



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO  
CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS DE LA SALUD  
CAMPO DISCIPLINARIO: EPIDEMIOLOGÍA

TÍTULO DEL TRABAJO:

**Riesgo Cardiovascular en pacientes mexicanos que viven con VIH – SIDA un problema  
de salud pública emergente**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**  
**DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD EN EPIDEMIOLOGÍA**

PRESENTA:

**PABLO FRANCISCO OLIVA SÁNCHEZ**

**TUTOR**

LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR**

JUAN CALVA MERCADO – INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
MAURICIO HERNÁNDEZ ÁVILA -INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL

Ciudad Universitaria, CD.MX., OCTUBRE DEL 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

**Dr. Luis Enrique Soto Ramírez**  
Tutor principal



---

**Dr. Pablo Francisco Oliva Sánchez**  
Candidato a Doctor

## **Título de la Investigación: Riesgo Cardiovascular en pacientes mexicanos con VIH: un problema de salud pública emergente**

### **Estudiante:**

Pablo Francisco Oliva Sánchez.

### **Tutores:**

1. Dr. Luis Soto Ramirez: Depto. de infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México.
2. Dr. Juan Calva Depto. de infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México
3. Dr. Mauricio Hernandez Ávila, Instituto Nacional de Salud Pública Director General, México.
4. Dra. Cheryl Winckler, Cancer Center Research, National Cancer Institute - NIH, Estados Unidos.

### **Colaboradores académicos:**

Dra. Margarita Rosas Dosseti, Hospital General de Cuautitlán - ISEM  
Biol. Roberto Rodríguez Díaz, Lab. Virología Molecular INNCMSZ

## Abstract

**Background.** Higher levels of inflammatory and coagulation markers have been associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) in people with HIV. Our goal is to determine the association of cardiovascular risk score (cvr-scores) and biomarkers of inflammation in HIV-positive patients.

**Methods.** We collected data from 200 patients (ranging from 30 to 79 years old) who attend an HIV Healthcare Clinic in the State of Mexico, from January of 2015 to January of 2018 following our own cross-sectional survey design. Using clinical data we calculated the four cvr-scores: 10-year Framingham score of cardiovascular disease FRAMCVD and the score of hard coronary disease FRAMHCD; 10-year ASCVD and 5-year DAD risk scores. Four biomarkers were assessed (IL-16, HS-PCR, D-dimer, VCAM-1) using standardized protocols of enzyme-linked immunosorbent assay for protein detection. Finally, we used linear and polynomial regression models for testing the association between the biomarkers and the cvr-scores.

**Results.** Our sample consists of 78% male and 22% female patients. The most prevalent transmission mechanism of HIV is men who have sex with men (MSM) = 44.5%. The average age is 42.43( $\pm$ 8.63) years. 79.50% of the patients are in undetectable status according to the last viral load reported. 46% report that they currently smoke. Using linear regression, a risk association was found between the 4 cvr-scores and HS-PCR, VCAM-1 and DIMER-D (this association was found only significant in the highest quartile). IL-16 showed a protective association with the same scores (Table 1). The relationship between the other biomarkers and crv-scores could not be explained as linear model. It was found that the relationship between Dimer-D and FRAMCVD (Figure 1) is better explained using an adjusted polynomial regression ( $R^2=0.45$ ) vs. the adjusted linear model ( $R^2=0.27$ ).

**Conclusions:** 4 cardiovascular risk scores were associated with the biomarkers. IL-16 showed a protective effect. Association between Dimer-D, HS-PCR and VCAM-1 and the cvr-scores should be analyzed in a polynomial equation for an optimal statistical analysis

## AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a mi **Madre Silvia Sánchez Vélez y a mi Padre Pablo Francisco Oliva Palacios** (Q.D.E.P), por sus consejos y apoyo inconmensurable para esta última etapa de mi formación académica. Gracias Padres por todo y lo que soy es gracias a su ejemplo y amor

Agradezco al **Dr. Luis Enrique Soto Ramírez y al Dr. Juan José Calva** por su apoyo completo, sus consejos académicos para el desarrollo de este trabajo. He aprendido mucho de ustedes les agradezco sus consejos y entendimiento.

Agradezco a **la Dra. Margarita Rosas Dosseti** por enseñarme la sensibilidad hacia los pacientes con VIH/SIDA y sobre todo por enseñarme la paciencia que se necesita en la vida.

Agradezco a todo el equipo del **Servicio de Atención Integral VIH/SIDA, Hospital General de Cuautitlán** por su apoyo para la realización de este trabajo de investigación: su apoyo fue imprescindible.

Agradezco al **Biol. Roberto Rodríguez y a todo el Equipo del Laboratorio de Virología Molecular y del Laboratorio de Serología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”** por su entrenamiento técnico y su paciencia al enseñarme todas las técnicas para realizar las mediciones de los biomarcadores y el procesamiento de las muestras de mi estudio.

A la **Dra. Cheryl Winkler (NIH/NCI)** por su apoyo y por creer en mí. De verdad usted es una persona muy importante para este proceso de mi Doctorado, usted es una gran influencia en mi trabajo profesional.

A todos los **pacientes con VIH/SIDA** que participaron en este estudio de manera voluntaria, les aseguro que los resultados de este trabajo serán para el mejoramiento y beneficio de ustedes, incluyendo a todos los pacientes que necesiten un abordaje clínico y de salud completo con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

**Las cosas difíciles requieren un largo tiempo, las cosas imposibles un poco más  
(André A. Jackson)**

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	7
2.	EPIDEMIOLOGÍA DE VIH .....	8
3.	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y VIH .....	9
4.	FISIOPATOLOGÍA DEL COMPROMISO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES VIH – SIDA .....	12
5.	TIPOS DE COMPROMISO CARDIACO EN PACIENTES CON VIH – SIDA .....	14
6.	ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES VIH – SIDA .....	17
7.	ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES VIH - SIDA Y EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA .....	19
8.	MEDICIONES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES VIH: EL ESTADO ACTUAL .....	28
9.	JUSTIFICACIÓN .....	32
10.	HIPÓTESIS .....	33
11.	OBJETIVO GENERAL .....	33
12.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
13.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	34
14.	APORTACIONES DE NUESTRO ESTUDIO A LA SALUD PÚBLICA Y LA MEDICINA CLÍNICA .....	46
15.	RESULTADOS .....	47
16.	DISCUSIÓN:.....	61
17.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	66
18.	CONCLUSIONES.....	67
19.	BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES DE INFORMACIÓN.....	77
20.	ANEXOS.....	85

## INTRODUCCIÓN

Se estima que en todo el mundo viven aproximadamente 38 millones de personas que están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta pandemia se ha propagado a todos los continentes y países representando la infección más importante en la historia de la humanidad. El 90% de los afectados se distribuye en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>.

Si bien las cifras de aparición de nuevos casos son estables, o incluso han disminuido en varios países por las medidas de prevención y la educación, la población con VIH es cada vez mayor debido al aumento de la supervivencia. La aparición *de terapia antirretroviral de gran actividad* (TARGA) ha logrado una dramática reducción en la morbilidad de estos pacientes. Este cambio epidemiológico modifica el espectro de patologías que afectan esta población, con aparición de enfermedades crónicas que antes no se manifestaban por el pronóstico fatal a corto plazo<sup>2</sup>.

En los pacientes infectados por el VIH el compromiso cardiovascular está mediado por los factores de riesgo tradicionales sumados a los efectos del virus y a la terapia antirretroviral<sup>3</sup>. Para evaluar la interrelación entre VIH y patología cardiovascular debemos analizar: los efectos del virus sobre el aparato cardiovascular, la toxicidad de la terapia antirretroviral y la respuesta del huésped. En la actualidad un número mayor de personas que viven crónicamente con VIH también padecen: enfermedad coronaria, enfermedad renal terminal, enfermedad vascular cerebral y/o enfermedad vascular periférica. Las tasas de estas enfermedades son más altas en las personas con VIH que en la población en general. La patogénesis de las enfermedades cardiovasculares en presencia del VIH está poco entendida, esto podría deberse a: alta prevalencia de fumadores, mecanismos pro inflamatorios y procoagulantes en el contexto de una inmunosupresión, efectos adversos virales en el endotelio y otras células, además de otros efectos metabólicos. También han sido implicados efectos como dislipidemias y resistencia a la insulina posterior a la exposición a ciertos tratamientos antirretrovirales. El riesgo

cardiovascular (RCV) tiene además un amplio componente hereditario, que aunado a lo previamente descrito, juega un papel importante en la presencia de eventos cardiovasculares en pacientes con VIH.

## **EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR VIH**

### **En el mundo**

La ONUSIDA estimó a finales del 2019 que aproximadamente 38 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo, un 21% más que en 2010. Esto es debido al aumento de la sobrevivencia por el acceso a terapia antirretroviral avanzada, más que al aumento de nuevas infecciones. Las mujeres representaron el 48% del total de nuevas infecciones de VIH en 2019. La región de África Oriental y Meridional ha sido la más afectada, una región que representa solo el 12% de la población mundial y que alberga al 54.5% del total mundial de personas que viven con VIH y al 43% de todas las nuevas infecciones por VIH del mundo en 2019.<sup>1-3</sup>.

### **En América Latina**

La epidemia del VIH en América Latina se mantiene estable. Hubo un descenso constante en las nuevas infecciones por el VIH anuales desde 1996 y se estabilizaron en los primeros años del nuevo milenio hasta la actualidad, donde suman aproximadamente 120.000 por año. El número total de personas que viven con el VIH en esta región sigue en crecimiento<sup>1,2</sup>.

### **En México**

El binomio VIH – SIDA (Virus de inmunodeficiencia Humana - Síndrome de Inmunodeficiencia Humana) es una epidemia concentrada en ciertos grupos de riesgo dentro de México. Esto significa que en determinados grupos de la población es notable una prevalencia mayor en comparación con la población general. A pesar de que en México la epidemia está muy concentrada en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), en los últimos años se ha observado un incremento en las mujeres de los padecimientos VIH –SIDA. Para el 2018 la prevalencia estimada en México de VIH fue de 0.23% lo que significa que existen 230 000 personas que están viviendo con VIH y se calculan 30 nuevos contagios cada día<sup>3,4</sup>.

## ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y VIH

A mediados de la década de los 90's comenzaron a reportarse casos de infarto de miocardio en pacientes jóvenes infectados con VIH. El tratamiento exitoso de la enfermedad ha aumentado la prevalencia de varias enfermedades crónicas, entre ellas la cardiovascular. Entre 9%-20% de los pacientes con VIH en los países desarrollados tienen un riesgo moderado a alto de infarto de miocardio (IAM) a 10 años. Múltiples factores contribuyen a aumentar el riesgo, pero el más importante es el aumento de la edad en dicha población.

### **Riesgo Cardiovascular (RCV) entre pacientes HIV y la población general**

El riesgo cardiovascular en pacientes con VIH es mayor que en la población general. En un meta-análisis se encontró que los individuos VIH + con tratamiento tienen **1.61% (95%IC: 1.43 – 1.83)** más riesgo cardiovascular para enfermedad cardíaca general al compararlo con el riesgo de la población VIH negativa. Este riesgo aumenta a un **2.0 % (95% IC: 1.7 – 2.37)** en las personas HIV que no tienen tratamiento. Esto indica que el papel de la TARGA puede modular la activación inmunitaria mediada por el VIH. En el mundo desarrollado más del 25% de los pacientes con VIH tienen más de 50 años. A medida que aumenta la edad de los pacientes con VIH aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular <sup>5</sup>.

En los pacientes adultos mayores con VIH el riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor que en la población general de igual edad. Esto se asocia con la interacción entre los factores de riesgo tradicionales (entendidos como los factores de riesgo cardiovascular que se han encontrado en estudios epidemiológicos en la población general), más prevalentes en estos pacientes de edad avanzada, los factores genéticos, la historia familiar, los efectos del TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) y el mismo virus. La frecuencia de infarto de miocardio ha sido reportada en 11.13 por 100 personas por año en pacientes VIH, en comparación con 3.5 por 1000 personas por año en la población general <sup>4,5</sup>.

En el estudio *Data Collection on Adverse Effect of Anti-VIH Drugs (DAD)* la frecuencia de IAM

aumentaba de 0.27 por 1000 personas entre los 25 y 30 años por año, a 16.99 por 1000 personas por año en mayores de 70 años. Se ha propuesto que los cambios inmunológicos en los pacientes VIH son similares a los que se producen con la edad (disminución de CD4), sugiriendo que el virus provoca un envejecimiento prematuro del sistema inmune conocido como *inmunosenescencia* <sup>5</sup>.

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes en pacientes con o sin VIH, con un aumento del riesgo de infarto de miocardio de 6-9% por año de edad. Los factores de riesgo modificables (tabaquismo, hiperglucemia, dislipidemia) son más prevalentes en los pacientes VIH positivos. En un estudio basado en los registros de los Estados Unidos, se encontró que los pacientes VIH positivos tenían mayor proporción de hipertensión arterial (21.2% vs 15.9% en la población general), diabetes (11.5% vs 6.6%), tabaquismo (18.8% vs 9.5%) e hiperlipidemia (21% vs 16%) <sup>5,6</sup>.

El tabaquismo, otro de los factores de riesgo más importante, es más frecuente en los pacientes VIH, donde la prevalencia de fumadores es de 40 a 70%, dos a tres veces mayor que la población general. Comparados con los no fumadores, los tabaquistas tienen dos veces o más riesgo cardiovascular. El abuso de cocaína también se asocia a enfermedad cardiovascular y es más frecuente en algunos subgrupos de pacientes con VIH.

En Estados Unidos más de 20% de los pacientes VIH positivos, y más de 40% entre los afroamericanos, utilizan cocaína. Además el uso de cocaína se asocia con pobre adherencia al tratamiento resultando en menor control inmunológico y virológico. La hipertensión arterial (HTA) ha sido reportada en más de 28% de los pacientes con VIH y va en aumento en relación a la mayor edad de esta población. En el reporte Norteamericano se observó HTA en 12-20% en menores de 40 años, y 35-41% en los mayores de 40 años. En el estudio DAD la mayor edad se asoció significativamente con HTA al igual que el índice de masa corporal y algunos tratamientos antiretrovirales<sup>5-7</sup>.

Entre 2.0 -14% de los pacientes con VIH presentaron DT2 (diabetes mellitus tipo 2) u otras alteraciones de la glucosa, cifras también aumentaron en el de esta población. En el estudio DAD el aumento de la edad fue significativamente predictivo de la incidencia de Diabetes

Mellitus, y el tiempo de duración de la DT2 se correlacionó con incremento del riesgo de enfermedad coronaria<sup>3,4</sup>. Además estos pacientes pueden desarrollar síndrome de lipodistrofia que se correlaciona con mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa: 35% comparado con 5% en controles sanos, y con DT2: 7% comparado con 0.5% en los controles sanos. Las alteraciones del perfil lipídico son más frecuentes en los pacientes VIH debido a múltiples factores, incluyendo la terapia antiretroviral y el propio virus (más adelante en fisiopatología) <sup>7-8</sup>.

El VIH aumenta por sí mismo la prevalencia de enfermedad cardiovascular. Múltiples estudios mostraron mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH comparado con los no VIH. En el estudio *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART)* los pacientes asignados al grupo de tratamiento conservador (terapia intermitente guiada por el recuento de CD4) tuvo 60% de aumento de enfermedad cardiovascular en el seguimiento a 16 meses comparado con el grupo que recibió tratamiento continuo. Con estos hallazgos se propuso que la carga viral, los factores inmunológicos y la inflamación relacionadas a la discontinuación del tratamiento contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular <sup>6</sup>.

En el sistema de datos en salud de Estados Unidos el recuento de CD4 <200 fue independientemente asociado con aumento del 74% de riesgo de infarto de miocardio, aunque no se discriminó el porcentaje de fumadores. El *HIV Outpatient Study (HOPS)* mostró 58% de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes VIH con CD4 menor a 350 y 28% en aquellos con CD4 entre 350 y 499 células/ul; comparados con los pacientes con CD4 mayor a 500. En contraste, en el estudio DAD no se reportó asociación entre la inmunodeficiencia y el riesgo cardiovascular. En el estudio *Aquitaine* se observó una relación entre los CD4 y los eventos cardiovasculares <sup>6</sup>.

En Data from *Concerted Action on Sero Conversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE)* se sugiere una mayor asociación entre el ARN viral y la muerte por eventos cardiovasculares que el número de CD4. Finalmente, con la mayor sobrevivencia de los pacientes con VIH, los eventos cardiovasculares están en aumento y se producen por complejas interrelaciones entre los factores de riesgo tradicionales, el virus, la inflamación y el tratamiento. La evaluación y prevención de la enfermedad cardiovascular se ha tornado de suma importancia y debe

efectuarse de manera individual y rutinaria <sup>5</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DEL COMPROMISO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES VIH - SIDA

Tanto la infección por el VIH como la terapia antirretroviral pueden afectar el sistema cardiovascular. Existen varios mecanismos implicados en la enfermedad cardíaca relacionada con el virus, como lo son: la toxicidad directa por el virus, infecciones oportunistas, respuesta inmune a la infección viral, cardiotoxicidad por drogas, deficiencias nutricionales e inmunosupresión prolongada. Las células tanto de la corteza cerebral y cardíacas pueden actuar como reservorio del virus por extensos períodos, incluso luego del tratamiento antirretroviral, induciendo una liberación crónica de citocinas citotóxicas (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucinas 1, 6, 10 y endotelina-1), que causan daño progresivo del tejido produciendo miocardiopatía y encefalopatía.

El daño neuronal, especialmente la alteración del sistema nervioso autónomo, potencia el daño funcional de las células miocárdicas por aumento de la actividad adrenérgica con mayor consumo de oxígeno y la regulación a la baja de receptores beta adrenérgicos con disminución de la contractilidad. Es por esto que los pacientes con encefalopatía tienen mayor mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva <sup>6-8</sup>.

Las infecciones secundarias a la inmunosupresión por el VIH pueden causar daño cardíaco, por ejemplo: miocardiopatía (*Toxoplasma Gondii*, Citomegalovirus, Coxsackie, Epstein Barr y adenovirus), derrame pericárdico (Bacterias: Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, Nocardia, Pseudomonas, Klebsiella, Enterococcus, Listeria, Mycobacterias: Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium intracellulare, *Mycobacterium kansasii*, Virus: VIH, Herpes Simplex 1 y 2, Citomegalovirus, otros patógenos: Criptococcus, Toxoplasma, Histoplasma).

Los anticuerpos cardíacos específicos (anticuerpo anti  $\alpha$  miosina) han sido reportados en más del 30% de los pacientes con miocardiopatía por VIH. Estos hallazgos sugieren que la autoinmunidad es en parte responsable de la enfermedad cardíaca relacionada al virus, y que los anticuerpos podrían ser marcadores de disfunción ventricular izquierda <sup>9</sup>. Muchas de las alteraciones cardíacas observadas en paciente en VIH son secundarias a la terapia

antiretroviral. Los análogos de la timidina (Zidovudina y Estavudina) y la Didanosina se asocian con destrucción difusa de la ultraestructura mitocondrial y con la inhibición de la replicación del ADN mitocondrial. La acidosis láctica producida por la disfunción mitocondrial empeora la función de las células miocárdicas<sup>10-12</sup>.

Más recientemente, la introducción de HAART / TARGA (Highly Active Antiretroviral Therapy) se asoció a lipodistrofia / lipoatrofia, hiperlipidemia, insulinoresistencia y consiguiente aumento de las complicaciones cardiovasculares. Este efecto se debe a la similitud de la región catalítica de la VIH proteasa (blanco de los inhibidores de las proteasas (IP) con dos proteínas humanas que regulan el metabolismo de los lípidos: la proteína 1 ligadora del ácido retinoico citoplasmático (CRABP-1) y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP). La relación entre el grado de insulinoresistencia y los niveles del receptor soluble del TNF  $\alpha$  sugiere que un estímulo inflamatorio contribuiría al desarrollo de lipodistrofia asociada al VIH.

