May 18;72(1):44–55.
2. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1100–12.
3. WHO | HIV/AIDS [Internet]. [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.who.int/gho/hiv/en/>
4. About HIV/AIDS | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2019 Aug 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
5. Freiberg MS, So-Armah K. HIV and cardiovascular disease: we need a mechanism, and we need a plan. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 24;4(3):e003411.
6. Raposeiras-Roubín S, Triant V. Ischemic Heart Disease in HIV: An In-depth Look at Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Dec;69(12):1204–13.
7. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 3;69(1):73–82.
8. Masiá M, Padilla S, García JA, García-Abellán J, Fernández M, Bernardino I, et al. Evolving understanding of cardiovascular, cerebrovascular and peripheral arterial disease in people living with HIV and role of novel biomarkers. A study of the Spanish CoRIS cohort, 2004-2015. *PLoS ONE*. 2019 Apr 26;14(4):e0215507.
9. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jan;23(2):214–23.
10. Vargas, Rios GAA Mylene Gisela. Eventos definitorios y no definitorios del SIDA más frecuente en los pacientes infectados con VIH en el Centro de Orientacion e Investigacion Integral en el periodo enero 2016 - enero 2018 [Master thesis]. Universidad Iberoamericana- UNIBE; 2018.
11. Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marlink R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(7):636–50.

12. Depena XE. Riesgo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes VIH con/sin TARV en el Centro de Orientación e Investigación Integral (COIN) durante el 2013 en Santo Domingo, República Dominicana [Master thesis]. 2015.
13. Hijmans JG, Stockelman KA, Garcia V, Levy MV, Brewster LM, Bammert TD, et al. Circulating Microparticles Are Elevated in Treated HIV -1 Infection and Are Deleterious to Endothelial Cell Function. *J Am Heart Assoc*. 2019 Feb 19;8(4):e011134.
14. Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614–22.
15. Hyde JR, Sears SC, Buendia JR, Odem SL, Vaaler ML, Mgbere OO. HIV Comorbidities: Pay Attention to Hypertension Amid Changing Guidelines - An Analysis of Texas Medical Monitoring Project Data. *Am J Hypertens*. 2019 May 9;
16. Augustemak de Lima LR, Petroski EL, Moreno YMF, Silva DAS, Trindade EB de MS, Carvalho AP de, et al. Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVe Health Study. *PLoS ONE*. 2018 Jan 10;13(1):e0190785.
17. Hernández I, Barzallo J, Beltrán S, Castillo A, Cevallos N, Hernández P, et al. Increased incidences of noninfectious comorbidities among aging populations living with human immunodeficiency virus in Ecuador: a multicenter retrospective analysis. *HIV AIDS (Auckl)*. 2019 Apr 1;11:55–9.
18. Muller EV, Gimeno SGA. Risk factors for cardiovascular disease in HIV/AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in the central-southern region of the state of Paraná - Brazil. *Cien Saude Colet*. 2019 May 30;24(5):1903–14.
19. Secemsky EA, Scherzer R, Nitta E, Wu AHB, Lange DC, Deeks SG, et al. Novel Biomarkers of Cardiac Stress, Cardiovascular Dysfunction, and Outcomes in HIV-Infected Individuals. *JACC Heart Fail*. 2015 Aug;3(8):591–9.
20. Zhou DT, Kodogo V, Chokuona KFV, Gomo E, Oektedalen O, Stray-Pedersen B. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk profiles of patients attending an HIV treatment clinic in Harare, Zimbabwe. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015 May 13;7:145–55.
21. Amberbir A, Banda V, Singano V, Matengeni A, Pfaff C, Ismail Z, et al. Effect of cardio-metabolic risk factors on all-cause mortality among HIV patients on antiretroviral therapy in Malawi: A

- prospective cohort study. PLoS ONE. 2019 Jan 17;14(1):e0210629.
22. Rondan PL, Flores-Flores O, Doria NA, Valencia-Mesias G, Chávez-Pérez V, Soria J. [High frequency of dyslipidemia in VIH-infected patients in a Peruvian public hospital]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Jun;34(2):239–44.
 23. Institute of Medicine (US) Committee on Social Security Cardiovascular Disability Criteria. *Ischemic Heart Disease - Cardiovascular Disability - NCBI Bookshelf*. 2010;
 24. AHA 2019 Heart Disease and Stroke Statistics - American College of Cardiology [Internet]. [cited 2019 Aug 10]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/02/15/14/39/aha-2019-heart-disease-and-stroke-statistics>
 25. Singh A, Museedi AS, Grossman SA. *Acute Coronary Syndrome*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
 26. Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013 Sep;10(3):199–206.
 27. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*. 2009 Oct;84(10):917–38.
 28. Anand AR, Rachel G, Parthasarathy D. HIV proteins and endothelial dysfunction: implications in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Dec 19;5:185.
 29. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2006 May 1;42(9):1325–32.
 30. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Dec;26(6):673–85.
 31. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood.’ Human immunodeficiency virus (HIV). *Transfus Med Hemother*. 2016 May 9;43(3):203–22.
 32. Green DR, Llamby F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 Dec 1;7(12).
 33. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2017 Feb 17;120(4):713–35.
 34. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the