Se ha sugerido que la lipodistrofia también puede relacionarse con el desbalance del sistema inmune que permanece aún luego del inicio de la triple terapia. Las dosis altas y prolongadas de interferón alfa utilizadas en el sarcoma de Kaposi pueden producir disfunción miocárdica en pacientes con VIH. Debido a que no se observa el mismo efecto en pacientes sin VIH, el fármaco parecería tener una acción sinérgica con el virus<sup>13-17</sup>.

La Doxorrubicina administrada para el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin y el Foscarnet para el Citomegalovirus, pueden producir miocardiopatía dilatada dosis-dependiente. La Anfotericina B, el Ganciclovir, la Trimetoprima-Sulfametoxazol y la Pentamidina pueden causar arritmias (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsada de puntas por prolongación del QTc, anomalías de la conducción auriculoventricular).

La desnutrición es común en los pacientes con VIH, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, lo que contribuye a aumentar el riesgo de disfunción ventricular. Se ha observado deficiencia de oligoelementos, selenio, vitamina B12, carnitina, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, todas asociadas al desarrollo de miocardiopatías.

## TIPOS DE COMPROMISO CARDIACO EN PACIENTES CON VIH - SIDA

Los pacientes con infección por el virus VIH pueden presentar una amplia variedad de manifestaciones cardiovasculares. Las más frecuentes son: pericarditis, miocarditis, miocardiopatía, enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar, enfermedad valvular, tumores así como enfermedad vascular incluyendo enfermedad coronaria <sup>18</sup>.

### **Pericarditis**

Es la manifestación cardíaca más frecuente en los pacientes con VIH. Por ecocardiografía se identificó derrame pericárdico en aproximadamente 20% de los pacientes. De los cuales un rango de 10-40%, generalmente fue leve o asintomático, aunque puede ser severo hasta en el 4% de los pacientes. El derrame pericárdico se resuelve espontáneamente en el 42% de los casos, aunque su existencia es un signo de mal pronóstico. En una serie de 195 pacientes, la mortalidad fue significativamente superior en los pacientes con derrame pleural (64% vs 7% a los 6 meses)<sup>19</sup>. La pericarditis y el derrame pericárdico pueden ser idiopáticos, estar relacionados con infecciones oportunistas y neoplasias o ser parte del síndrome de fuga capilar probablemente causado por aumento de la expresión de TNF $\alpha$  en estadios avanzados de la enfermedad. El espectro de infecciones oportunistas que pueden causar derrame pericárdico es amplio, entre ellos la pericarditis tuberculosa es una etiología frecuente y muchas veces el diagnóstico es difícil por lo que se recomienda que en los derrames pericárdicos severos donde no se puede establecer la etiología se trate con drogas antifímicas <sup>20-24</sup>. Algunas neoplasias, especialmente el linfoma y sarcoma de Kaposi, también pueden causar derrame pericárdico.

### **Enfermedad miocárdica**

Hay tres formas de presentación de enfermedad miocárdica en pacientes con VIH: miocarditis focal (usualmente un hallazgo incidental en las autopsias), evidencia ecocardiográfica de deterioro de la función ventricular y miocardiopatía clínica. Los estudios sobre autopsias revelaron una prevalencia de enfermedad miocárdica del 9% al 52%, con una media de 33%, de las cuales la mayoría eran pacientes asintomáticos. En los estudios ecocardiográficos se encontró un 17.7% de miocardiopatía dilatada (MCPD). Los pacientes con disfunción del

ventrículo izquierdo sin alguna otra alteración, tuvieron una sobrevida similar a aquellos con función sistólica conservada. Se discute si la enfermedad cardíaca asociada a VIH es por infección miocárdica directa, por un proceso autoinmune inducido por infección, o por otras enfermedades oportunistas (identificadas en 10-15% de los pacientes). Si bien las células miocárdicas tienen receptores CD4 negativos, si están dañadas por otros gérmenes pueden permitir su entrada. A pesar de esto se ha identificado el virus en pacientes sin aparente enfermedad cardíaca. Desde la introducción de TARGA hubo una marcada reducción, cercana al 30%, de miocarditis e infecciones oportunistas<sup>25-27</sup>.

La miocardiopatía clínicamente significativa es menos frecuente pero se ha reportado en más del 10% de los pacientes <sup>28,29</sup>. Otros factores sinérgicos con el VIH en el desarrollo de disfunción miocárdica son: alcohol, cocaína, metanfetaminas, terapia antirretroviral, caquexia, deficiencia de selenio y presencia de citocinas proinflamatorias como interleucina 6 <sup>30-37</sup>.

### **Hipertensión pulmonar**

La hipertensión pulmonar, con o sin cor pulmonale y falla cardíaca derecha fue descrita en uno cada 200 pacientes infectados por el VIH, se ha indentificado como un factor independiente de mortalidad. Las etiologías incluyen infecciones broncopulmonares recurrentes, arteritis pulmonar, embolias pulmonares microvasculares causadas por trombos o drogas endovenosas, arteriopatía pulmonar plexogénica, y liberación de mediadores por el endotelio <sup>38-43</sup>.

### **Enfermedad valvular**

Existes tres tipos de compromiso valvular asociado al VIH: endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), endocarditis infecciosa y prolapso de la válvula mitral. La ETNB (marántica) consiste en vegetaciones estériles que pueden ocurrir en cualquiera de las válvulas, generalmente es un hallazgo en autopsias de pacientes con enfermedades que producen síndrome de desgaste y es por ello que su incidencia ha disminuido dramáticamente luego de la introducción del HAART / TARGA (highly active antiretroviral therapy). Puede presentarse como una embolización sistémica pero generalmente es asintomática sin mayor daño valvular. La mayoría de los pacientes con VIH con endocarditis infecciosa son adictos al empleo de drogas por vía endovenosa, en los cuales es más frecuente el recuento de CD4 + bajo (menor

a 50 células/ml) y alta carga viral (mayor a 100.000 copias/ml) <sup>44,45</sup>.

### **Neoplasias (Tumores)**

El Sarcoma de Kaposi puede comprometer el miocardio, el pericardio, causar derrame pleural y en algunos casos taponamiento cardíaco. En la era pre HAART (o TARGA) la incidencia era de 12%-28% <sup>46</sup>. El Linfoma no Hodgkin (LNH) generalmente está diseminado, aunque puede presentarse como un linfoma cardíaco primario, suele comprometer al corazón en forma difusa o infiltrativa, y también puede presentarse en forma de nódulos o masas intracavitarias. El LNH cardíaco puede causar insuficiencia cardíaca, síndrome de vena cava superior, arritmias aurículo-ventriculares, bloqueo u obstrucción mecánica al flujo sanguíneo <sup>47-49</sup>.

### **Hipertensión arterial**

Los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial a edades más tempranas que la población general. Esto es debido a disfunción endotelial inducida por el virus, vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos, aterosclerosis secundaria al HAART, aneurismas de grandes vasos, alteración del flujo de las arterias renales, insulinoresistencia con aumento de la actividad simpática y la retención de sodio. La prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con VIH se estimó del 20-25% antes de la introducción del HAART y más del 74% en pacientes con síndrome metabólico relacionado con el HAART <sup>50,51</sup>.

*Enfermedad arterial periférica:* En los pacientes infectados por VIH se ha visto un aumento de la prevalencia de enfermedad arterial periférica comparado con la población general. Los potenciales mecanismos incluyen: factores de riesgo tradicionales (tabaquismo, diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia), sumado al impacto negativo de las medicaciones antirretrovirales en el perfil lipídico y lesión viral directa a la pared arterial <sup>52,53</sup>.

### **Hipercoagulabilidad**

Los pacientes con VIH pueden presentar alteraciones de la coagulación con deficiencia de proteína S, proteína C, cofactor II de heparina, aumento de los niveles de Dímero D y de fibrinógeno con inhibición del activador tipo I del plasminógeno conduciendo a un estado protrombótico. La trombosis venosa profunda en estos pacientes fue 10 veces mayor que en la población general <sup>54,55</sup>.

### **Síndrome de QT largo**

La prolongación del intervalo QT y la torsada de punta ha sido descrita en pacientes con VIH incluso en la ausencia del tratamiento con drogas antirretrovirales. Los mecanismos causales que se postulan incluyen: miocarditis, miocardiopatía subclínica y neuropatía autonómica. La pentamidina puede producir una “*torsade de pointes*” por acción directa o secundaria a hipomagnesemia. Los inhibidores de las proteasas (Saquinavir) pueden causar síndrome de QT largo por bloqueo de los canales HERG <sup>56-59</sup>.

### **Disfunción autonómica**

Un estudio demostró que comparado con los controles, los pacientes con VIH que recibían TARGA por al menos tres años presentaban un incremento de la frecuencia cardíaca en reposo y una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, lo cual indica una disfunción parasimpática. Esto podría llevar a la prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares malignas <sup>60</sup>.

## **ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES VIH - SIDA**

### **Dislipidemias**

Los pacientes con VIH tienden a disminuir los niveles de HDL-c y LDL-c con un aumento de los triglicéridos. El grado de viremia puede correlacionarse con el aumento de la trigliceridemia, no se conoce totalmente el mecanismo por el cual se produce este cambio en el perfil lipídico, se cree que el virus podría inhibir la salida de colesterol de los macrófagos humanos. Con el inicio del HAART se produce aumento de los niveles de triglicéridos y LDL-c con poco cambio de los niveles de HDL-c. Los inhibidores de las proteasas (ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir y lopinavir) producen hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia, incluso con bajas dosis de ritonavir se puede observar un aumento severo de triglicéridos. Los inhibidores de las proteasas de nueva generación (darunavir, atazanavir) parecen producir menor dislipidemia. Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (nevirapina, efavirenz) también producen un aumento de los niveles de LDL-c y triglicéridos, pero con un aumento del HDL-c

Los agentes análogos de los nucleósidos (tenofovir) se asociaron a un menor incremento de los niveles de colesterol total, LDL-c y triglicéridos pero sin beneficios sobre los niveles de HDL-c. La estavudina produce mayor dislipidemia aunque ya no es un agente de primera línea de tratamiento. Los antagonistas de la CCR5 (zidovudina, lamivudina) también producen dislipidemia. Los inhibidores de la integrasa (raltegravir) parecen tener pocos efectos sobre el perfil lipídico<sup>65,66</sup>.

### **Lipodistrofia**

Los pacientes con VIH pueden tener síndrome de lipodistrofia que se caracteriza por una pérdida de la grasa periférica y/o de los depósitos de grasa, en combinación con insulinoresistencia e hiperlipidemia. El estudio *Framingham Heart Study* (FRAM or FHS) evaluó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años resultando significativamente mayor en los pacientes infectados con VIH, con evidencia de redistribución grasa <sup>67</sup>.

### **Insulinoresistencia y Diabetes Tipo 2**

Como ya fue mencionada la TARGA se asocia a mayor riesgo de padecer insulinoresistencia y diabetes <sup>67</sup>. En los pacientes con VIH deben determinarse los niveles de glucosa en ayunas antes de iniciarse la terapia antirretroviral y determinarse anualmente una semana después de cualquier cambio en la medicación antirretroviral. Además debe consignarse en la historia clínica el peso, la severidad de la anormalidad de la distribución grasa, la medicación habitual y la historia familiar de diabetes mellitus. La intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia son considerados factores de riesgo cardiovascular en la población general, por lo cual en pacientes con VIH y que tienen riesgo cardiovascular o antecedentes familiares debería medirse la glucosa en ayunas o realizar un test de tolerancia oral a la glucosa.

## ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES VIH - SIDA Y EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica se ha vuelto una importante causa de morbimortalidad en pacientes VIH debido a la accesibilidad a la TARGA y al aumento de la expectativa de vida. Como ya se ha mencionado, los factores de riesgo tradicionales predicen la mayor parte del riesgo cardiovascular, sumado a factores genéticos, ambientales, el tratamiento y el propio VIH. Datos recientes revelan que la infección por el virus no tratada amplifica los mecanismos proaterogénicos por activación inmune, inflamación, coagulación y cambio en las lipoproteínas <sup>68</sup>.

Estos efectos pueden atenuarse en forma incompleta con la terapia antiretroviral que suprime la replicación del virus. Pero al mismo tiempo el uso de antirretrovirales tiene una toxicidad variable que puede aumentar el riesgo cardiovascular. La clave podría ser la prevención de los factores de riesgo y efectuar tratamiento precoz de la enfermedad coronaria <sup>69</sup>.

### **Factores de riesgo tradicionales**

En el estudio DAD se demostró que al igual que en la población general, los factores de riesgo asociados a mayor incidencia de infarto de miocardio en pacientes con VIH fueron: edad, tabaquismo, enfermedad cardiovascular previa, sexo masculino, diabetes tipo II, altos niveles de colesterol total y triglicéridos, pero no la historia de enfermedad coronaria <sup>70</sup>.

### **Factores de riesgo asociados a VIH**

Los estudios sugieren que el VIH por sí mismo es un factor de riesgo para enfermedad coronaria. El estudio FRAM mostró que la infección por VIH se asociaba a un significativo engrosamiento de la íntima carotídea<sup>71</sup>. En el estudio SMART se observó aumento de los niveles de Dímero-D, interleucina 6 (IL-6) asociados a la viremia por VIH. Este estado proinflamatorio y protrombótico aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares <sup>72,73</sup>. Otros estudios demostraron la asociación independiente entre bajos recuentos de linfocitos CD4+ y

el aumento de lesiones carotídeas.

Los mecanismos de daño vascular asociados a la infección por VIH son: disfunción endotelial, alteraciones lipídicas, activación de células endoteliales por proteínas virales, desregulación del sistema inflamatorio mediado por citocinas, infección directa del endotelio o de las células del músculo liso vascular por el VIH, aumento de la formación del ateroma por los macrófagos activados y estado de hipercoagulabilidad.

### **Disfunción endotelial**

La disfunción endotelial provoca lesión tisular, inflamación y remodelación acelerando el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los marcadores de disfunción endotelial como: proteína quimioatrayente de monocitos, IL-6, P-selectina, moléculas de adhesión de células vasculares, y factor de von Willebrand disminuyen con el tratamiento antirretroviral y aumentan en pacientes no tratados. Lo cual sugiere que la infección crónica por VIH más que el tratamiento farmacológico induce la alteración de los marcadores de disfunción endotelial. Los datos de un ensayo clínico aleatorizado demostraron la mejoría del flujo mediante la dilatación de la arteria braquial (ACTG) luego de 24 semanas de tratamiento; otro estudio midió la elasticidad de pequeñas y grandes arterias a través de la onda del pulso radial, lo cual mostró significativamente menor elasticidad en pacientes VIH en comparación con pacientes no VIH <sup>74</sup>.

### **Alteraciones lipídicas**

La infección por el VIH tiene un impacto profundo en el perfil lipídico. Se observa hipertrigliceridemia en asociación con HDL y LDL bajos. Los factores que contribuyen son los aumentos en los niveles de apolipoproteína E, aumento de la síntesis hepática de VLDL, disminución de triglicéridos, efectos directos de la infección viral, reactantes de fase aguda y citoquinas circulantes incluyendo interferón  $\alpha$  o interleucina 6 (IL-6) <sup>75,76</sup>. Las interleucinas producen una disminución de la actividad de la lipasa disminuyendo el metabolismo de triglicéridos produciendo un aumento de sus niveles en sangre. También se han descrito cambios proaterogénicos en las LDL incluyendo el aumento de las LDL pequeñas y densas, aunque se discute si esto es debido al virus o a la terapia antirretroviral. La alteración primaria

en las lipoproteínas en los pacientes con VIH no tratados, es una disminución de las HDL como fue observado en el estudio *MEN AIDS Cohort Study (MACS)* <sup>77</sup>. En ese grupo de pacientes el HDL disminuía luego de la seroconversión, y luego del inicio del tratamiento continuaba en cifras bajas (aproximadamente 10mg/dl por debajo de los niveles pre-infección) mientras que el colesterol total excedía los niveles pre-infección.

En el estudio SMART tanto los triglicéridos como las LDL disminuían luego de suspender la terapia antiretroviral pero la disminución del HDL fue tan marcada que el índice TG/HDL se incrementaba. Es decir, tanto en pacientes tratados como en no-tratados el VIH altera el índice colesterol total/HDL, uno de los mejores índices lipoprotéicos que predicen el riesgo de eventos cardiovasculares. La respuesta de fase aguda produce cambios en la estructura y la función del HDL incluyendo la disminución en los niveles de HDL y de la Apolipoproteína A1 asociada a HDL, alteración del flujo de colesterol de los macrófagos y menor habilidad para inhibir la oxidación de LDL. Además la proteína VIH-nef bloquea el transportador de colesterol ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) produciendo acumulación de lípidos en los macrófagos <sup>78</sup>.

En estadios posteriores el VIH produce una regulación a la alta de las proteínas transportadoras de esteres de colesterol, lo que facilita el paso de HDL a lipoproteínas aterogénicas. Es decir, tanto la inflamación crónica como la infección por VIH se asocian a cambios proaterogénicos de la función y de la estructura de las HDL <sup>75-83</sup>.

### **Lesión vascular y progresión de la aterosclerosis**

La replicación de virus del VIH puede activar la superficie endotelial en forma directa y/o por *up regulation* de citoquinas proinflamatorias. Los biomarcadores de activación endotelial están elevados en pacientes con VIH en comparación con controles no infectados. Al suspender los antirretrovirales las moléculas solubles de adhesión de las células vasculares (sVCAM-1) aumentan y se correlacionan con el incremento de la replicación viral. Los niveles de VCAM-1 y del factor de Von Willebrand han disminuido con el tratamiento produciendo una disminución de la activación de la superficie endotelial <sup>84</sup>. Los pacientes sin tratamiento o con RNA viral detectable presentan disfunción endotelial (medido a través de la dilatación de la arteria

braquial mediada por flujo) que mejora luego de 6 meses de tratamiento asociado a disminución de los niveles de RNA viral <sup>85-86</sup>. Sin embargo en los pacientes que llevan más de 5 años de tratamiento la alteración de la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo se asoció a la exposición de los inhibidores de la proteasa y la alteración de las lipoproteínas y la glucosa. Esto muestra la complejidad de la competencia de los riesgos de la replicación versus la TARGA/HAART.

El engrosamiento del espesor de la íntima media de la arteria carótida ha sido asociada tanto a inflamación vascular (niveles de sVCAM-1) como a la duración de la terapia antiretroviral. En el estudio FRAM <sup>92</sup>, el mayor estudio poblacional a la fecha que compara pacientes VIH positivos con pacientes VIH negativos, la infección por el virus fue asociada en forma independiente con un mayor espesor íntima media carotídeo (EIMC) en un grado similar a la diabetes o al tabaquismo; la duración del uso de tenofovir se asoció con menor espesor íntima media carotídeo. Finalmente los pacientes con VIH y con carga viral indetectable siguieron teniendo un mayor espesor íntima media carotídeo (EIMC) comparado con controles no infectados. Todo esto sugiere que la supresión completa de los niveles de RNA viral no revierte completamente la aterosclerosis acelerada de esta población <sup>84-96</sup>.

### **Estado protrombótico y proinflamatorio**

Como anteriormente fue mencionado, la infección por VIH produce un estado procoagulante que puede ser responsable de distintas manifestaciones por enfermedad cardiovascular subyacente. El Dímero D, fibrinógeno y otros marcadores de coagulación (factor VIII y factor de von Willebrand) son predictores de enfermedad cardiovascular y mortalidad en la población general. La actividad procoagulante podría ser por la replicación del virus y la activación inmune, pero también por otros mecanismos aún no bien descritos. En el estudio SMART se observó que los niveles altos de Dímero D y algunas interleucinas como la IL-6 estaban fuertemente asociados con el riesgo de mortalidad por cualquier causa, y esta relación era mayor en pacientes VIH comparados con individuos no infectados (MESA).

En el estudio FRAM (Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in VIH Infection) se mostró que los niveles altos de fibrinógeno basales en pacientes VIH fueron un factor de riesgo

independiente de aumento de mortalidad. Otros datos epidemiológicos sugieren que el estado procoagulante y proinflamatorio asociado a la infección con el virus incrementa el riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares a corto plazo, y este riesgo no está completamente atenuado por el uso de antirretrovirales. Como en el caso de la inflamación se requiere de un tratamiento adicional a los antirretrovirales para atenuar la actividad procoagulante. Estudios recientes sugieren que la infección por VIH modularía la actividad de la coagulación y de las plaquetas a través del factor tisular. Se han observado niveles elevados de factor tisular en pacientes con VIH cuatro meses previos a un evento cardiovascular al compararlo con pacientes con VIH que no presentaron eventos. En los pacientes con VIH existiría un aumento de la translocación microbiana a través de la barrera intestinal debido al daño permanente del tejido linfático de la mucosa. Esto contribuye a la activación inmune crónica de estos pacientes. Estos datos avalan la hipótesis de que la replicación del VIH y la activación inmune producen coagulación y fibrinólisis en parte por *up-regulation* de la vía del factor tisular. Además en los pacientes con VIH las plaquetas se activan en los sitios de infección y/o lesión, y a su vez interactúan con monocitos, linfocitos y células endoteliales. En los pacientes no tratados la trombocitopenia es una clásica alteración hematológica que empeora con la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con trombocitopenia que iniciaron TARGA (terapia antirretroviral) y disminuyeron la carga viral presentaron mejoría de la misma. El VIH - SIDA está altamente asociado con el recuento alto de plaquetas en sangre que parecería facilitar la disminución y/o la diseminación del virus. La activación crónica de las plaquetas promueve la aterogénesis interactuando con la superficie endotelial, lo que aumenta los eventos aterotrombóticos agudos, como el infarto de miocardio. Se ha demostrado que en los pacientes con VIH a comparación con los no infectados existe mayor activación plaquetaria, liberación de interleucinas y reactividad a epinefrina. Incluso en los pacientes tratados con carga viral indetectable y recuento plaquetario normal, los niveles de macropartículas plaquetarias (fragmentos de membrana celular liberados en la activación) fueron 80% mayores que en personas no infectadas. Se requieren estudios adicionales para valorar el beneficio de los fármacos antiplaquetarios en pacientes con VIH donde podrían ser ampliamente beneficiosas como estrategia de prevención de la enfermedad cardiovascular <sup>97-108</sup>.

## **Inflamación crónica**

La inflamación crónica es otro mecanismo de riesgo para enfermedad cardiovascular asociada a VIH. La elevación de los niveles de Proteína C Reactiva (indicador de riesgo cardiovascular en la población general), predice la progresión y la mortalidad por VIH. La infección no controlada se asocia con elevación de los marcadores de inflamación que disminuyen aunque no se normalizan con el tratamiento. Se observó un aumento de más de cuatro veces de padecer IAM en los pacientes VIH con Proteína C-Reactiva (PCR) elevada.

La disfunción inmune, activación de linfocitos y la inflamación son signos de infección subtratada con progresión de la enfermedad. Existe una importante asociación entre la inflamación y la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. La elevación de los niveles de PCR (un reactante de fase aguda) y de la IL - 6, una interleucina liberada por monocitos y linfocitos que estimula la liberación de PCR por los hepatocitos, son dos predictores independientes de eventos cardiovasculares en la población general. Los dos se encuentran elevados en los pacientes infectados por VIH. Los mecanismos causantes de la inflamación crónica y la liberación de citoquinas son complejos, pudiendo ser resultado en parte de la replicación viral (aún con bajos niveles intra tratamiento), de la activación y desregulación de leucocitos y/o al daño del sistema linfático gastrointestinal y ruptura de la barrera mucosa con el aumento de la translocación bacteriana.

A pesar del tratamiento efectivo la activación de la respuesta inmune crónica persiste en los pacientes con VIH. La contribución de los co-patógenos también puede acelerar la aterosclerosis en pacientes con VIH. Estos datos sugieren que la supresión de la replicación viral por debajo de los niveles detectables no atenúa completamente la activación crónica del sistema inmune del huésped, por lo que se deberían estudiar tratamientos antiinflamatorios para la prevención de la enfermedad cardiovascular en esta población <sup>109-114</sup>.

En otros estudios de casos y controles se ha encontrado una asociación con algunos

marcadores de inflamación crónica como el Dímero D y la interleucina 6 (IL-6). La asociación con estos dos marcadores biológicos aumenta en pacientes VIH que se les interrumpe el tratamiento antirretroviral. En el caso de la IL-6 se ha encontrado que se asocia significativamente al desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes VIH. El VIH es una infección crónica que incluso en pacientes con una carga viral no detectable y sin tratamiento, se generan ciertos niveles de inflamación. Una carga viral baja se asocia con niveles más bajos de inflamación. Los medicamentos antirretrovirales reducen la inflamación, pero no a niveles normales. La inflamación en personas con VIH se manifiesta con niveles altos de algunos elementos en la sangre como:

1. **Interleucina-6:** Es un indicador de la inflamación generalizada y crónica. Aumenta rápidamente después del ejercicio físico. Está altamente asociado a enfermedad cardíaca, cambios en los perfiles lipídicos <sup>96 - 101</sup>.
2. **Proteína C reactiva:** Se cree que se une a las células dañadas, atrayendo sustancias para que las eliminen. Es un indicador de inflamación general. Aumenta rápida y dramáticamente durante las infecciones <sup>96, 98 - 101</sup>.
3. **Dímero-D:** Es producido cuando se desintegran los coágulos sanguíneos. Es una medida de inflamación general También se usa para diagnosticar coágulos sanguíneos, especialmente coágulos en las venas profundas o en los pulmones. Se utiliza en diagnóstico de arterioesclerosis <sup>99</sup>.
4. **VCAM-1:** Es la molécula de adhesión vascular, forma parte de las moléculas de adhesión endotelial que junto con la E – selectina y la ICAM - 1 son indispensables para la adhesión de leucocitos en el endotelio vascular. Se ha visto aumentada en proceso ateroscleróticos en pacientes sin VIH.

La inflamación es un proceso complejo. La inflamación aguda es una parte normal del proceso de curación del cuerpo. La inflamación crónica está asociada con efectos nocivos hacia el cuerpo y con muchos problemas de salud crónicos pudiendo incluso llegar a afectar el envejecimiento normal.

El VIH al ser una enfermedad infecciosa persistente, causa inflamación crónica. Esta puede acelerar los cambios físicos que normalmente están asociados con el envejecimiento. Este

panorama nos indica, que existe un riesgo cardiovascular probablemente mayor en pacientes con VIH que en la población sin VIH.

### **Lesión Viral Directa**

Las proteínas asociadas al VIH (gp120 y Tat) son tóxicas para las células cardíacas y vasculares. El tono del músculo liso vascular se reduce en la primera semana después de la infección sugiriendo que la disfunción vascular precede el desarrollo de una inmunodeficiencia significativa, este efecto parece estar mediado por la regulación deficiente del óxido nítrico endotelial y por la vasodilatación inducida por prostaciclina<sup>115-118</sup>. El curso de la enfermedad vascular puede acelerarse en pacientes con infección por VIH por la aterogénesis estimulada por monocitos-macrófagos. La inflamación vascular puede ser multifactorial y deberse a la inducción inmunológica por el VIH y a la exposición a una variedad de xenoantígenos (VIH- 1, agentes infecciosos - CMV - y drogas)<sup>119</sup>. Los pacientes VIH positivos sin tratamiento antirretroviral tienen disfunción endotelial que mejora con la terapia pero que no retorna a la normalidad en el corto plazo. La inflamación sistémica asociada al virus es un factor que contribuye a la disfunción endotelial. Factores relacionados a la terapia antirretroviral como la introducción de la TARGA, la incidencia global de SIDA o la muerte relacionada con la infección por el VIH han disminuido considerablemente. Hay una mayor prevalencia de redistribución de la grasa, lipoatrofia, acumulación de grasa o una combinación de las anteriores entre los pacientes bajo tratamiento antirretroviral. Además de los cambios en la distribución de la grasa, otras anomalías metabólicas observadas en pacientes bajo tratamiento antirretroviral incluyen: dislipidemia, diabetes mellitus, resistencia a la insulina y esteatosis hepática<sup>120</sup>. A pesar de estos efectos adversos la discontinuación de la TARGA (como ya fue mencionado) lleva a un aumento de los biomarcadores asociados a activación endotelial (molécula-1 soluble de adhesión de células vasculares y p-selectina), inflamación sistémica (PCR, IL-6) y activación de la cascada de coagulación (Dímero D)<sup>121</sup>.

Los mecanismos mediante los cuales la terapia antirretroviral puede afectar la vasculatura son: disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad endotelial, aumento del estrés oxidativo, aumento de células mononucleares de adhesión, insulinoresistencia, acumulación de lípidos en la pared vascular, persistencia de la activación inmune e inflamatoria, alteración de la

respuesta a la lesión vascular, lipodistrofia asociada a la TARGA que lleva a desorden metabólico, inflamación sistémica y reducción de la adiponectina circulante. Los modelos experimentales sugieren distintos mecanismos por los cuales los inhibidores de las proteasas (IP) inducen disfunción endotelial: parecen estar mediados por una disminución de la producción o liberación de óxido nítrico, por disminución de la expresión del óxido nítrico sintetasa endotelial y aumento de las especies reactivas al oxígeno, condición que podría mejorarse con agentes antioxidantes <sup>122-136</sup>. La terapia antirretroviral tiene efectos tanto positivos como negativos sobre el riesgo cardiovascular.

Estos cambios crónicos también se dan en menores de edad que actualmente viven con VIH. Para analizar los efectos cardiovasculares de la infección por VIH en menores, dos estudios exploraron los niveles de biomarcadores cardiovasculares y la presencia de anomalías en la coagulación en niños con VIH. En el primero de estos, se evaluaron biomarcadores relacionados con la inflamación (proteína C reactiva [PCR, en sus siglas en inglés], interleucina 6 [IL-6] <sup>98</sup> y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 [MCP-1, en sus siglas en inglés]), la coagulación (Dímero-D fibrinógeno y selectina-P), la disfunción endotelial (ICAM-1, VCAM-1 y selectina-E) y la disfunción metabólica (leptina, una hormona producida por el tejido adiposo) <sup>101</sup>. El estudio incluyó a 106 niños con VIH -con una edad media de 15 años- y a 55 sin el virus -con una edad media de 12-. Los porcentajes en función del sexo y el índice de masa corporal fueron similares entre ambos grupos. Además de los biomarcadores, los investigadores evaluaron la composición corporal, el porcentaje de CD4, la carga viral y el uso de terapia antirretroviral <sup>98 - 101</sup>.

Los niños con VIH presentaban mayores niveles de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, IL-6 y fibrinógeno que aquellos no infectados por el virus. Aunque las diferencias no alcanzaron valores significativos, se observó una tendencia a tener mayores niveles de selectina-E ( $p=0.07$ ) y CRP ( $p=0.08$ ) en niños con VIH. Al llevar a cabo un análisis multivariable con el grupo de niños seropositivos, un mayor valor del cociente cintura/cadera se asoció con incrementos en ICAM-1 (del 17% por cada incremento de una unidad en la desviación estándar del cociente), en MCP-1 (del 19%), de IL-6 (del 18%) y de CRP (del 59%). El porcentaje de CD4 se relacionó de forma inversa con los niveles de VCAM-1, MCP-1, IL-6, fibrinógeno y CRP. Así, los niveles de biomarcadores aumentaron a medida que disminuía la función inmunitaria. En

el segundo estudio se evaluaron las anomalías en la coagulación de menores con VIH, además de algunos biomarcadores asociados al riesgo cardiovascular <sup>134</sup>.

## MEDICIONES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES VIH: EL ESTADO ACTUAL

En México las guías clínicas recomiendan el uso del *Framingham Risk Score* a 10 años para medir el riesgo cardiovascular en la población mexicana, sin embargo no se especifica si se debe utilizar el modelo para enfermedad cardíaca general o el modelo para infarto agudo al miocardio. Además son pocos los estudios que han abordado este tema <sup>138</sup>. En un estudio longitudinal realizado en el 2008, se comparó el riesgo cardiovascular predicho y observado de enfermedad coronaria (EC) e infarto al miocardio (IM) usando ecuaciones del puntaje de Framingham en individuos mexicanos. La muestra fue de 1 667 hombres y mujeres de entre 35 a 64 años de edad y sin IM en la medición basal. IM se definió por electrocardiograma o certificado de defunción. Se estimó el riesgo predicho y la razón del riesgo predicho y observado de IM. Durante el seguimiento (mediana de 6.2 años) hubo 34 casos y 24 defunciones por IM. El puntaje sobreestimó la predicción de IM y muerte por EC (razón 2.27, IC 95%= 1.19-3.34) e IM incidente (razón 2.36 IC 95% = 1.07-3.65) en hombres. En este estudio se concluyó que el puntaje de Framingham sobreestimó el riesgo de IM y muerte por IM en hombres; sin embargo estos resultados necesitan ser confirmados por otros estudios, para la posterior recalibración del puntaje en población mexicana <sup>139</sup>.

Si nos enfocamos en la evidencia epidemiológica en los pacientes con VIH se ha mostrado que la combinación de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales sumado a una exposición prolongada a los cambios metabólicos asociados a la TARGA, incrementa el riesgo para enfermedad cardiovascular de 1.5 a 2 veces en pacientes VIH al compararlo con pacientes sin VIH <sup>5, 140</sup>. La pregunta actual sobre la situación actual del RCV entre los pacientes infectados con VIH no radica en la diferencia de magnitud del riesgo con la población general que no padece VIH si no que radica en la predicción real del RCV entre el abanico de combinaciones de factores de riesgo tradicionales y cambios metabólicos relacionados con el TARGA. Esto genera una complejidad para la estratificación del RCV de manera correcta entre los pacientes VIH, todo esto sin tomar en cuenta la situación de inflamación crónica de los mismos pacientes <sup>98 - 102</sup>.

Varias escalas han sido utilizadas para poder medir el RCV entre los pacientes VIH, sin embargo existe el inconveniente de que estas mediciones y el cálculo de estas escalas de riesgo cardiovascular se han realizado en población no VIH. La primera escala y más conocida es la del *Framingham Heart Study* (FRAM o FHS – CHD Score), un estudio de Cohorte que inició en 1948 <sup>138 – 140</sup>. En el 2013 el *American College of Cardiology* (ACC) y el *American Heart Association* (AHA) publicaron conjuntamente las guías clínicas para la medición del riesgo cardiovascular <sup>138, 139</sup>, en las cuales se establece la *atherosclerotic cardiovascular disease risk score* (ASCVD). Su cálculo se basó en varios estudios de cohorte realizados en los Estados Unidos de América. Ambas escalas se han calculado en población general y predicen el riesgo para enfermedad cardíaca a 10 años. En el 2010 se realizó el primer modelo de riesgo cardiovascular específico para pacientes VIH, el cual derivó del estudio de múltiples cohortes del Data Collection on Adverse Events of Anti – HIV Drugs (D:A:D). Todos los pacientes incluidos en este estudio son pacientes VIH infectados y sin ninguna manifestación de enfermedad cardíaca, esta escala predice el RCV sólo a 5 años <sup>138 – 140</sup>.

Actualmente en Estados Unidos de América las guías clínicas para el manejo de enfermedad cardíaca en pacientes con HIV, aconsejan el uso de la escala FHS – CHD para medir de manera preventiva el riesgo cardiovascular, sin embargo no se especifica cuál de todas las escalas del estudio FRAM es mejor<sup>130 – 141</sup>. Del estudio FRAM se han derivado muchas escalas de RCV específicamente para enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca general, e infarto al miocardio, todas ellas a 10 años. El hecho es que la exactitud de las escalas FHS usada en pacientes con VIH se deben estudiar porque la prevalencia de enfermedades cardíacas se encuentran en edades más tempranas que en las poblaciones estudiadas de las cohortes convencionales, incluyendo la escala de ASCVD <sup>5, 101, 138 – 140</sup>. Varios estudios han comparado las escalas previamente mencionadas.

En un estudio trasversal realizado en Holanda, se estudiaron 997 pacientes VIH positivos en los cuales se compararon las escalas del ASCVD a 10 años, las escalas FRAM - HS (para enfermedad coronaria y enfermedad cardíaca general), la escala DAD a 5 años y el modelo *Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands* (SCORE – NL) a 10 años. Se

estratificó la población en tres categorías (< 10%, 10 – 20% y >20%). Las escalas DAD, ASCVD y el SCORE – NL, estimaron menos riesgo de enfermedad cardíaca al compararlas con las escalas FRAM – HS para enfermedad cardíaca y enfermedad coronaria, clasificando 65% y 79% de los pacientes respectivamente. Además las FRAM HS para enfermedad cardíaca y enfermedad coronaria atribuyeron un RCV alto de 33% y 16% de los pacientes respectivamente, cuando estos porcentajes fueron < 6 % en las escalas ASCVD, DAD y SCORE – NL. Estos resultados pueden tener consecuencias graves, con respecto al sobretratamiento, a los efectos adversos asociados a los fármacos y a las interacciones entre estos<sup>140</sup>. En otro estudio realizado en la India (149 pacientes) , se halló que la prevalencia de RCV alto esta sobreestimada cuando se mide con el FRAM – HSCVD (38.3% p = 0.005) en comparación con el ASCVD , este último mostró una prevalencia menor (30% p = 0.005) <sup>141</sup>.

Con respecto a la exactitud de las escalas para medir la prevalencia de RCV alto, en un estudio transversal realizado en Croacia se compararon cuatro escalas de riesgo cardiovascular. El estudio se realizó en 254 pacientes infectados con VIH sin enfermedad cardiovascular y con al menos 12 años de tratamiento continuo. El objetivo era medir la prevalencia de RCV con la elegibilidad del tratamiento hipolipemiente en pacientes con VIH. Las escalas que se midieron fueron la ASCVD a 10 años, DAD a 5 años, la FRAM – HSCVD para enfermedad cardíaca general a 10 años y la *European Systematic Coronary Risk Evaluation Score* (SCORE) a 10 años. Tomando como referencia el modelo DAD a 5 años, se encontró que la concordancia más alta con respecto a la escala de RCV alto fue con la escala de ASCVD (Kappa 0.63 IC 95% = 0.53 – 0.73) al ser comparada con FRAM - HSCVD y SCORE las cuales tuvieron el mismo coeficiente Kappa (0.44 IC 95% 0.36 – 0.57). La conclusión de este estudio es que los bajos niveles de concordancia sobre todo con el riesgo cardiovascular alto , pueden repercutir en las recomendaciones actuales para el tratamiento de dislipidemia en pacientes con VIH <sup>142</sup>.

En México se han realizado dos análisis de casos y controles no pareados, en donde se compararon 105 pacientes VIH (+) y 105 pacientes VIH (-). Utilizando la escala FRAM – HS para enfermedad coronaria se encontró que existía un RCV ( $\geq 10\%$ ) mayor en los pacientes VIH (-) al compararlos con los pacientes VIH (+) 21% y 13% respectivamente, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Es importante mencionar que en este estudio se encontró una media más alta de Proteína C reactiva en los pacientes VIH (+) a

comparación de los pacientes VIH (-), las cuales fueron 2.36,mg/L y 1.72 ,m/L. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una  $p = 0.034$  <sup>143, 144</sup>.

Las mediciones de RCV en pacientes con VIH son todavía más complejas, esto se debe a la propia situación inmunitaria sumado a la existencia de factores tradicionales de RCV. Se ha encontrado que existe un aumento en la edad cardiaca en pacientes VIH (calculada por los modelos de FRAM - HS - CVD ) en pacientes con conteos de CD4 < 500 cels/mm<sup>3</sup> a comparación de pacientes que tienen conteos de CD4  $\geq$  a 750 cels/mm<sup>3</sup>. Además , en este estudio se halló que este efecto estaba asociado con un aumento en el número de años de tabaquismo activo en los pacientes fumadores VIH+ <sup>145</sup>. En el Ensayo Clínico del *SMART Study* se encontró una asociación de enfermedad coronaria en pacientes VIH (+) con un OR de 3.36 ( $p < 0.0001$ ) cuando tienen niveles de IL - 6 > 2.4 pg/ml y HDL < 29 mmol/L comparado con pacientes VIH(+) con IL- 6 menores a 2.4 pg/ml y HDL en valores referentes normales <sup>98, 102,108</sup>. Todos estos estudios demuestran que existe la necesidad de mejorar la medición de la predicción del RCV en pacientes VIH positivos en donde las escalas actuales deben ser ajustadas por:

1. Mejores mediciones de los factores componentes de cada escala y su exactitud,
2. Los efectos a largo plazo de control virológico como CD4, carga viral y exposición a la HAART,
3. La inflamación crónica *per se* que los mismos pacientes VIH positivos mantienen a niveles subclínicos.