- development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014 Jun;22(3):147–51.
35. Yang B, Akhter S, Chaudhuri A, Kanmogne GD. HIV-1 gp120 induces cytokine expression, leukocyte adhesion, and transmigration across the blood-brain barrier: modulatory effects of STAT1 signaling. *Microvasc Res.* 2009 Mar;77(2):212–9.
 36. Yang M, Fu Z, Zhang Q, Xin Y, Chen Y, Tian Y. Association between the polymorphisms in intercellular adhesion molecule-1 and the risk of coronary atherosclerosis: a case-controlled study. *PLoS ONE.* 2014 Oct 13;9(10):e109658.
 37. Ringvold HC, Khalil RA. Protein kinase C as regulator of vascular smooth muscle function and potential target in vascular disorders. *Adv Pharmacol.* 2017;78:203–301.
 38. Kanmogne GD, Schall K, Leibhart J, Knipe B, Gendelman HE, Persidsky Y. HIV-1 gp120 compromises blood-brain barrier integrity and enhances monocyte migration across blood-brain barrier: implication for viral neuropathogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 Jan;27(1):123–34.
 39. Eldrup N, Grønholdt M-LM, Sillesen H, Nordestgaard BG. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation.* 2006 Oct 24;114(17):1847–54.
 40. Ruddy JM, Ikonomidis JS, Jones JA. Multidimensional contribution of matrix metalloproteinases to atherosclerotic plaque vulnerability: multiple mechanisms of inhibition to promote stability. *J Vasc Res.* 2016 Jun 22;53(1–2):1–16.
 41. Hunegnaw R, Vassilyeva M, Dubrovsky L, Pushkarsky T, Sviridov D, Anashkina AA, et al. Interaction Between HIV-1 Nef and Calnexin: From Modeling to Small Molecule Inhibitors Reversing HIV-Induced Lipid Accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Jul 28;36(9):1758–71.
 42. Cui HL, Ditiatkovski M, Kesani R, Bobryshev YV, Liu Y, Geyer M, et al. HIV protein Nef causes dyslipidemia and formation of foam cells in mouse models of atherosclerosis. *FASEB J.* 2014 Jul;28(7):2828–39.
 43. Wang T, Yi R, Green LA, Chelvanambi S, Seimetz M, Clauss M. Increased cardiovascular disease risk in the HIV-positive population on ART: potential role of HIV-Nef and Tat. *Cardiovasc Pathol.* 2015 Oct;24(5):279–82.

44. Barnes RP, Lacson JCA, Bahrami H. HIV infection and risk of cardiovascular diseases beyond coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 May;19(5):20.
45. Ballocca F, D'Ascenzo F, Gili S, Grosso Marra W, Gaita F. Cardiovascular disease in patients with HIV. *Trends Cardiovasc Med.* 2017 Jun 12;27(8):558–63.
46. Frades I, Readhead B, Amadori L, Koplev S, Talukdar HA, Crane HM, et al. Systems pharmacology identifies an arterial wall regulatory gene network mediating coronary artery disease side effects of antiretroviral therapy. *Circ Genom Precis Med.* 2019 Jun;12(6):e002390.
47. Aboud M, Elgalib A, Pomeroy L, Panayiotakopoulos G, Skopelitis E, Kulasegaram R, et al. Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study. *Int J Clin Pract.* 2010 Aug;64(9):1252–9.
48. Hyle EP, Mayosi BM, Middelkoop K, Mosepele M, Martey EB, Walensky RP, et al. The association between HIV and atherosclerotic cardiovascular disease in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMC Public Health.* 2017 Dec 15;17(1):954.
49. Triant VA, Grinspoon SK. Epidemiology of ischemic heart disease in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017 Nov;12(6):540–7.
50. Lacson JCA, Barnes RP, Bahrami H. Coronary Artery Disease in HIV-Infected Patients: Downside of Living Longer. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Apr;19(4):18.
51. Prevalence of coronary heart disease by age and sex.
52. Kent ST, Schwartz JE, Shimbo D, Overton ET, Burkholder GA, Oparil S, et al. Race and sex differences in ambulatory blood pressure measures among HIV+ adults. *J Am Soc Hypertens.* 2017 Jul;11(7):420-427.e3.
53. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS.* 2010 May 15;24(8):1228–30.
54. Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 201.
55. Burkholder GA, Tamhane AR, Safford MM, Muntner PM, Willig AL, Willig JH, et al. Racial disparities in the prevalence and control of hypertension among a cohort of HIV-infected patients in the southeastern United States. *PLoS ONE.* 2018 Mar 29;13(3):e0194940.