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular asociada a VIH es causada por una compleja trama donde interaccionan factores asociados al virus, al huésped y a la terapia antirretroviral. El balance entre los riesgos y beneficios de cada uno y el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, orientarán la terapéutica adecuada. En las décadas siguientes el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al VIH será aún más prevalente. La activación crónica inmunitaria generada por la infección de VIH sumada a la replicación residual en pacientes con TARGA, aumentan el riesgo cardiovascular en función de su tiempo de exposición al mismo virus.

Durante las respuestas inflamatorias e inmunes crónicas, las células y los mediadores solubles deben abandonar la sangre y acceder al lugar de la lesión. Por lo tanto, muchas citocinas, en especial las que se producen durante los eventos iniciales tras la lesión vascular, tienen efectos sobre la vasculatura. Esto indica que la inflamación sistémica puede inducir una respuesta inflamatoria por parte de las células endoteliales, y dicha respuesta puede incrementar algunos factores de riesgo como la hipercolesterolemia y lesión endotelial crónica. Además, gran parte de las comunicaciones entre las células implicadas y marcadores biológicos tanto en los procesos inmunológicos como en los órganos se realizan a través del torrente sanguíneo.

Marcadores de activación endotelial, inflamación crónica y estados de hipercoagulabilidad, son eventos fisiopatológicos previos a una lesión endotelial. Si a esto se le añade un perfil lipídico alterado, el riesgo para tener enfermedad cardíaca o algún evento de tipo isquémico es alto. La medición de marcadores biológicos de inflamación, activación endotelial y de estados de hipercoagulabilidad como factores predictores de riesgo cardiovascular en enfermos VIH, es de gran relevancia. Su medición podría ser beneficiosa para los pacientes en tratamiento antirretroviral con carga viral indetectable pero que persisten con aumento del riesgo, dado los efectos de inflamación crónica.

## HIPÓTESIS

El aumento de los biomarcadores de inflamación crónica (IL16, PCR), activación endotelial (VCAM – 1), actividad trombocítica (Dímero– D) y triglicéridos séricos se asocian directamente con un aumento en el riesgo cardiovascular predicho en pacientes VIH positivos. Esta asociación se presenta en función del tiempo de infección por VIH.

*\*El “riesgo cardiovascular” se estudiará con base en los siguientes indicadores clínicos: Escala FRS (enfermedad cardiaca general e infarto al miocardio), Escala ASCVD, Escala DAD.*

## OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de los niveles de riesgo cardiovascular (RVC) y los biomarcadores de inflamación crónica y metabólica en pacientes VIH positivos. Queremos conocer el papel que desarrollan cada uno de los biomarcadores mencionados con respecto al riesgo cardiovascular en pacientes VIH.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el gradiente dosis – respuesta de los niveles de RCV y los diferentes biomarcadores. (tiempo de diagnóstico y niveles de biomarcadores).
2. Analizar la asociación entre los marcadores de inflamación crónica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes mexicanos que viven con VIH.
3. Analizar la concordancia de las escalas (FHS –CVD/ HA, ASCVD y DAD) de riesgo cardiovascular utilizados en pacientes VIH en población mexicana.
4. Describir la frecuencia de los indicadores tradicionales de riesgo cardiovascular en población mexicana que vive con VIH.
5. Evaluar la asociación de los niveles de carga viral y niveles de CD4+ , con cada uno de los factores de riesgo cardiovascular metabólicos y de inflamación crónica, medidos en los pacientes mexicanos que viven con VIH.
6. Buscar perfiles aterogénicos específicos en población VIH+.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Población en estudio**

Poblaciones atendidas en los centros asistenciales que se adhieran a este estudio. Actualmente contamos con la participación Hospital General de Cuautitlán, Estado de México.

### **Diseño del Estudio**

Encuesta Transversal.

### ***Criterios de inclusión***

1. Pacientes de ambos sexos activos del Hospital General de Cuautitlán.
2. Que cuenten con registro en el Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Antirretrovirales (SALVAR)
3. mayores de 30 años que cuenten con un diagnóstico de VIH +
4. Pacientes que no reciban ningún tipo de tratamiento hormonal
5. Que acepten participar en el estudio (con consentimiento informado)
6. Que no tengan evento cardiovascular diagnosticado por médico al momento del estudio (IM o EVC)

### **Diseño de la muestra**

#### ***Marco muestral.***

El universo de donde se extraerá el tamaño de muestra mínimo para nuestro estudio será el Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Antiretrovirales (SALVAR). El SALVAR es un sistema a nivel nacional que da seguimiento a largo plazo a todos los pacientes de la Secretaría de Salud de todos los pacientes que reciben tratamiento por ARV. El sistema es administrado a través del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA (CENSIDA). Dentro del seguimiento realizado a esta Cohorte, se miden los niveles de carga viral, niveles de células CD4+, tratamientos recibidos y cambios de tratamiento, unidad médica de atención para VIH, datos sociodemográficos básicos, coinfección por Tuberculosis (TB).

Actualmente contamos con la participación Estado de México del Hospital General Cuautitlán.

**Tabla 1. Sistema SALVAR del Hospital General de Cuautitlán**

<b>Población Registrada en SALVAR (SAI – CUAUTITLÁN)</b>	926
<b>Población Activa</b>	622
<b>Población con 30 años o más</b>	499
<b>Media de edad</b>	41.9 (30 – 82)
<b>Mediana CV M(IQ 25% – 75%)</b>	49 (49 – 320)
<b>Media de CD4 M (DS)</b>	496.19 (258.17)
<b>Sexo n(%)</b>	
<b>Hombres</b>	391 (78.36)
<b>Mujeres</b>	108 (21.64)

Sistema SALVAR, visita 19/01/2016, SPPS – SSA, SAI Cuautitlán ISEM-

### Tamaño de la muestra para una regresión lineal

<b>Probabilidad de error tipo 1 (<math>\alpha</math>)</b>	0.05
<b>Poder (<math>1 - \beta</math>)</b>	0.8
<b>Coefficiente R esperado para el Modelo de regresión lineal</b>	0.3

<b>Número de variables independientes (u)</b>	<b>Tamaños de la muestra (n)</b>
2	100
3	115
4	125
5	135
6	144
7	152
8	159
9	166
10	173

Calculado en <http://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=1> , visitado 16/11/2016

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará con el programa Stata Intercooled Ver. 10. (Stata Corporation, College Station, Tx).

## Variables de interés

### **Variable dependiente:**

Se analizará en dos vertientes la variable dependiente principal.

**Continua:** será con los niveles predichos que nos mida cualquiera de las tres escalas: (Escala Framingham a 10 años (EC y IAM), ASCVD a 10 años y Escala DAD a 5 años)

### **Dicotómica:**

0 = Riesgo cardiovascular medido por escala de riesgo < 10%

1= Riesgo cardiovascular medido por escala de riesgo  $\geq$  10%.

Su medición será tomando en cuenta las variables (Tabla 2) de las ecuaciones de cada escala, todas las escalas miden básicamente el riesgo para eventos isquémicos (IM y EVC).

**Tabla 2. Variables a tomar en cuenta en cada escala**

<b>Escala ASCVD a 10 años</b>	<b>Escala Framingham a 10 años (FHS)</b>	<b>Escala DAD a 5 años (escala específica en pacientes VIH)</b>
edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, grupo étnico (afroamericano vs otro), Dx. de Diabetes, tratamiento de hipertensión, presión arterial sanguínea sistólica, diastólica, estatus de fumador actual	<b>IM:</b> edad, sexo colesterol total, colesterol HDL, el estatus de fumador, los niveles de presión arterial sistólica y si la persona se encuentra en tratamiento antihipertensivo. <b>CVD:</b> Edad, Diabetes, Colesterol Total, Niveles de HDL, Status de Fumador, Presión Arterial Sistólica, Tratamiento actual de Hipertensión. (Lípidos o IMC)	Número de años con indinavir o lopinavir, tratamiento actual con indinavir, lopinavir o abacavir, sexo, edad, tabaquismo actual o previo, diabetes, historia familiar de cardiopatía, presión sistólica, colesterol total, HDL.

*Para su clasificación se utilizarán las calculadoras en línea de cada escala.*

### ***Definición operativa de riesgo cardiovascular***

La medición del RCV se hará por medio de tres escalas validadas internacionalmente *El Framingham Risk Score (FRS)*, *ASCVD SCORE* y *el DAD Score (DAD)*. Estas escalas tienen la característica *predictiva* de estimar el riesgo a 10 años para que una persona presente una Enfermedad Coronaria Adversa (o Fatal) a excepción del DAD Score que es a 5 años. Los factores de riesgo que miden el riesgo cardiovascular varían entre las dos escalas. En el FRS los indicadores clínicos son: edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, el estatus de fumador, los niveles de presión arterial sistólica y si la persona se encuentra en tratamiento antihipertensivo. El American College of Cardiology/American Heart Association Task Force - 2013 (ASCVD) a 10 años utilice los edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, grupo étnico (afroamericano vs otro), diagnóstico de Diabetes, tratamiento de hipertensión, presión arterial sanguínea sistólica y diastólica, estatus de fumador.

En la escala D.A.D se utilizan las siguientes variables para su cálculo: número de años con indinavir o lopinavir, tratamiento actual con indinavir, lopinavir o abacavir, sexo, edad, tabaquismo actual o previo, diabetes, historia familiar de cardiopatía, presión sistólica, colesterol total, HDL. Concretamente para la infección VIH, las estimaciones de riesgo de ECV se han re-calibrado por los investigadores de la cohorte DAD y de otros grupos, generando un nuevo algoritmo de predicción adaptado a estos pacientes. Este modelo incorpora la exposición inhibidor de la proteasa y los factores tradicionales de riesgo de cardiopatía coronaria (por ejemplo, la edad, el consumo de tabaco).

## Calculadoras en línea

FRAM – ENFERMEDAD CARDÍACA

<http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>

FRAM – IAM

<http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/hard-10-year-risk.php>

ASCVD – ENFERMEDAD CARDÍACA

<http://www.cvriskcalculator.com/>

DAD – IAM

<http://hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx>

### **Variable independientes: Biomarcadores**

*Interleucina 16 (IL16)*: Continua, medida por ELISA para detección de la proteína. La IL6 es una citocina, que desempeña un papel primario en los mecanismos de daño tisular y modulación de la respuesta inflamatoria. Es una citocina que cuenta con una mayor vida media en los fluidos biológicos. Se medirá como variable continua mediante de su detección serológica.

*Proteína C Reactiva (de alta sensibilidad) (PCR)*: Continua, medida por ELISA para detección de la proteína. La PCR es una proteína plasmática (variable continua), cuya síntesis en el tejido hepático se regula a nivel de transcripción, control que es efectuado fundamentalmente por citocinas proinflamatorias. Su producción se incrementa en más de 100 veces en procesos que transcurren con daño tisular e inflamación. Un examen de PCR más sensible, llamado análisis de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, está disponible para determinar el riesgo de cardiopatía en una persona. Muchos consideran que un nivel de PCR alto es un factor de riesgo positivo para una cardiopatía; sin embargo, no se sabe si la PCR es meramente un signo de enfermedad cardiovascular o si realmente juega un papel en la causa de problemas cardíacos.

*Dímero D*: Continua, medida por ELISA para detección de la proteína. Los dímeros -D son productos de degradación de la fibrina detectados cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina. Es llamado así porque contiene dos fragmentos D entrecruzados de proteína Fibrina. Se usan en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP). Su valor predictivo negativo (VPN) es del 91%. En la actualidad, son muy utilizados, junto con la tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal, para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar (TEP). La concentración de Dímero-D puede ser determinada por una prueba de sangre como diagnóstico de trombosis. También puede verse elevado en situaciones como infarto de miocardio, neoplasia diseminada, coagulación intravascular diseminada, neumonía, insuficiencia cardíaca, neoplasia o pacientes sometidos a cirugía.

*VCAM – 1*: Continua, medida por ELISA para detección de la proteína. VCAM (Vascular cell adhesion molecule-1 ó CD106) es una proteína expresada en células endoteliales activadas, fibroblastos de la médula ósea, macrófagos en los tejidos, células dendríticas, mioblastos y miotúbulos, para de esta manera mediar la adhesión de linfocitos, monocitos y eosinófilos al endotelio. La función de VCAM-1 está relacionada con la adhesión de linfocitos, monocitos y eosinófilos a las células endoteliales a través de la interacción de adhesión con VLA-4 en los leucocitos. VCAM-1 es expresada a nivel basal o no es expresada cuando no está estimulada. Sin embargo después de la estimulación con IL-1 y FNT o endotoxinas, se expresa en un lapso de 2 horas. La VCAM-1 se expresa en la superficie endotelial y participa en la extravasación leucocitaria, particularmente de linfocitos, basófilos, eosinófilos y monocitos.

**Variables confusoras:** Se tomarán en cuenta variables relacionadas a eventos cardiovasculares, así como co-infecciones (Ver anexo1 para su codificación):

Circunferencia abdominal

Historia familiar de Diabetes Tipo 2

Historia Familiar de Hipertensión

Tratamiento de dislipidemias (estatinas)

Niveles de glucosa sérica

Niveles de creatinina sérica

Niveles de Carga Viral

Niveles de CD4 +

Status de indetectabilidad de cargas Virales

Años de diagnóstico de VIH

Años de Tratamiento antirretroviral

Número de esquemas recibidos de tratamiento antirretroviral

Estatus de Infección por VHB

Se realizará análisis de modificación de efecto con la presencia de las co - infecciones ya antes mencionadas.

### ***Plan de análisis.***

Se realizará un análisis descriptivo, para verificar las distribución y presentación de nuestras variables y descripción de la muestra. Para variables dicotómicas y politómicas se presentarán por medio de porcentajes y las variables continuas se utilizarán medias/ medianas con su respectivo parámetro de dispersión.

### ***Análisis de Modelos de regresión.***

Para evaluar la asociación entre el estatus de riesgo cardiovascular como variable continua y la relación los biomarcadores se realizarán modelos de regresión lineal múltiple condicionadas para tomar en cuenta el pareamiento por edad y sexo entre los grupos de comparación. En el caso de la evaluación de la relación entre los lípidos séricos como variables continuas y los biomarcadores se realizarán modelos de regresión lineal. Se realizará el diagnóstico de bondad de ajuste de los modelos de regresión para escoger el mejor modelo que nos explique la asociación encontrada. Todos los modelos serán ajustados por variables confusoras.

### ***Análisis de concordancia y Fiabilidad de las escalas:***

Se realizará un análisis de concordancia/ discordancia de las tres escalas en población VIH. Primero comparando el porcentaje de individuos que son clasificados como posible riesgo cardiovascular con las tres escalas. Se analizará por medio del coeficiente *Kappa* el grado de concordancia entre las diferentes escalas estudiadas. Se utilizará el *Alfa de Cronbach* para estimar la fiabilidad de cada escala.

### *Análisis multivariado (factores principales y componentes principales)*

Para poder encontrar nuevas posibles variables, incluyendo los biomarcadores como posibles nuevos factores de riesgo cardiovascular se realizará un análisis multivariado por medio de análisis de componentes principales y factores comunes que expliquen la varianza conjunta de las variables medidas en el estudio. Con este análisis posiblemente encontraremos nuevos patrones de variables de riesgo cardiovascular entre los pacientes VIH positivos comparándolas contra los pacientes VIH negativos.

Por lo tanto podemos utilizar dos enfoques en el análisis factorial:

1. Analizar toda la varianza, común y no común; en este caso utilizamos los unos (componentes) de la matriz de correlaciones. El método más usual es el de análisis de Componentes Principales.
2. Analizar solamente la varianza común, y en este caso substituiremos los unos de la diagonal por estimaciones de la varianza que cada una de las variables tiene en común con los demás (y que se denominan **comunalidades**). Este procedimiento se denominan *análisis de factores comunes*.

Los dos enfoques caben bajo la denominación genérica de análisis factorial, aunque es al análisis de factores comunes al que con más propiedad se le aplica la denominación de análisis factorial. Ambos enfoques dan resultados similares y se interpretan de manera casi idéntica.

### **Instrumentos de Medición**

Los datos se obtendrán por medio de un cuestionario de por medio de la entrevista y del expediente clínico de las instituciones. Del autorreporte se obtendrá datos sobre:

- Variables de identificación y demográficas
- Diagnóstico por VIH (años de dx y mecanismo de transmisión)\*
- Profilaxis y vacunas\*

- Coinfecciones (HVB, HVC, Chagas y TB)\*
- Uso de Condón y parejas serodiscordantes
- Diabetes, HAS, Dislipidemias, Tabaquismo, OMS y Antecedentes Heredofamiliares, medidas antropométricas
- Síntomas cardíacos, actividad física, estado anímico, tabaco y alcohol
- Migración

*\*se corroborará por expediente médico*

Del expediente clínico, obtendremos:

- Tratamiento antirretroviral (años en Tratamiento, esquemas)
- Biomarcadores clínicos, enfermedades oportunistas
- Dx. Por laboratorio de VIH

### **Recolección de datos.**

Se asignará a una persona para esta actividad, que será entrenada según las características de cada centro. Contará con la colaboración de los médicos que atienden a los pacientes y su trabajo será supervisado por un responsable clínico del estudio.

La información sobre incorporación de pacientes al estudio, así como las actualizaciones serán enviadas con una periodicidad semestral al centro coordinador de datos en las fechas establecidas por éste. Se revisará el historial clínico de pacientes atendidos en el Hospital General de Cuautitlán, que estén recibiendo terapia antirretroviral actualmente.

Los pacientes serán captados en la consulta de VIH a la cual se le entrevistará acerca de su participación en el estudio. Antes de que entren a su consulta, se les abordará para este procedimiento. Posteriormente durante su consulta se les pedirá la participación a los *médicos de servicio clínico* en que nos hagan favor de tomar sus datos antropométricos y la toma de datos clínicos esenciales para nuestro estudio. El procedimiento se le hará previa información a los pacientes y con su consentimiento informado con respecto a su participación. Los datos biológicos y los datos de tratamiento se capturarán de los expedientes clínicos. A los pacientes que acepten participar, se les propondrá hacer una segunda cita para poder tomarles su

muestras sanguíneas (ver apartado de muestras biológicas).

Para esto se revisarán todas las historias clínicas, incluido tarjetero de entrega de terapia, de pacientes en control activo en esta institución, destacándose los pacientes en abandono, con controles o terapias irregulares o con fichas extraviadas. Se ingresarán todos los sujetos que tengan registrado que reciben TARGA de su fecha de ingreso en la actualidad. (Ver cuestionario en anexos)

Se registrarán los datos de identificación (código personal y único por paciente), demográficos y epidemiológicos descriptivos (edad, género, domicilio, ocupación, mecanismo de adquisición de la infección); etapa al inicio de terapia y actual (clasificación CDC 1993); esquemas terapéuticos recibidos con sus efectos clínico y de laboratorio, duración y eventuales motivos de cambios; reacciones adversas a fármacos; evolución virológica en base a carga viral (CV) e inmunológica (recuento de CD4+); complicaciones oportunistas y patologías no asociadas a inmunodepresión, pasadas y actuales.

Las mediciones de CD4 + y CV serán similares para todos los pacientes y realizadas en un mismo centro sin mayor variación en técnicas y de lugar de proceso; durante todo el período observado fueron por citometría de flujo y con técnica Nuclisens, respectivamente.

### **Envío de datos**

Los envíos de información podrán realizarse opcionalmente de las siguientes formas:

- Mediante la base de datos propia del estudio
- En soporte informático en un formato convertible (dbase, Excel, Access, epiinfo, SPSS, ASCII, etc.) y cuyo contenido se corresponda con lo establecido en este documento y en el conjunto mínimo de variables. En este caso se deberá llegar a un acuerdo con la cohorte respecto a los formatos y variables adecuados.
- En papel según los formularios del cuestionario de la medición inicial y revisión preestablecidos.

## **Controles de calidad de la información**

Para garantizar la homogeneidad entre centros y la validez de la información se establecerán los siguientes controles:

- protocolo por escrito con la definición de las variables,
- Doble captura de los datos (este proceso se hará capturando los datos directamente en el cuestionario que se le aplicará a los pacientes los cuales se resguardarán y después serán capturados en la base de datos),
- adiestramiento de las personas que recogen los datos,
- detección automática de incongruencias y datos fuera de rango,
- comprobación en la historia clínica de datos faltantes, incongruentes o fuera de rango, de acuerdo con los errores detectados por el centro coordinador
- auditorías externas en las que se verifica la información que consta en nuestra base de datos en comparación con la historia clínica original del centro.

## **Biobanco y muestras biológicas**

Durante la primera parte del estudio se tomarán muestras de 20 ml de sangre total que serán procesadas por medio de diferentes técnicas para la obtención de diferentes componentes biológicos (suero, plasma, ADN, ARN y células Mononucleares de sangre periférica: CMSP, para estudios fisiológicos); estas muestras biológicas serán preservadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. El Instituto tiene sus propios protocolos para la gestión de las muestras. Las muestras estarán identificadas con un código que permitirá su vinculación con la información clínica (cuestionario) depositada en el estudio. Con las muestras biológicas se realizará un banco de muestras biológicas con las cuales se harán estudios a los siguientes niveles:

Genómica (microarreglos de genotipificación) , transcriptómica (microarreglos de expresión)  
Y epigenómica.

## **Muestras biológicas a obtener**

Se obtendrán 20 ml de sangre en tubos con anticoagulante EDTA (4 tubos). Con un protocolo de laboratorio que se describe posteriormente en este documento.

Se extraerá plasma y células mononucleares de sangre periférica (PBMC por sus siglas en inglés).

## **Mediciones de los Biomarcadores**

Se utilizarán de protocolos estándar para la cuantificación de la proteína por medio de kits por medio de la técnica de Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas - ELISA (acrónimo del inglés, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*). Los kits de ELISA serán de la marca RAYBIOTECH®.

## **Aspectos éticos y confidencialidad**

Los investigadores involucrados en este trabajo de investigación, basaremos nuestro actuar en la Declaración de Helsinki, en las Guías Éticas internacionales para la Investigación Biomédica (CIOMS), en las Guías para la Buena Práctica Clínica, así como en el Reglamento de la Ley General de Salud, Reglamento de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información, así como en los Principios Bioéticos relacionados con los procesos de investigación en sujetos humanos. Se obtendrá el consentimiento informado de todos los pacientes con VIH y de las personas sin VIH, que deseen participar en el estudio. Los formularios y archivos informáticos que se remitan al centro coordinador de datos no contendrán variables que no posibiliten la identificación de personas.

## APORTACIONES DE NUESTRO ESTUDIO A LA SALUD PÚBLICA Y LA MEDICINA CLÍNICA

1. Con este estudio propondremos nuevos posibles grupos de factores de riesgo cardiovascular que nos ayuden a estratificar a los pacientes VIH en términos de encontrar patrones específicos que definan el riesgo cardiovascular entre los pacientes VIH y ver básicamente las diferencias que tiene con la población sin VIH. (análisis factorial)
2. El analizar el papel de los biomarcadores y su asociación con el riesgo cardiovascular estimado por estas escalas, nos permitirá observar su papel tanto de manera para tomarlos en cuenta como posibles factores predictores de riesgo. (análisis de regresión)
3. Como parte de un objetivo secundario y no menos importante, probaremos la confiabilidad de las escalas existentes para estimar riesgo cardiovascular en pacientes VIH comparándolas con pacientes no VIH. Esto nos permitirá evaluar la utilidad clínica de las diferentes escalas para clasificar a los pacientes VIH con un posible riesgo cardiovascular. (Análisis de concordancia y fiabilidad).

## RESULTADOS

Las características generales de los participantes figuran en el Cuadro 1. El 78 % de los participantes en el estudio son hombres, y el mecanismo de transmisión del VIH más frecuente es el de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (MSM) con un 44,5%. En promedio, los pacientes tienen 42,43 años. Se puede considerar que el 79,50% de la muestra se encuentra en un estado indetectable de acuerdo con la última carga viral reportada. El riesgo cardiovascular predicho (CVRp) se dividió en bajo riesgo (<10%), riesgo moderado (10% - 20%) y alto riesgo (> 20%). Se observó que hay muy pocos pacientes que tienen un alto riesgo (Figura 1) para cualquiera de las 4 puntuaciones CVRp. Se decidió dividirlos en bajo riesgo (<10%) y riesgo moderado-alto (> 10%)<sup>146, 147</sup> (Gráfica 2).

Es notable que la escala FRAMCHD estima un mayor porcentaje de CVRp moderado a alto seguido de la escala ASCVD, 21% y 11,4% respectivamente. Con respecto a la escala ASCVD, la escala se limitó a un tamaño muestral de n=114 porque la calculadora sólo estima los valores de CRVp en personas de 40 años de edad o mayores. Se comparó la escala D.A.D, frente a las escalas FRAMCHD, FRAMCVD y ASCVD. Se encontró que el D.A.D tiene una concordancia muy baja con FRAMCHD (CO a 70,0 Kappa a 0,178 p a 0,007) y FRAMCVD (CO a 80,0% Kappa a 0,187 p a 0,0261). Sin embargo, con respecto al ASCVD, se encontró una alta concordancia con la escala D.A.D (CO a 98,33% Kappa a 0,84 p a 0,000). Cuando comparamos el FRAMCHD con las otras escalas, encontramos baja concordancia. Se analizó la asociación de puntuaciones CVRp con algunas variables de interés. La carga viral inicial y el CD4 + inicial se asocian con todas las puntuaciones de CVRp; las puntuaciones D.A.D y

FRAMCVD se asociaron con los cuatro biomarcadores de interés, y en el caso de FRAMCHD y ASCVD, no se asoció con CRP. Los triglicéridos séricos se asociaron con las cuatro puntuaciones CVRp con una significación estadística elevada (Tabla 2). En relación con las enfermedades no transmisibles, la diabetes tipo 2 (T2D) se asoció con todas las puntuaciones, excepto FRAMCHD. El hipercolesterolemia se asoció únicamente con FRAMCVD y FRAMCHD.

No hubo asociación con coinfecciones, y los inhibidores de la integrasa (INTI) se asociaron con las 4 puntuaciones de CVRp (Tabla 2.1). En el GLM (gamma), tenemos una asociación significativa con todos los biomarcadores (Tabla 3). CRP, VCAM -1 y DIMERO - D presentaron una asociación positiva con los cuatro biomarcadores, excepto el CRP que no estaba asociado con FRAMCDH ( $p = 0,093$ ) y con DAD tuvo un efecto muy límite ( $p = 0,04$ ) (Tabla 4.2). El efecto de estos tres biomarcadores se mantuvo después de que se ajustó para *BMI, diagnóstico médico hvc, AgHBs + y carga viral inicial y CD4 inicial +*.

Acerca de IL-16, tanto en modelos ajustados como no ajustados presentaban una asociación negativa. En los modelos de regresión lineal, CRP y DIMERO - D, el cuartil más alto se asoció estadísticamente frente a la categoría de referencia. Esta asociación se observó en las cuatro puntuaciones de las escalas de CRVp.

Para el VCAM-1, se observó una asociación positiva entre todos los cuartiles, pero la asociación más significativa fue con el cuartil más alto (Tabla 4.1 y 4.2). IL-16 observó una asociación negativa con todas las puntuaciones CVRp en modelos no ajustados y ajustados; este efecto se observó en todos los cuartiles. En los modelos lineales ajustados, se realizó una

prueba de tendencia, pero no fue significativa.

### Análisis descriptivo

**Cuadro 1. Características de los participantes del estudio**

SEXO	n	%
Hombre	156	78
Mujer	44	22
<b>Índice de masa corporal <math>\mu</math>(DS)</b>	<b>25.02 (4.45)</b>	
MECANISMO DE TRASMISIÓN	n	%
<i>Usuarios de drogas por vía para enteral</i>	17	8.5
<i>Hombres que tienen sexo con hombres</i>	89	44.5
<i>Relaciones Heterosexuales</i>	81	40.5
<i>Otras (transfusiones, tatuajes)</i>	8	4
<i>Desconoce</i>	5	2.5
Alcoholismo actual	n	%
<i>si</i>	83	41.5
<i>no</i>	114	58.5
<b>EDAD (años) <math>\mu</math>(DS)</b>	<b>42.43 ( 8.36)</b>	
<b>Años en tratamiento ARV <math>\mu</math>(DS)</b>	<b>6.31 (4.96)</b>	
Cuento CD4+ (cel/mm <sup>3</sup> )		
Inicial	n	%
>200	106	53
< 200	94	47
Última	n	%
>200	9	4.5
< 200	191	95.5
CARGA VIRAL ( copias/ml)		
<i>Inicial</i>		
<40	12	6.00
40 - 10000	54	27.00
> 10000	134	67.00
<i>Última</i>		
<40	159	79.50
40 - 10000	31	15.50
> 10000	10	5.00
<i>n= 200</i>		

**Cuadro 1.** De los pacientes entrevistados, el 78% de los pacientes son hombres y el mecanismo de transmisión del VIH más prevalente es el de Hombres que tiene sexo con hombres (HSH) con un 44.5%. En promedio los pacientes tienen 42.43 años de vida. Se puede considerar que 79.50% de la muestra se encuentra en un estatus de *indetectabilidad* de acuerdo con la última carga viral reportada.

**Cuadro 2. Tratamiento ARV de los pacientes VIH+ del SAI- Cuautitlán**

<b>Prescripción Actual (ARV)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Grupos de antirretrovirales</b>		
<i>Inhibidores Nucleotidos/Nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs)</i>	87	43.5
<i>Inhibidores No Nucleotidos/Nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs)</i>	92	46
<i>Inhibidores de la Proteasa</i>	91	45.5
<i>Inhibidores de la Integrasa</i>	16	8
<i>Antagonistas CCR5 (Maraviroc)</i>	3	1.5
<b>Antirretrovirales específicos y/o combinaciones</b>		
Abacavir	8	4
Kaletra (Lopinavir + ritonavir)	32	16
Atazanavir	44	22
Atripla ( Efavirenz + tenofovir + Emtricitabina)	81	40.5
Truvada (Emtricitabina + Tenofovir)	69	34.5
Kivexa (Lamivudina + Abacavir)	25	12.5
<i>n = 200 , último tratamiento ARV reportado al momento de la entrevista, recordar que existe una combinación de ARV.</i>		

**Cuadro 2.** Los pacientes del SAI – Cuautitlán tienen en promedio 6.31 años de tratamiento ARV (Cuadro 1). Con respecto a la última prescripción reportada al momento de la entrevista el 46 % toma NNRTIs, seguido de los Inhibidores de proteasa (45.5%). Con respecto a los ARV combinados el 40.5% reporta tomar ATRIPLA, seguido de un 34.5% que toma TRUVADA. En cuanto a ARV de interés en particular el 22% toma Atazanavir y solo el 4% toma Abacavir . Cabe resaltar que ningún paciente ha utilizaba Indinavir en el momento de la entrevista.

**Cuadro 3. Historia Familiar de enfermedades no transmisibles de los pacientes VIH+ del SAI-**

**Cuautitlán**

	HF. DT2 (200)	HF. HAS (200)	HF. ENF.CARD (200)	HF. IAM (200)
<b>MADRE</b>				
<i>si</i>	33(66)	36(76)	10(20)	10(20)
<i>no</i>	67(134)	62(124)	90(180)	90(180)
<b>PADRE</b>				
<i>si</i>	21.5(43)	16.5(33)	14.07(28)	16(32)
<i>no</i>	78.5(157)	83.5(167)	85.93(171)	84(168)
%( <i>n</i> )				

**Cuadro 3.** Durante la entrevista se preguntó acerca de los antecedentes familiares de Diabetes tipo 2 (HFDT2), Hipertensión Arterial Sistémica (HFHAS), Enfermedad cardíaca (HFEC) y de Infarto agudo al Miocardio (HFIAM). Los antecedentes paternos y maternos de las enfermedades ya mencionadas se tomaron en cuenta. Los antecedentes fueron autorreportados, no se preguntó sobre la edad de inicio de la enfermedad en los padres. La HFDT2 materno es más común que el paterno (66% vs 21.5% respectivamente). El mismo patrón se observa con respecto al HFHAS. Es importante observar que el porcentaje de HF materno de enfermedad cardíaca fue el mismo que el de HFIAM (Cuadro 3).

**Cuadro 4. Tabaquismo en los pacientes VIH+ del SAI- Cuautitlán**

<b>Tabaquismo</b>		
<b>fumo alguna vez en su vida</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>si</i>	153	76.5
<i>no</i>	47	23.5
<b>Actualmente fuma</b>		
<i>diario</i>	44	22
<i>algunas veces</i>	48	24
<i>nunca</i>	108	54
<b>Edad de inicio <math>\mu(ds)</math></b>	17.72 (4.77)	
<b>Años que ha fumando <math>\mu(ds)</math></b>	15.35 (11.10)	
<b>Cigarros fumados al día <math>\mu(ds)</math></b>	5.52 (6.66)	
<b>Cigarros fumados en la última semana <math>\mu(ds)</math></b>	9.44 (21.33)	
<i>n = 200</i>		

**Cuadro 4.** El tabaquismo es un factor muy importante para muchos tipos de enfermedades, incluyendo las enfermedades cardiovasculares. De los pacientes entrevistados el 76.5% ha fumado alguna vez en su vida. Sin embargo, el 46% reporta que actualmente fuma (22% diario y 24% algunas veces). En promedio a los 17 años iniciaron a fumar y también se reporta que llevan 15.35 años fumando. Con respecto a la frecuencia de cigarros fumados, los pacientes reportan que consumen en promedio 5.52 cigarrillos/día y 9.44 cigarrillos fumados en la última semana.

**Cuadro 5. Marcadores Metabólicos y Biomarcadores en los pacientes VIH + (SAI – Cuautitlán).**

Marcador Clínico	$\mu$ (ds)	Mediana (IQ 25%-75%)
Colesterol Total mg/dl	176.59 (41.21)	172.5 (98.5 - 271.2)
HDL mg/dl	39.86 (11.2)	37.5 (32.25 - 46.1)
LDL mg/dl	105.87 (32.55)	99.5 (84.1 - 128)
Triglicéridos mg/dl	194.51 (117.1)	167.5 (121.25 - 227.75)
Bilirrubina Total mg/dl	1.06 (2.93)	0.5 (0.365 - 1.9)
Bilirrubina directa mg/dl	0.4 (2.14)	0.19 (0.1 - 0.3)
Bilirrubina indirecta mg/dl	0.6 (1.05)	0.3 (0.2 - 0.6)
Glucosa sérica mg/dl	104.87 (23.13)	99.5 (93.5 - 108)
Fosfatasa alcalina mg/dl	128.15 (63.11)	121 (149.5 - 250.5)
Deshidrogenasa láctica mg/dl	223.32 (103.5)	196 (149.5 - 250.5)
AST mg/dl	35.92 (29.82)	27 (22 - 38)
ALT mg/dl	50.88 (43.79)	39 (27 - 55.5)
Creatinina sérica (mg/dl)	0.97 (0.67)	0.9 (1.0 - 0.8)
<b>BIOMARCADORES</b>		
CRP-HS $\mu$ g/mL *	12.332 (19.226)	3.032 (0.00034 - 17.94)
IL-16 pg/mL	1817.087 (2931.71)	226.667 (13.33 - 1950.67)
VCAM-1 ng/mL	26.615 (19.72)	22.99 (13.62 - 32.37)
Dímero-D $\mu$ g/mL	0.4805 (0.1622)	0.5260 (0.4645 - 0.5602)

*n=200*

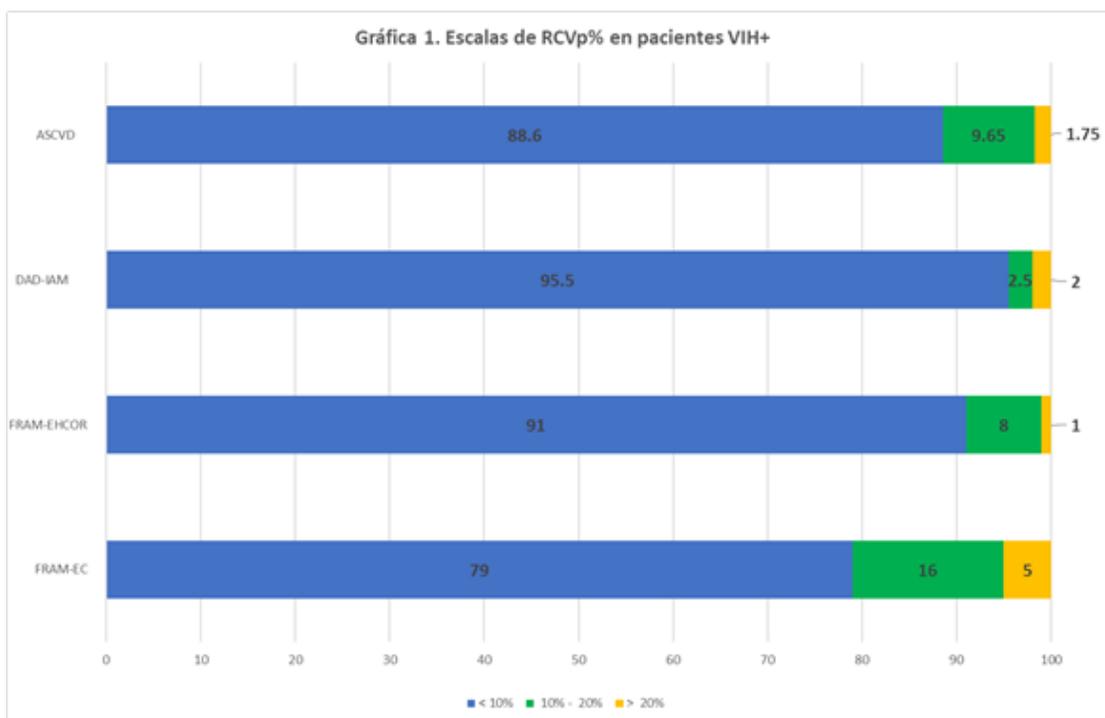
*\*n=141*

**Cuadro 5.** Como se ha mencionado anteriormente del expediente se tomó la última medición del marcador metabólico de interés y una medición (al mes anterior) previa. Los datos presentados en el Cuadro 5 son el promedio de ambas mediciones. Se describe el promedio y la mediana de cada marcador. Lo más importante de destacar es que tanto el promedio como la mediana de HDL , están por debajo de 40 mg/dl y que los triglicéridos séricos están por arriba de 150 mg/dl en ambos indicadores. Con respecto al biomarcador de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (CRP – HS) se observa una media de 4.97 mg/L (DS.7.9 mg/L).