56. Oramasionwu CU, Morse GD, Lawson KA, Brown CM, Koeller JM, Frei CR. Hospitalizations for cardiovascular disease in African Americans and whites with HIV/AIDS. *Popul Health Manag.* 2013 Jun;16(3):201–7.
57. Frazier EL, Sutton MY, Brooks JT, Shouse RL, Weiser J. Trends in cigarette smoking among adults with HIV compared with the general adult population, United States - 2009-2014. *Prev Med.* 2018 Mar 14;111:231–4.
58. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med.* 2015 Mar 3;162(5):335–44.
59. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. *Clin Infect Dis.* 2015 May 1;60(9):1415–23.
60. Ucciferri C, Falasca K, Vecchiet J. Hypertension in HIV: management and treatment. *AIDS Rev.* 2017 Dec;19(4):198–211.
61. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2017 Aug;11(8):530–40.
62. Rogalska-Płońska M, Rogalski P, Leszczyszyn-Pynka M, Stempkowska J, Kocbach P, Kowalczyk-Kot A, et al. Hypertension, dyslipidaemia, and cardiovascular risk in HIV-infected adults in Poland. *Kardiol Pol.* 2017 Jul 17;75(12):1324–31.
63. Bedimo R, Abodunde O. Metabolic and Cardiovascular Complications in HIV/HCV-Co-infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(6):328–39.
64. Boulougoura A, Sereti I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 Mar;11(2):191–200.
65. Fernández-Montero JV, Barreiro P, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. *J Viral Hepat.* 2016 Jan;23(1):47–52.
66. Osegbe ID, Soriyan OO, Ogbenna AA, Okpara HC, Azinge EC. Risk factors and assessment for cardiovascular disease among HIV-positive patients attending a Nigerian tertiary hospital. *Pan Afr*

Med J. 2016 Apr 20;23:206.

67. Cahn P, Leite O, Rosales A, Cabello R, Alvarez CA, Seas C, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Braz J Infect Dis.* 2010 Apr;14(2):158–66.
68. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The cardiovascular effects of cocaine. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 4;70(1):101–13.
69. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 15;59(12):1787–97.
70. Boccara F, Mary-Krause M, Teiger E, Lang S, Lim P, Wahbi K, et al. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(1):41–50.
71. Cocaine Abuse and HIV Are Linked With Coronary Calcification | NIDA Archives [Internet]. [cited 2019 Aug 5]. Available from: <https://archives.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2006/04/cocaine-abuse-hiv-are-linked-coronary-calcification>
72. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jun 27;69(25):3084–98.
73. Longenecker CT, Triant VA. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts: does it reduce the risk of cardiovascular disease? *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 Jan;9(1):54–62.
74. Triant VA. HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics. *J Infect Dis.* 2012 Jun;205 Suppl 3:S355-61.
75. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, et al. Association of human immunodeficiency virus infection and risk of peripheral artery disease. *Circulation.* 2018 Jul 17;138(3):255–65.
76. Dau B, Holodniy M. The relationship between HIV infection and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev.* 2008 Aug;4(3):203–18.