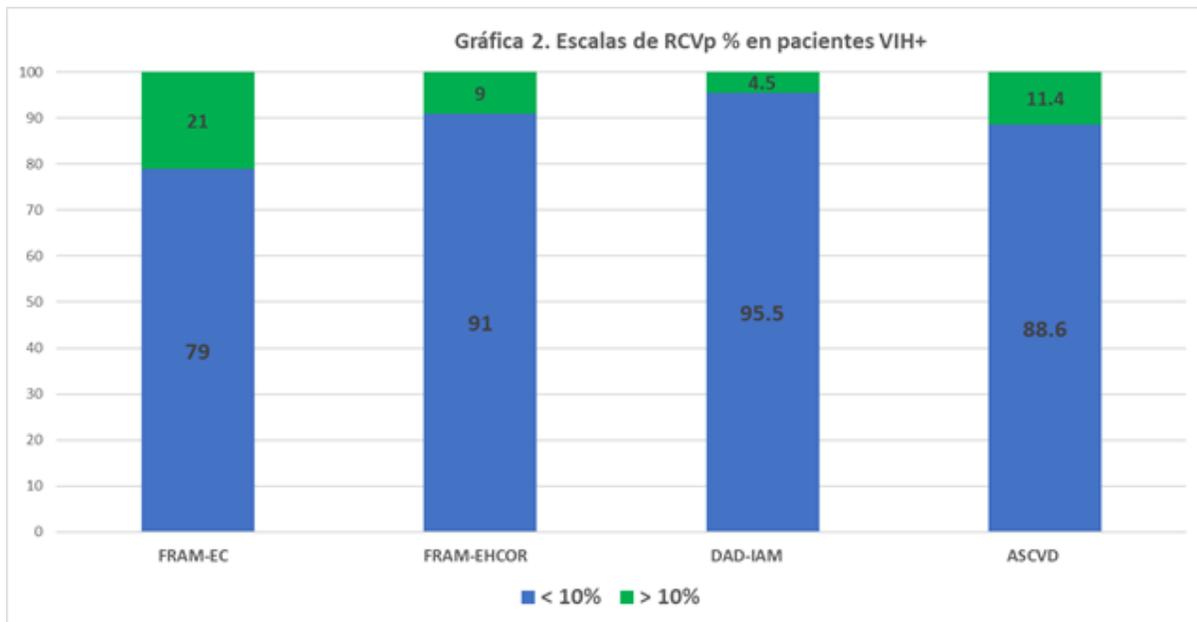
## Escalas de Riesgo Cardiovascular

Como se mencionó, se midieron 4 escalas (FRAM – EC, FRAM – ECHOR, DAD – IAM Y ASCVD). Para su cálculo se realizaron las siguientes actividades:

- Se utilizaron calculadoras electrónicas para su medición.
- Con respecto al perfil lipídico se utilizó el promedio de las dos mediciones antes descritas (Colesterol Total, HDL y LDL).
- Con respecto a la presión arterial sistólica se utilizó el promedio de dos mediciones, de la misma manera que los lípidos séricos.
- Para el tabaquismo actual se tomó valor positivo aquellos que reportaran que en la actualidad reportaron fumar actualmente “diario” o “algunas veces”.
- Para el antecedente familiar requerido en DAD se tomó aquellos que tuviesen positivo el antecedente paterno o materno de FHEC o de FHIAM. No se realizó ninguna comparación de como cambiaban los niveles de RCVp en DAD dependiendo de los antecedentes.



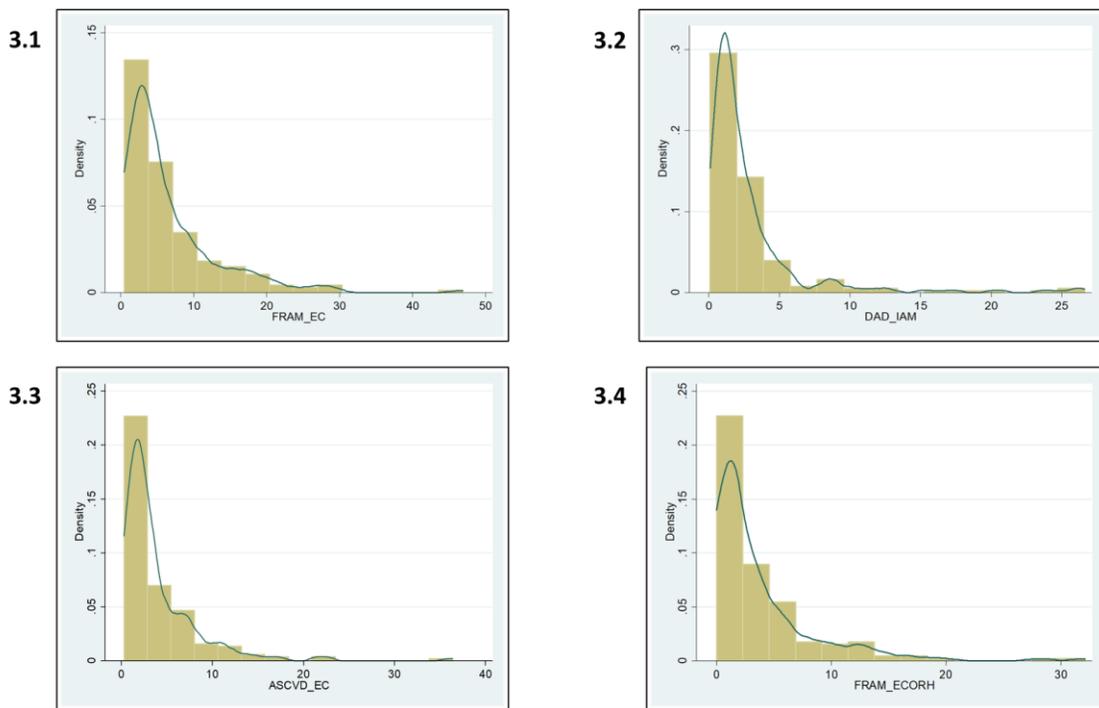
**Gráfica 1.** Se clasificó de acuerdo a los niveles: bajo (< 10%), Moderado (10% - 20%) y Alto (> 20%). Se observó que existen muy pocos pacientes que tengan un riesgo alto (Gráfico 1) por cualquiera de las 4 escalas.



**Gráfica 2.** Se decidió dividirlos en riesgo bajo (<10%) vs. riesgo de moderado a alto (> 10%). Es notable observar que la escala FRAM – EC estima en mayor porcentaje RVCp de moderado a alto seguido de la escala ASCVD (21% y 11.4% respectivamente). Con respecto a la escala ASCVD se restringió la escala a una n = 114 debido a que la calculadora solo estima valores de RVC en personas de 40 años y más edad.

### Análisis gráfico de las escalas de Riesgo Cardiovascular predicho para su análisis múltiple.

Se realizaron los histogramas para verificar la distribución de variables de las escalas de riesgo cardiovascular predicho, encontrando una distribución estadística tipo gamma 1 (figura 3). La distribución de probabilidad continua es adecuada para modelar el comportamiento de variables aleatoria con asimetría positiva, es decir variables que presentan mayor densidad de sucesos a la izquierda de la media de a la derecha.



**Figura 3.** Histogramas de densidad de Kernel donde se observa un sesgo una asimetría positiva; se observa una distribución tipo gamma en las cuatro escalas de riesgo cardiovascular predicho, **3.1** Escala FRAMINGHAM para enfermedad cardiovascular general a 10 años, **3.2** Escala D.A.D para infarto agudo al miocardio en personas que viven con VIH a 5 años, **3.3** Escala ASCVD para enfermedad arterioesclerótica a 10 años, **3.4** Escala FRAMINGHAM para enfermedad coronaria grave a 10 años.

Como hemos visto las escalas no presentan una distribución normal gráficamente. Es decir, variables de las escalas de riesgo cardiovascular, presentan una mayor densidad de valores a la izquierda de la media que a la derecha ajustando a la distribución gamma.

La distribución gamma se puede caracterizar del modo siguiente: si se está interesado en la ocurrencia de un evento generado inicialmente por un proceso de Poisson de media  $\lambda$ , la variable que mide el tiempo transcurrido hasta obtener  $n$  ocurrencias del evento sigue una distribución gamma con parámetros  $a = n \times \lambda$  (escala) y  $p = n$  (forma). Se denota Gamma  $(a, p)$ <sup>148.149</sup>.

***Campo de variación:***

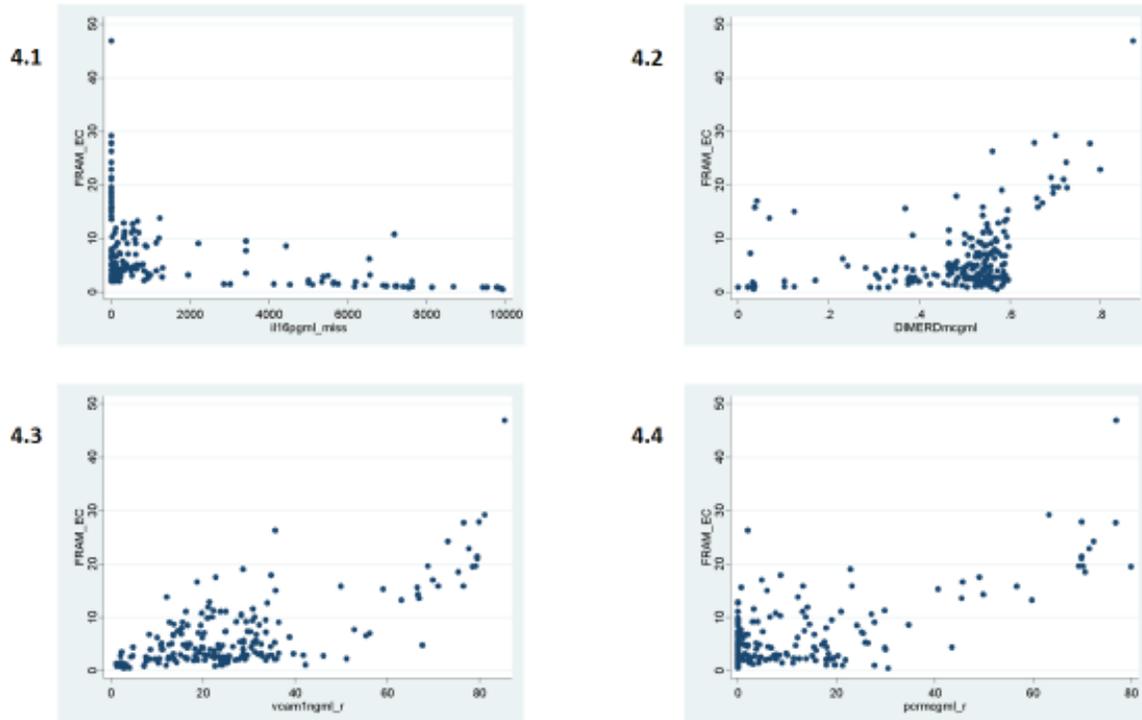
$$0 < x < \infty$$

Parámetros:

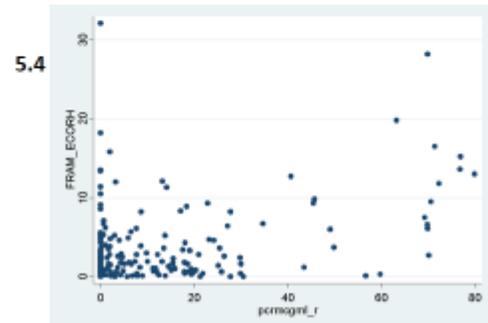
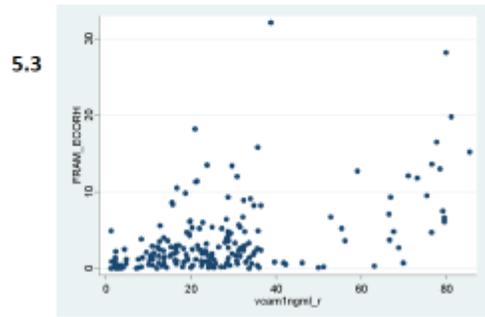
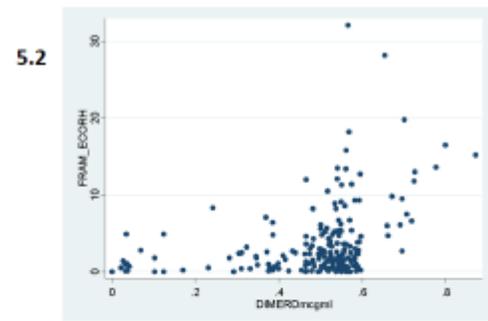
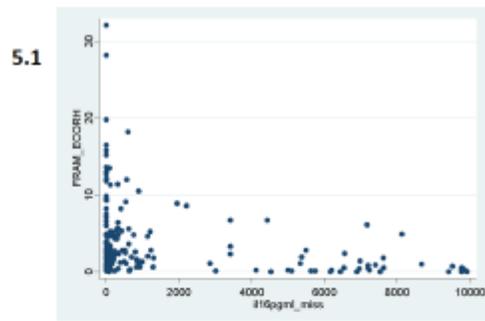
a: parámetro de escala,  $a > 0$

p: parámetro de forma,  $p > 0$

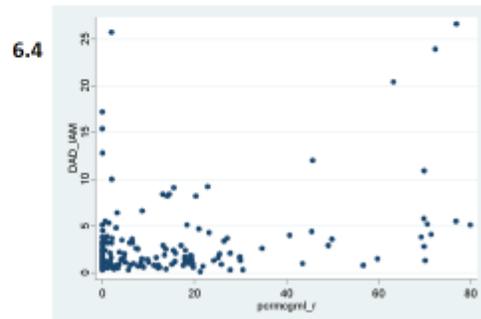
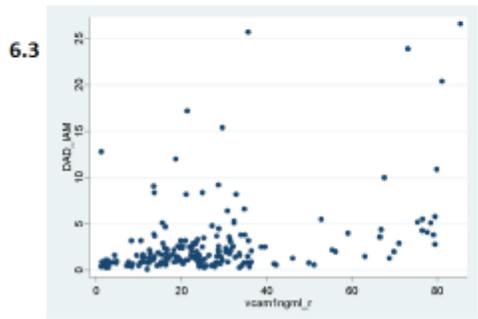
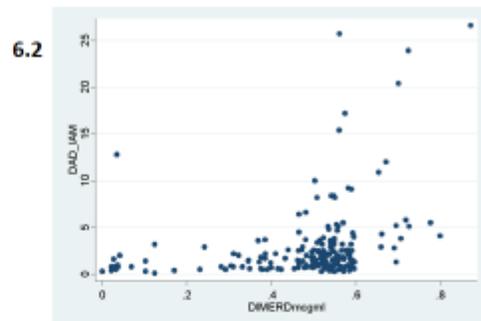
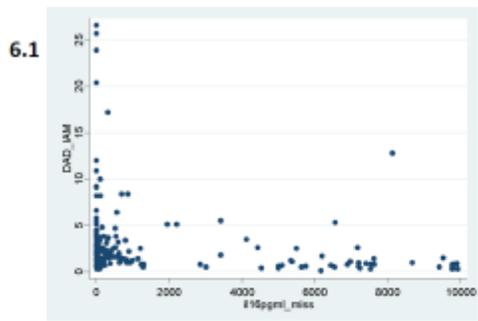
Relación gráfica entre los biomarcadores y las escalas de riesgo cardiovascular.



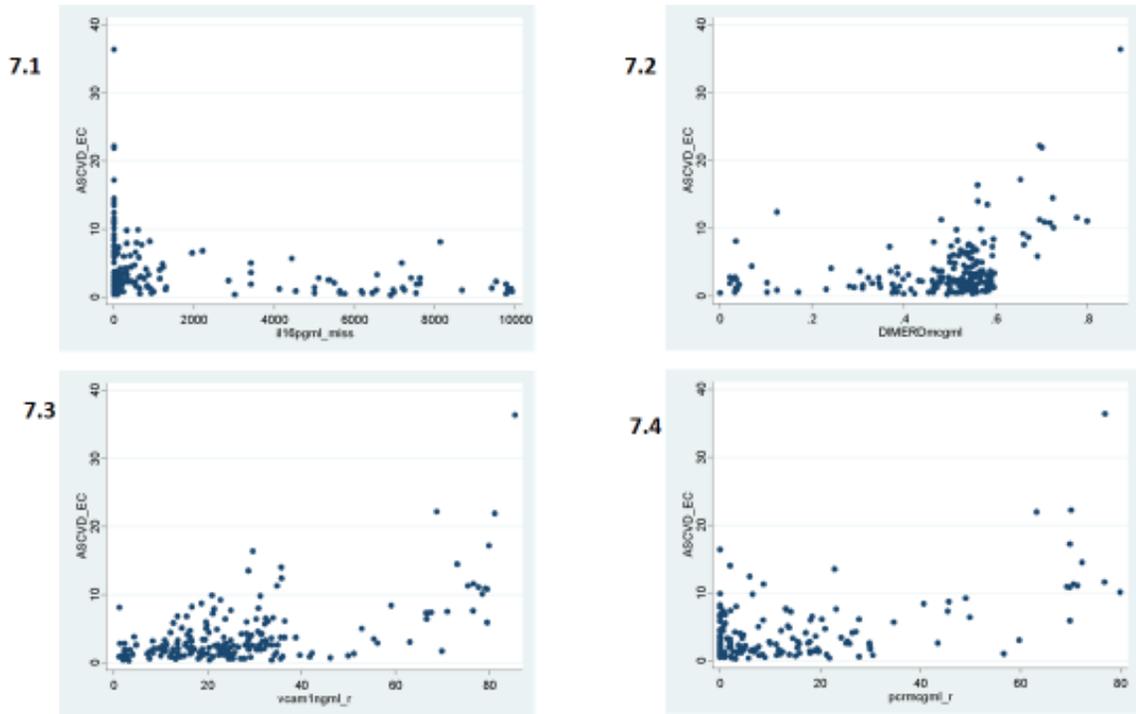
**Figura 4. Escala Framingham para riesgo Cardiovascular. 4.1 IL-16 4.2 Dímero D 4.3 VCAM-1 4.4 PCR**



**Figura 5. Escala Framingham para enfermedad coronaria . 5.1 IL-16 5.2 DÍMERO- D 5.3 VCAM-1 5.4 PCR**



**Figura 6. Escala DAD (Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Cohort) 6.1 IL-16 6.2 DÍMERO-D 6.3 VCAM-1 6.4 PCR**



**Figura 7. Escala ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) . 7.1 IL-16 7.2 DÍMERO-D 7.3 VCAM-1 7.4 PCR**

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, hemos verificado la asociación entre biomarcadores inflamatorios y riesgo cardiovascular. En primer lugar, para los cuatro RVCp, se encontraron niveles más altos de las escalas DIMERO-D y VCAM-1 en PLWH. El CVRp fue  $\geq 10\%$  en comparación con aquellos con  $< 10\%$ , excepto para IL - 16 que presentaban niveles inferiores en PLWH en la categoría CVRp superior. Su diferencia era estadísticamente significativa.

Estos hallazgos recientes coinciden con otros estudios en los que se encontró una asociación significativa con CRP, Cistatina , DIMERO - D, IL - 6 y TNF -  $\alpha$ , con el CRVp Score VACS y FRAMCVD <sup>150</sup>, sin embargo este estudio no es reproducible, porque hay pocos estudios donde CRVp se utilizan buscando asociación con biomarcadores inflamatorios. Los resultados más significativos son para DIMERO - D y CRP donde se ha encontrado una asociación directa con la mortalidad general y cardiovascular no atribuible al SIDA. <sup>151,152</sup> Con respecto al VCAM-1, la relación con los indicadores de riesgo de enfermedades cardiovasculares se ha encontrado con algunas asociaciones que son muy débiles, pero estadísticamente significativas. <sup>153</sup> Nuestros resultados se mantuvieron significativamente positivos incluso después del ajuste en modelos multivariados. Otro hallazgo importante es la asociación entre la carga viral inicial y el recuento inicial de CD4 + que se encontró asociado con niveles más altos de CVRp en nuestro que viven con VIH. Se sabe que existe una relación entre CD4 + y enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH. <sup>120</sup> Un resultado del Sistema Kaiser Permanente demostró que las tasas de Infarto al miocardio (MI) para VIH + personas con recuentos de CD4 > 500 células / mm<sup>3</sup> fueron similares para las personas infectadas por el VIH y no infectadas. <sup>143</sup> En resumen, mientras que el agotamiento inmune grave (por ejemplo, en recuentos de CD4 <200 células / mm<sup>3</sup>) puede contribuir a la ECV prematura. More

investigaciones recientes sugieren que esta relación puede ser menos clínicamente relevante entre aquellos con preservación inmune. En el ensayo clínico aleatorizado START Study Group no se demostró que el tratamiento inmediato de la TAR disminuye específicamente los eventos de enfermedad cardiovascular entre los pacientes VIH positivos con VIH-n-ingenuo con recuentos de CD4 > 500 células / mm<sup>3</sup> a pesar de la reducción en una serie de otros eventos clínicos atribuibles al SIDA y no al SIDA. <sup>144</sup> Será importante que el efecto de los niveles de Carga Viral y CD4 + sea más estudiado. Sin embargo, no exploramos esta relación para los propósitos de nuestro objetivo. En relación con coinfecciones como la Hepatitis Viral C y la Hepatitis Viral B, no encontramos ninguna asociación, pero decidimos ajustar para estas coinfecciones porque en muchos estudios se ha encontrado un papel importante en los niveles inflamatorios en pacientes con VIH. <sup>128</sup>

### **El papel de IL-16 como biomarcador entre la infección por VIH y CVRp.**

La interleucina-16 (IL-16) fue descrita inicialmente como una molécula de atracción específica de células T. <sup>146</sup> La proteína T de IL-16 está codificada por un gen pleiotrópico y se expresa por una variedad de células diferentes como células CD8 + T, macrófagos y células endoteliales. <sup>146,147</sup> La proteína IL-16 se produce en forma pro – IL-16, que más tarde es degradado por la caspasa-3, dando a esta interleucina propiedades antiinflamatorias y proinflamatorias. <sup>25,131</sup> Esta citoquina funciona como un quimioatrayente de, un modulador de la activación de células T y un inhibidor de la replicación del VIH. <sup>121</sup> IL-16 es una citoquina inmunomoduladora que ejerce efectos dependientes e independientes de CD4 y se caracteriza por actividad quimiotáctica, inducción de fosforilación génica temprana, estimulación de IL-1b proinflamatorio, IL-6, expresión TNFa en células monocíticas y modulación de apoptosis. <sup>135,140,153</sup>

El proceso de señalización de esta citoquina está mediado por CD4 (32) y se produce como

quimioatrayente para CD4 + células producidas por células T, células B y macrófagos en respuesta a la invasión viral/bacteriana. <sup>154</sup> En la infección por VIH-1, los niveles séricos de IL-16 se correlacionan con la progresión de la enfermedad. Una interacción IL-16 – CD4 podría preparar las células T para la proliferación independiente del antígeno, preservando así los números de células CD4 al mismo tiempo que inhibe la transcripción del VIH-1 induciendo un represor de la transcripción viral. IL-16 es una de las interleucinas derivadas de células CD81. <sup>155</sup> Un estudio reciente es para dilucidar la asociación de factores genéticos de acogida, IL-16 (rs 11556218, rs 4072111, rs 47778889) polimorfismo en 100 sujetos seropositivos VIH-1 (HSP) diferenciados sobre la base de la gravedad de la enfermedad (etapa I, II y III) y 150 sujetos de seropositivo VIH-1 (HSN). Los sujetos control fueron genotipados para IL 16 (rs11556218 T / G, rs4072111 C / T, rs4778889 T / C utilizando métodos PCR-RFLP. Encontraron IL-16 rs11556218 TG, genotipos GG (P a 0.003 para ambos) y alelo G se asoció significativamente (P <0.01) con riesgo estimado en 2.5, 4.4 y 2.59 pliegues. Il-16 rs407211 T alelo fue visto altamente protector (P <0.01) para el VIH -1. <sup>155</sup> La IL-16 tiene muchos efectos diferentes sobre la inflamación sistémica en el cuerpo humano. La IL-16 parece estar involucrado en varios de los factores de riesgo clave para la enfermedad cardiovascular (ECV), por lo tanto, la participación de IL-16 en la aterosclerosis, y la enfermedad metabólica, acaba de comenzar a ser investigada. En este estudio, IL-16 se presenta en un enfoque basado en algoritmos que combina IL-16 con varios otros marcadores para poder detectar individuos con riesgo intermedio de ECV. <sup>159 – 168</sup> Los hallazgos importantes asocian el aumento de los niveles plasmáticos de IL-16 con un mayor riesgo de enfermedad coronaria durante un seguimiento de cinco años que reporta un riesgo doble después del ajuste de los factores de riesgo de Framingham <sup>37</sup>. Genéticamente, ha habido algunos estudios que asocian el polimorfismo genético IL-16 (rs8034928, rs3848180, rs1131445, rs11556218, rs4778889 y rs4072111) con

enfermedad de las arterias coronarias (CAD) y un accidente cerebrovascular isquémico.<sup>158-161</sup> Ninguno de los estudios de polimorfismo genético ha investigado a los SNP en una cohorte prospectiva. En un estudio de seguimiento reciente, la placa carótida de pacientes asintomáticos tenía niveles más altos de ARNm DE IL-16.<sup>161,163</sup> Los niveles altos de proteína IL-16 (por encima de la mediana) se asociaron con una menor incidencia de eventos cardiovasculares postoperatorios durante un seguimiento medio de 21 meses (relación de riesgo, 0,47; intervalo de confianza del 95%, 0,22–0,99;  $p= 0,047$ ). Niveles de IL-16 correlacionados con los componentes estabilizadores de la placa: elastina, colágeno, matriz metaloproteinasa-2, inhibidores tisulares de metaloproteinasa-1, inhibidores tisulares de metaloproteinasa-2 y FOXP3 mRNA.<sup>163</sup> Este estudio muestra que los altos niveles de IL-16 están asociados con placas carótidas asintomáticas, expresión de factores que contribuyen a la estabilidad de la placa y disminución del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares durante un período de 2 años después de la cirugía, lo que sugiere que IL-16 podría tener un papel protector en la enfermedad aterosclerótica humana.<sup>161</sup> Hubo un estudio que investigó el papel de IL-16 en las células musculares lisas vasculares (VSMC) que demostró un aumento de la migración e invasión de VSMC después del tratamiento con IL-16. Los VSMC inactivos fueron tratados con IL-16 durante varios períodos de tiempo.<sup>168-172</sup> con una inducción específica de metaloproteinasa (MMP) -9 y activación de factores de transcripción factor nuclear (NF), proteína activadora (AP) -1, así como el inhibidor del ciclo celular p21WAF1 en VSMCs.<sup>162-166</sup> Otros estudios demostraron que la IL-16 puede afectar posiblemente la fibrosis cardíaca y el endurecimiento miocárdico en pacientes con fracción de eyección preservada, que se confirmó aún más en modelos animales experimentales.<sup>168-173</sup>

## LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Uno de los hallazgos más importantes es la asociación de IL-16 con las cuatro puntuaciones de riesgo cardiovascular, en este sentido se ha encontrado una nueva relación con una interleucina, aunque explorada con ECV, es la primera vez que se lleva a cabo en personas con VIH. Con respecto a VCAM-1, CRP y DIMERO - D, los resultados son consistentes con otros estudios y diferentes tipos de resultados, desde infarto agudo de miocardio hasta mortalidad cardíaca.<sup>11, 12, 21-24</sup> Hay muchos estudios en los que hemos estudiado la asociación con algunos indicadores clínicos de ECV como el espesor de los intima-medios caros (IACML) encontrando una asociación positiva especialmente con CRP y DIMERO – D.<sup>163</sup> Para entender este estudio debemos entender dos limitaciones importantes. El primero es el uso del 4 CVRp, aunque las escalas se han calculado para predecir la ECV, no predicen resultados como MI o infarto cerebral. Sin embargo, esta limitación puede predecir cambios subclínicos de la enfermedad isquémica como el CMIT, especialmente el FRAMCVD que tiene una alta correlación (24). Se sabe que las escalas CVRp como ASCVD y FRAMCHD subestiman la IM y la mortalidad cardíaca en pacientes con VIH. En segundo lugar, el estudio se ha llevado a cabo en un diseño de estudio transversal. Por lo tanto, la asociación entre las escalas CVRp y los biomarcadores debe validarse como sus propios predictores de pacientes con VIH en estudios con un mayor nivel de evidencia epidemiológica, especialmente para entender su base fisiopatológica inflamatoria. Debe estudiarse el papel de las variables del VIH.

## CONCLUSIONES.

La enfermedad por VIH-SIDA hoy en día debe abordarse en términos de una epidemiología transitoria en su historia natural de la enfermedad considerando como una infección crónica, donde las comorbilidades por las que la PLWH está muriendo actualmente no son enfermedades que definen el SIDA, sino un perfil de mortalidad por ECV. Es importante generar sus propias escalas de predicción para PLWH utilizando variables relacionadas con el VIH, como la carga viral, y CD4 +. Los biomarcadores deben seguir siendo examinados para detectar un posible "*inflamador*" que pueda explicar la relación entre la ECV y el VIH.

## CUADROS Y FIGURAS.

<b>Tabla 1. Características generales de PVVS, Hospital General de Cuautitlán Hospital General de Cuautitlán - SAI VIH</b>	
<b>Edad</b>	
Promedio(SD)	42.43 (8.38)
Mediana (IQ25% - IQ75%)	40.5 (36 - 49)
<b>Género n(%)</b>	
Masculino	156 (78)
Femenino	44 (22)
<b>Uso de lenguas indígenas n(%)</b>	
Sí	5 (2.5)
No	195 (97.5)
<b>Nivel de Estudios n(%)</b>	
Sin estudios	2 (1)
Educación primaria+	37 (18.5)
Educación secundaria+	65 (32.5)
Bachillerato+	59 (29.5)
Pregrado	34 (17)
Posgrado	3 (1.5)
<b>Mecanismo de Transmisión n(%)</b>	
Usuario de drogas parenteral	17 (8.5)
Hombres que tiene sexo con hombres (HSH)	89 (44.5)
Otros mecanismos	89 (44.5)
No sabe/No dice	5 (2.5)
<b>Número de parjas sexuales durante su vida</b>	
Promedio (SD)	25.9 (47.25)
Mediana (IQ25% - IQ75%)	8 (3 - 100)
<b>Años de Tratamiento</b>	
Promedio (SD)	6.31 (4.96)
Mediana (IQ25% - IQ75%)	5 (2 - 20)
<b>Tratamiento Actual n(%)</b>	
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs)	198 (99)
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs)	166 (83)
Inhibidores de la proteasa (PIs)	90 (45)
Inhibidores de la Integrasa (INSTIs)	16 (8)
<b>Coinfecciones</b>	
Hepatitis C	16 (8.0)
Tuberculosis Pulmonar	14 (7.0)
Hepatitis Viral	7 (3.5)
HBsAg (+)	9 (4.55)
<b>Carga Inicial CD4 +</b>	
Promedio (SD)	252.26 (270.26)
Mediana (IC25% - IC75%)	153.1 (48 - 762.51)
<b>Carga Final CD4 +</b>	
Promedio (SD)	469 (469.58)
Mediana (IQ25% - IQ75%)	432 (273 - 1174)
<b>Niveles Iniciales CD4 + n(%)</b>	
<200	113 (56.50)
200 - 349	32 (16.00)
350 - 499	22 (11.00)
≥500	33 (16.50)
<b>Niveles Finales CD4 + n(%)</b>	
<200	33 (16.50)
200 - 349	35 (17.50)
350 - 499	46 (23.00)
≥500	86 (43.00)
<b>Carga Viral Inicial</b>	
Promedio (SD)	400223.6 (1015038)
Mediana (IC25% - IC75%)	94598.5 (3695 - 413617)
<b>Carga Viral Final</b>	
Promedio (SD)	688.7 (59172.51)
Mediana (IQ25% - IQ75%)	39 (39 - 40)
<b>Niveles Iniciales de Carga Viral n(%)</b>	
<40	12 (6.00)
40 - 10000	54 (27.00)
>10000	134 (67.00)
<b>Niveles Finales de Carga Viral n(%)</b>	
<40	159 (79.50)
40 - 10000	31 (15.50)
>10000	10 (5.00)
n= 200	
*De origen argentino, incluyendo nivel académico completo e incompleto	

Tabla 2. Asociación entre Escalas Predictivas de Riesgo Cardiovascular y Variables Clínicas Hospital General de Cuantitlán - SAI VIH

Variables de Control VIH/SIDA	ASCVD		p-valor *	D.A.D		p-valor*	FRAM EC		p-valor*	FRAM ECO		p-valor*
	Mediana (IQ25% - IQ75%)	Mediana (IQ25% - IQ75%)		Mediana (IQ25% - IQ75%)	Mediana (IQ25% - IQ75%)		Mediana (IQ25% - IQ75%)	Mediana (IQ25% - IQ75%)		Mediana (IQ25% - IQ75%)	Mediana (IQ25% - IQ75%)	
Años en Tratamiento	6 (2 - 10)	10 (7 - 14)	0.0553	5 (2-9)	11.5 (8 - 15)	0.0006	5 (2-8)	8 (3 - 14)	0.026	5 (2-9)	7 (2-13)	0.2616
Carga Viral inicial	73915 (843 - 407046)	1284795 (1016238 - 1654327)	0.0002	88995 (3107 - 398138)	953424 (17500 - 1590330)	0.0246	72400 (3380 - 307000)	828413 (8880 - 1234556)	0.0008	83526 (3380 - 352308)	626206.5 (8880 - 1590330)	0.0298
Carga Viral Final	39 (39 - 40)	39 (39 - 39)	0.2867	39 (39-40)	39 (39 -40)	0.5246	39 (39-40)	39 (39-40)	0.5153	39 (39-40)	39 (39-40)	0.322
Carga Inicial CD4+	142 (47 - 344)	9 (8-11)	0.0022	162.5 (60-390)	11.5 (10 - 47)	0.0066	183 (88 - 398)	12 (8 - 217)	0.0001	153 (58 - 355)	136.5 (8 -584)	0.4799
Carga Final CD4+	458 (303 - 605)	543 (380 - 679)	0.2576	429.5 (271-606)	515 (380 - 793)	0.2494	415 (272 - 612)	494 (336 - 589)	0.6674	415.5 (263 - 603)	566 (380 - 782)	0.0202
<b>Biomarcadores</b>												
IL-16 [pg/mL]	226.667 (13.333 - 868)	4.673 (4.1566 - 5.211)	0.0001	250 (30.833 - 2535.833)	4.21 (4.143 - 111)	0.004	364.75 (83.833 - 4766.3)	5.452 (5.01-320)	0.0001	293.334 (40.5 - 3421.7)	5.11 (4.21 - 121)	0.0001
PCR [ug/mL]	2.978 (0.00034 - 17.9321)	69.91 (63.246 - 72.2991)	0.0001	3.206 (0.00034 - 17.5835)	23.878 (0.0304 - 69.91)	0.145	1.014 (0.00034 - 11.9343)	27.1431 (8.6 - 69.2532)	0.0001	2.978 (0.00034 - 17.11)	13.689 (0.00034 - 71.42)	0.129
Dímero-D [ug/mL]	0.5388 (0.4811 - 0.5658)	0.7067 (0.6539 - 0.726)	0.0001	0.5238 (0.4643 0.5562)	0.6141 (0.5606 - 0.701)	0.0043	0.5184 (0.4393 - 0.5493)	0.5818 (0.5150 - 0.6910)	0.0001	0.5205 (0.4394 - 0.5554)	0.5713 (0.5502 - 0.7240)	0.0001
VCAM-1 [ng/mL]	23.74 (16.3 - 32.37)	77.71 (73.16 - 79.56)	0.0001	22.595 (13.5586 - 31.55)	51.662 (21.3514-79.9212)	0.0148	19.96 (12 - 29.12)	49.91 (24.96 - 75.4)	0.0001	22.3424 (12.69 - 31.27)	48.925 (23.74 - 77.71)	0.0001
<b>Otras Variables Clínicas</b>												
IMC [Kg/m2]	24.22 (21.80 - 27.11)	25.65 (25.18 - 28.56)	0.0683	24.63(21.98 - 27.74)	25.49 (24.91 - 27.58)	0.4326	24.44 (21.66 - 27.18)	25.59 (23.11 - 28.30)	0.1835	24.68 (21.95 - 27.78)	25.56 (23.11 - 26.50)	0.7072
Triglicéridos [mg/dL]	168 (121.5 - 228)	243.5 (198.5 - 311.5)	0.0061	167 (120 - 223)	331.25 (189.5 - 360.5)	0.0067	157.5 (115 - 211)	226.5 (158.5 - 287)	0.0001	163.5 (118.5 - 217.5)	235.75 (189.5 - 311.5)	0.0025
Glucosa Sérica [mg/dL]	100.5 (94 - 112)	102.5 (101 - 118)	0.1145	99 (93.5 - 107.5)	114 (101 - 124.5)	0.0054	99 (93 - 106.5)	102.5 (97.5 - 116.5)	0.004	99 (93.5 - 108)	101 (97.5 - 115.5)	0.1472
AST [mg/dL]	27 (22 - 38)	38 (28 - 51)	0.0454	27 (22 - 38)	33 (25 - 69)	0.227	27 (22-35)	33 (25 - 46)	0.0064	27 (22 - 38)	28.5 (25 - 46)	0.0733
ALT [mg/dL]	40 (27 - 56.1)	39 (27 - 55)	0.8936	39 (27-55)	38.5 (29 - 75)	0.7345	38 (27 - 54)	39 (27 - 60)	0.5531	38.5 (27 - 55)	39 (27 - 52)	0.7537
Bilirrubina total [mg/dL]	0.5 (0.4 - 0.9)	0.7 (0.6 - 0.9)	0.912	0.49 (0.3 - 1)	0.7 (0.6 - 0.9)	0.2448	0.47 (0.39 - 1)	0.6 (0.34 - 0.9)	0.7335	0.5 (0.39 - 1)	0.5 (0.34 - 0.7)	0.8077
ALP [mg/dL]	122 (90 - 157)	115 (104 - 141)	0.7281	121 (92 - 154)	127.6 (98 - 166)	0.724	118 (87 - 149)	141 (112 - 172)	0.0035	122 (92 - 157)	112.5 (102 - 141)	0.613
LDH [mg/dL]	198 (144 - 278)	181 (121 - 321)	0.6493	197.5 (150 - 247)	168.5 (121 - 321)	0.4052	197 (152 - 254)	181 (134 - 232)	0.3753	197.5 (150 - 247)	174 (124 - 278)	0.5501
Circunferencia abdominal [cm]	90 (80 - 100)	94 (85 - 104)	0.4648	93.5 (85 - 97)	89 (78 - 100)	0.6762	88 (77 - 100)	93 (83 - 100)	0.1337	89 (78 - 100)	92.5 (88 - 94)	0.7295

\*La prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney 0.05

**Tabla 2.1 Asociación entre Escalas Predictivas de Riesgo Cardiovascular y Variables Clínicas Hospital General de Cuautitlán - SAI VIH**