77. ¿Quienes somos? – COIN [Internet]. [cited 2019 Aug 19]. Available from: <https://coin.org.do/quienes-somos/>

Capítulo: Anexos

Anexo: 1*Tabla 2: Demográfica*

	Casos n=50 (10%)		Controles n=450 (90%)	
	n	%	n	%
Genero				
Masculino	22	44	266	59.1
Femenino	25	50	174	38.7
Transgenero	3	6	10	2.2
Grupo de edades				
18-24 años	5	10	54	12
25-34 años	5	10	143	31.8
35-44 años	17	34	118	26.2
45-54 años	11	22	95	21.1
>55 años	12	24	39	8.7

Anexo 2:*Tabla 3: Factores de Riesgos*

	Casos n=50 (10%)		Controles n=450 (90%)	
	n	%	n	%
Factores de Riesgos				
Consumo de Alcohol	31	62	296	65.8
Consumo de Drogas	10	20	83	18.4
Historia de Tabaquismo	15	30	112	24.9
Trabajador Sexual	1	2	31	6.9
UDI	0	0	7	1.6
HSH	5	10	110	24.4

Anexo 3:*Tabla 4: Glucemia Sanguínea Basal*

	Casos n=50 (10%)		Controles n=450 (90%)	
	n	%	n	%
Glucemia Basal				
<100 mg/dL	40	80	356	79.1
100-126 mg/dL	8	16	52	11.6
>126 mg/dL	2	4	12	2.7

Anexo 4:*Tabla 5: Perfil Lipídico Basal*

	Casos n=50 (10%)		Controles n=450 (90%)	
	n	%	n	%
Perfil Lipídico				
Colesterol Total				
<200 mg/dL	39	78	413	91.3
>200 mg/dL	7	14	37	8.2
Triglicéridos				
<150 mg/dL	44	88	410	91.1
>150 mg/dL	6	12	40	8.9

Anexo 5:*Table 6: Virologia Basal*

	Casos n=50 (10%)		Controles n=450 (90%)	
	n	%	n	%
Virologia Basal				
Conteo CD4+				
0-200 células/mL	25	50	146	32.4
201-500 células/mL	19	38	210	46.7
>500 células/mL	6	12	94	20.9
Proporción CD4+/CD8+				
<0.5	40	80	298	66.2
>0.5	10	20	152	33.8
Tratamiento ARV				
NRTI	46	92	371	82.4
NNRTI	28	56	306	68
PI	13	26	106	23.6
II	2	4	5	1.1
*Abacavir	5	10	38	8.4

Anexo 6:*Tabla 7: Virologia Nadir*

	Casos n=50 (10%)		Controles n=450 (90%)	
	n	%	n	%
Virologia Nadir				
Conteo CD4+				
0-200 células/mL	29	58	151	33.6
201-500 células/mL	18	36	223	49.6
>500 células/mL	3	6	76	16.9
Proporción CD4+/CD8+				
<0.5	40	80	313	69.7
>0.5	10	20	137	30.4
Tratamiento ARV				
NRTI	46	92	421	93.6
NNRTI	30	60	293	65.1
PI	13	26	113	25.1
II	1	2	11	2.4
*Abacavir	7	14	39	8.7

Anexo: 7

Tabla 8: Eventos Cardiovasculares Isquemicos

	Casos n=50 (100%)	
	n	%
Evento Cardiovascular		
Dolor de Pecho Cardíaco	36	72
Evidencia Ecocardiografica de isquemia	11	22
Infarto Agudo del Miocardio	3	6

Anexo 8:

Tabla 9: Tiempo entre el diagnóstico de VIH y el desarrollo de la ECV

	Casos n=50 (100%)	
	n	%
Intervalo de Tiempo		
<1 año	36	72
2-5 años	6	12
6-10 años	6	12
11-15 años	2	4

Anexo 9:*Tabla 10: Tiempo recibiendo TARV antes del desarrollo de la ECV*

	Casos n=50 (100%)	
	n	%
Intervalo de Tiempo		
<1 año	38	76
1-5 años	7	14
6-10 años	3	6
>10 años	2	4

Anexo 10:

Tabla 11: Glucemia Sanguínea Antes del ECV

	Casos n=50 (100%)	
	n	%
Glucemia Sanguinea		
<100 mg/dL	40	80
100-126 mg/dL	8	16
>126 mg/dL	2	4

Anexo:11*Tabla 12: Panel Lipidico antes del ECV*

	Cases n=50 (100%)	
	n	%
Perfil Lipidico		
Colesterol Total		
<200 mg/dL	39	78
>200 mg/dL	7	14
Trigliceridos		
<150 mg/dL	44	88
>150 mg/dL	6	12

Anexo 12:*Tabla 13: Virologia antes del ECV*

	Casos n=50 (100%)	
	n	%
Virologia		
Conteo CD4+		
0-200 cels/mL	25	50
201-500 cels/mL	19	38
>500 cels/mL	6	12
Proporción CD4+/CD8+		
<0.5	40	80
>0.5	10	20
Tratamiento ARV		
NRTI	46	92
NNRTI	28	56
PI	13	26
II	2	4
*Abacavir	5	10