Variable	SI/NO	ASCVD			D.A.D			FRAMEC			FRAMECO		
		<10	≥10	p-valor									
Enfermedades crónicas		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Dx. Med. Diabetes Tipo 2	SI	13 (68.42)	6 (31.58)	0.002	19 (79.17)	5 (20.83)	0.000	9 (37.5)	15 (62.5)	0.000	21 (81.5)	3 (12.5)	0.523
	No	88 (92.63)	7 (7.37)		171 (97.16)	5 (2.84)		150 (14.77)	26 (14.77)		161 (91.48)	15 (8.52)	
Dx. Med. Hipertensión	SI	9 (81.82)	2 (18.18)	0.457	19 (95)	1 (5)	1.000	14 (70)	6 (30)	0.267	17 (85)	3 (15)	0.323
	No	92 (89.32)	11 (10.68)		171 (95)	9 (5)		145 (80.56)	35 (19.44)		165 (91.67)	15 (8.33)	
Dx. Med. Hipertrigliceridemia	SI	45 (84.91)	8 (15.09)	0.248	79 (92.94)	6 (7.06)	0.251	63 (74.12)	22 (25.88)	0.105	72 (84.71)	13 (15.29)	0.007
	No	56 (91.8)	5 (8.2)		111 (96.52)	4 (3.48)		96 (83.48)	19 (16.52)		110 (95.65)	5 (4.35)	
Dx. Med. Hipercolesterolemia	SI	46 (85.19)	8 (14.81)	0.277	76 (92.68)	6 (7.32)	0.210	59 (71.95)	23 (28.05)	0.027	69 (84.15)	13 (15.85)	0.005
	No	55 (91.67)	5 (8.33)		114 (96.61)	4 (3.39)		100 (84.75)	18 (15.25)		113 (95.76)	5 (4.24)	
<b>Co-infecciones</b>													
Hepatitis C	SI	9 (90)	1 (10)	0.884	14 (87.5)	2 (12.5)	0.151	15 (93.75)	1 (6.25)	0.141	15 (93.75)	1 (6.25)	0.689
	No	92 (88.46)	12 (11.54)		176 (95.65)	8 (4.35)		144 (78.26)	40 (21.74)		167 (90.76)	17 (9.24)	
Tuberculosis	SI	6 (75)	2 (25)	0.210	12 (85.71)	2 (14.29)	0.098	11 (78.57)	3 (21.43)	0.929	13 (92.86)	1 (7.14)	0.801
	No	95 (89.62)	11 (10.38)		178 (95.7)	8 (4.3)		148 (79.57)	38 (20.43)		169 (90.86)	17 (9.14)	
Hepatitis B	SI	6 (85.71)	1 (14.29)	0.804	10 (100)	0 (0)	0.457	9 (90)	1 (10)	0.399	10 (100)	0 (0)	0.308
	No	95 (88.79)	12 (11.21)		180 (94.74)	10 (5.26)		150 (78.95)	40 (21.05)		172 (90.53)	18 (9.47)	
AhBsc	SI	6 (85.71)	1 (14.29)	0.804	10 (100)	0 (0)	0.457	9 (90)	1 (10)	0.399	10 (100)	0 (0)	0.308
	No	95 (88.79)	12 (11.21)		180 (94.74)	10 (5.26)		150 (78.95)	40 (21.05)		172 (90.53)	18 (9.47)	
<b>Tratamiento ARV</b>													
PI'S	SI	43 (82.69)	9 (17.31)	0.069	84 (93.33)	6 (6.67)	0.328	70 (77.78)	20 (22.22)	0.585	81 (90)	9 (10)	0.655
	No	58 (93.55)	4 (6.45)		106 (96.36)	4 (3.64)		89 (80.91)	21 (19.09)		101 (91.82)	9 (8.18)	
INSTI'S	SI	6 (60)	4 (40)	0.003	13 (81.25)	3 (18.75)	0.009	9 (56.25)	7 (43.75)	0.016	12 (75)	4 (25)	0.020
	No	95 (91.35)	9 (8.65)		177 (96.20)	7 (3.8)		150 (81.52)	34 (18.48)		170 (92.39)	14 (7.61)	
NNRTI'S	SI	84 (89.36)	10 (10.64)	0.577	160 (96.39)	6 (3.61)	0.047	134 (80.72)	32 (19.28)	0.344	154 (92.77)	12 (7.23)	0.053
	No	17 (85)	3 (15)		30 (88.24)	4 (11.76)		25 (73.53)	9 (26.47)		28 (82.35)	6 (17.65)	

\* Pueba Chi Cuadrada de Pearson, significancia del p-valor: 0.05

**Tabla 3. Asociación entre biomarcadores y escalas para riesgo cardiovascular en 200 PVVS. Hospital General de Cuautitlán - SAI VIH (modelos Gamma ajustados y no-ajustados)**

Escala para Riesgo Cardiovascular		Biomarcadores							
		PCR-US(n=197)	IC 95% p-valor	IL - 16 (n = 181)	IC 95% p-valor	VCAM - 1 (n = 200)	IC 95% p-valor	DIMERO - D (n = 200)	IC 95% p-valor
FRAM EC	<i>no-ajustada</i>	0.18	(0.12 - 0.24) p = 0.000	-0.000748	(-0.0008619 - -0.0006331) p = 0.000	0.21	(0.17 - 0.24) p = 0.000	7.37	(4.61 - 10.14) p = 0.000
	<i>ajustada*</i>	0.17	(0.11 - 0.25) p = 0.000	-0.000579	(-0.0006783 - -0.0004789) p = 0.000	0.19	(0.16 - 0.23) p = 0.000	3.73	(0.37 - 7.09) p = 0.030
FRAMECO	<i>no-ajustada</i>	0.06	(0.02 - 0.10) p = 0.006	-0.000427	(-0.0005143 - -0.000339) p = 0.000	0.12	(0.09 - 0.15) p = 0.000	5.96	(4.32 - 7.59) p = 0.000
	<i>ajustada*</i>	0.05	(-0.01 - 0.10) p = 0.093	-0.000347	(-0.0004273 - -0.0002659) p = 0.000	0.12	(0.10 - 0.15) p = 0.000	5.09	(3.69 - 6.50) p = 0.000
ASCVD+	<i>no-ajustada</i>	0.10	(0.05 - 0.14) p = 0.000	-0.000376	(-0.0005973 - -0.0001555) p = 0.001	0.10	(0.06 - 0.13) p = 0.000	5.61	(3.30 - 7.92) p = 0.000
	<i>ajustada*</i>	0.10	(0.05 - 0.14) p = 0.000	-0.000360	(-0.0005583 - -0.0001611) p = 0.000	0.08	(0.05 - 0.11) p = 0.000	4.15	(1.24 - 7.07) p = 0.005
DAD	<i>no-ajustada</i>	0.05	(0.02 - 0.09) p = 0.007	-0.000261	(-0.000374 - -0.0001484) p = 0.000	0.06	(0.04 - 0.09) p = 0.000	3.56	(1.98 - 5.14) p = 0.000
	<i>ajustada*</i>	0.05	(0.00 - 0.09) p = 0.04	-0.000236	(-0.0003358 - -0.0001357) p = 0.000	0.07	(0.04 - 0.19) p = 0.000	3.34	(1.85 - 4.83) p = 0.000

\*Ajustado por: IMC, diagnóstico de HVC, AgHBs+, carga viral inicial y niveles de CD4+ iniciales.

n = 114 +

**Tabla 4.1 Asociación entre escalas de riesgo y biomarcadores (modelos lineares no-ajustados)**

<b>Escala para Riesgo Cardiovascular</b>	<b>Biomarcador IQR</b>	<b>PCR US (n=197)</b>	<b>IC 95% p - valor</b>	<b>IL - 16 (n=181)</b>	<b>IC 95% p - valor</b>	<b>VCAM -1 (n = 200)</b>	<b>IC 95% p - valor</b>	<b>DIMERO -D (n = 200)</b>	<b>IC 95% p - valor</b>
<b>FRAMEC</b>	<i>Cuart 25%</i>	1.00		1.00		1.00		1.00	
	<i>Cuart 50%</i>	0.53	(-1.85 - 2.91) P=0.659	-9.19	(-11.46 - -6.92) P=0.000	2.88	(0.64 - 5.11) P=0.012	0.77	(-1.55 - 3.08) P=0.514
	<i>Cuart 75%</i>	1.75	(-0.63 - 4.13) P=0.149	-6.84	(-9.11 - -4.58) P=0.000	2.49	(0.26 - 4.73) P=0.029	1.76	(-0.55 - 4.07) P=0.135
	<i>Cuart 100%</i>	7.44	(5.06 - 9.82) P=0.000		(-13.46 - -8.93)P=0.000	9.42	(7.18 - 11.65) P=0.000	7.98	(5.66 - 10.29) P=0.000
<b>FRAMECO</b>	<i>Cuart 25%</i>	1.00		1.00		1.00		1.00	
	<i>Cuart 50%</i>	0.23	(-1.62 - 2.09) P=0.803	-4.60	(-6.42 - -2.77) P=0.000	2.29	(0.58 - 4.01) P=0.009	1.05	(-0.66 - 2.76) P=0.229
	<i>Cuart 75%</i>	-0.62	(-2.47 - 1.23) P=0.510	-3.10	(-4.93 - -1.28) P=0.001	1.86	(0.15 - 3.58) P=0.034	1.63	(-0.08 - 3.34) P=0.062
	<i>Cuart 100%</i>	2.37	(0.52 - 4.22) P=0.012	-5.72	(-7.54 - -3.90) P=0.000	5.46	(3.74 - 7.17) P=0.000	5.31	(3.60 - 7.02) P=0.000
<b>ASCVD+</b>	<i>Cuart 25%</i>	1.00		1.00		1.00		1.00	
	<i>Cuart 50%</i>	1.10	(-1.38 - 3.59) P=0.381	-5.31	(-7.68 - -2.94) P=0.000	1.07	(-1.66 - 3.80) P=0.439	0.63	(-2.03 - 3.28) P=0.641
	<i>Cuart 75%</i>	0.14	(-2.42 - 2.71) P=0.913	-4.50	(-6.69 - -2.30) P=0.000	1.51	(-1.18 - 4.21) P=0.269	1.49	(-1.10 - 4.08) P=0.257
	<i>Cuart 100%</i>	4.63	(2.31 - 6.96) P=0.000	-5.16	(-7.84 - -2.49) P=0.000	5.26	(2.63 - 7.89) P=0.000	5.38	(2.93 - 7.83) P=0.000
<b>DAD</b>	<i>Cuart 25%</i>	1.00		1.00		1.00		1.00	
	<i>Cuart 50%</i>	0.75	(-0.83 - 2.33) P=0.348	-3.61	(-5.18 - -2.03) P=0.000	1.25	(-0.27 - 2.77) P=0.107	0.74	(-0.74 - 2.23)P=0.326
	<i>Cuart 75%</i>	0.1	(-1.48 - 1.68) P=0.900	-2.81	(-4.39 - -1.24) P=0.001	1.11	(-0.14 - 2.63) P=0.153	0.96	(-0.52 - 2.45) P=0.203
	<i>Cuart 100%</i>	2.21	(0.63 - 3.79) P=0.006	-3.99	(-5.57 - -2.42) P=0.000	3.35	(1.83 - 4.87) P=0.000	3.86	(2.37 - 5.35) P=0.000
<i>n = 114 +</i>									

**Tabla 4.2 Asociación entre escalas de riesgo cardiovascular y biomarcadores (modelos de regresión lineal ajustados)**

Escales para Riesgo Cardiovascular	Biomarcador IQR	PCR US (n=197)	IC 95% p-valor	IL - 16 (n=181)	IC 95% p-valor	VCAM -1 (n=200)	IC 95% p-valor	DIMERO-D (n = 200)	IC 95% p-valor
FRAMEC	Cuart 25%	1		1.00		1.00		1	
	Cuart 50%	0.38	(-1.95 - 2.71) P=0.746	-8.16	(-10.40 - -5.91) P=0.000	2.58	(0.43 - 4.73) P=0.019	0.97	(-1.30 - 3.24) P=0.401
	Cuart 75%	1.29	(-1.03 - 3.61) P=0.275	-5.76	(-7.10 - -3.57) P=0.000	2.67	(0.54 - 4.80) P=0.014	1.72	(-0.53 - 3.97) P=0.133
	Cuart 100%	5.91	(3.45 - 8.38) P=0.000	-10.19	(-12.45 - -7.93) P=0.000	8.35	(6.15 - 10.55) P=0.000	6.66	4.33 - 8.98 P=0.000
FRAMECO	Cuart 25%	1.00		1.00		1.00		1	
	Cuart 50%	0.31	(-1.52 - 2.14) P=0.738	-4.19	(-6.07 - -2.32) P=0.000	2.12	(0.43 - 3.89) P=0.014	1.24	(-0.48 - 2.96) P=0.155
	Cuart 75%	-0.86	(-2.68 - 0.97) P=0.356	-2.53	(-4.39 - -0.66) P=0.008	1.91	(0.23 - 3.60) P=0.026	1.52	(-0.19 - 3.22) P=0.081
	Cuart 100%	1.84	(-0.10 - 3.78) P=0.063	-5.07	(-6.95 - -3.18) P=0.000	5.01	(3.27 - 6.74) P=0.000	4.77	(3.01 - 6.54) P=0.000
ASCVD+	Cuart 25%	1.00		1.00		1.00		1	
	Cuart 50%	1.01	(-1.54 - 3.56) P=0.435	-4.77	(-7.16 - -2.38) P=0.000	1.06	(-1.67 - 3.79) P=0.444	0.6	(-2.05 - 3.25) P=0.652
	Cuart 75%	-0.30	(-2.92 - 2.31) P=0.818	-3.90	(-6.17 - -1.69) P=0.001	1.68	(-0.98 - 4.33) P=0.213	1.23	(-1.37 - 3.83) P=0.352
	Cuart 100%	3.90	(1.32 - 6.48) P=0.003	-4.61	(-7.31 - -1.91) P=0.001	4.71	(2.02 - 7.21) P=0.001	4.53	(1.99 - 7.06) P=0.001
DAD	Cuart 25%	1.00		1.0		1.00		1	
	Cuart 50%	0.71	(-0.89 - 2.36) P=0.381	-3.40	(-5.03 - -1.77) P=0.000	1.12	(-0.41 - 2.66) P=0.150	0.85	(-0.67 - 2.37) P=0.272
	Cuart 75%	-0.09	(-1.68 - 1.51) P=0.915	-2.54	(-4.17 - -0.91) P=0.002	1.18	(-0.34 - 2.70) P=0.128	0.92	(-0.59 - 2.43) P=0.230
	Cuart 100%	1.83	(0.14 - 3.53) P=0.034	-3.82	(-5.47 - -2.18) P=0.000	3.14	(1.57 - 4.72) P=0.000	3.64	(2.08 - 5.20) P=0.000

\*Ajustado por: IMC, diagnóstico de HVC, AgHBs+, carga viral inicial y niveles de CD4+ iniciales.

n = 114 +

**Tabla 3. Asociación de biomarcadores y escalas de CRVp en 200 personas que viven con VIH SAI – CUAUTITLAN (modelos gamma ajustados y no ajustados).**

Cardiovascular risk score		Biomarkers							
		HS CRP (n=197)	CI 95% p - value	IL - 16 (n = 181)	CI 95% p - value	VCAM -1 (n = 200)	CI 95% p - value	DIMER - D (n = 200)	CI 95% p - value
FRAMCVD	no- adjust	0.18	(0.12 - 0.24) p= 0.000	-0.000748	(-0.0008619 - -0.0006331) p= 0.000	0.21	(0.17 - 0.24) p=0.000	7.37	(4.61 - 10.14) p= 0.000
	adjust*	0.17	(0.11 - 0.25) p= 0.000	-0.000579	(-0.0006783 - -0.0004789) p= 0.000	0.19	(0.16 - 0.23) p= 0.000	3.73	(0.37 - 7.09) p= 0.030
FRAMCHD	no- adjust	0.06	( 0.02 - 0.10) p= 0.006	-0.000427	(-0.0005143 - -0.000339) p= 0.000	0.12	(0.09 - 0.15) p= 0.000	5.96	(4.32 - 7.59) p= 0.000
	adjust*	0.05	(-0.01 - 0.10) p= 0.093	-0.000347	( -0.0004273 - -0.0002659) p= 0.000	0.12	(0.10 - 0.15) p= 0.000	5.09	(3.69 - 6.50) p= 0.000
ASCVD+	no- adjust	0.10	(0.05 - 0.14) p= 0.000	-0.000376	(-0.0005973 - -0.0001555) p= 0.001	0.10	(0.06 - 0.13) p= 0.000	5.61	(3.30 - 7.92) p= 0.000
	adjust*	0.10	(0.05 - 0.15) p= 0.000	-0.000360	(-0.0005583 - -0.0001611) p= 0.000	0.08	(0.05 - 0.11) p= 0.000	4.15	(1.24 - 7.07) p= 0.005
DAD	no- adjust	0.05	(0.02 - 0.09) p= 0.007	-0.000261	( -0.000374 - -0.0001484) p= 0.000	0.06	(0.04 - 0.09) p= 0.000	3.56	(1.98 - 5.14) p= 0.000
	adjust*	0.05	(0.00 - 0.09) p= 0.04	-0.000236	( -0.0003358 - -0.0001357) p=0.000	0.07	(0.04 - 0.10) p= 0.000	3.34	(1.85 - 4.83) p= 0.000
*adjustment by bmi, hcv diagnosis, AgHBs +, and Initial viral load and initial CD4+									
n = 114 +									

**Tabla 4.1. Asociación de biomarcadores y escalas de CRVp en 200 personas que viven con VIH**

**SAI – CUAUTITLÁN (modelos lineales no ajustados).**

Cardiovascular Risk Score	Biomarker IQR	HS CRP (n =197)	CI 95% p - value	IL - 16 (n = 181)	CI 95% p - value	VCAM -1 (n = 200)	CI 95% p - value	DIMER - D (n = 200)	CI 95% p - value
FRAMCVD	Cuart 25%	1.00		1.00		1.00		1.00	
	Cuart 50%	0.53	(-1.85 - 2.91) P= 0.659	-9.19	(-11.46 - -6.92) P= 0.000	2.88	(0.64 - 5.11) P= 0.012	0.77	(-1.55 - 3.08) P= 0.514
	Cuart 75%	1.75	(-.63 - 4.13) P= 0.149	-6.84	(-9.11 - -4.58) P= 0.000	2.49	(0.26 - 4.73) P= 0.029	1.76	(-.55 - 4.07) P= 0.135
	Cuart 100%	7.44	(5.06 - 9.82) P=0.000	-11.19	(-13.46 - -8.93) P= 0.000	9.42	(7.18 - 11.65) P= 0.000	7.98	(5.66 - 10.29) P= 0.000
FRAMCHD	Cuart 25%	1.00		1.00		1.00		1.00	
	Cuart 50%	0.23	(-1.62 - 2.09) P= 0.803	-4.60	(-6.42 - -2.77) P= 0.000	2.29	(.58 - 4.01) P= 0.009	1.05	(-0.66 - 2.76) P= 0.229
	Cuart 75%	-0.62	(-2.47 - 1.23) P= 0.510	-3.10	(-4.93 - -1.28) P= 0.001	1.86	(0.15 - 3.58) P=0.034	1.63	(-0.08 - 3.34) P= 0.062
	Cuart 100%	2.37	(.52 - 4.22) P= 0.012	-5.72	(-7.54 - -3.90) P= 0.000	5.46	(3.74 - 7.17) P= 0.000	5.31	(3.60 - 7.02) P= 0.000
ASCVD+	Cuart 25%	1.00		1.00		1.00		1.00	
	Cuart 50%	1.10	(-1.38 - 3.59) P= 0.381	-5.31	(-7.68 - -2.94) P= 0.000	1.07	(-1.66 - 3.80) P= 0.439	0.63	(-2.03 - 3.28) P= 0.641
	Cuart 75%	0.14	(-2.42 - 2.71) P= 0.913	-4.50	(-6.69 - -2.30) P= 0.000	1.51	(-1.18 - 4.21) P= 0.269	1.49	(-1.10 - 4.08) P= 0.257
	Cuart 100%	4.63	(2.31 - 6.96) P= 0.000	-5.16	(-7.84 - -2.49) P= 0.000	5.26	(2.63 - 7.89) P= 0.000	5.38	(2.93 - 7.83) P= 0.000
DAD	Cuart 25%	1.00		1.00		1.00		1.00	
	Cuart 50%	0.75	(-0.83 - 2.33) P= 0.348	-3.61	(-5.18 - -2.03) P= 0.000	1.25	(-0.27 - 2.77) P= 0.107	0.74	(-0.74 - 2.23) P= 0.326
	Cuart 75%	0.10	(-1.48 - 1.68) P= 0.900	-2.81	(-4.39 - -1.24) P= 0.001	1.11	(-0.41 - 2.63) P= 0.153	0.96	(-0.52 - 2.45) P= 0.203
	Cuart 100%	2.21	(0.63 - 3.79) P=0.006	-3.99	(-5.57 - -2.42) P= 0.000	3.35	(1.83 - 4.87) P= 0.000	3.86	(2.37 - 5.35) P= 0.000
<i>n = 114 +</i>									

**Tabla 4.2. Asociación de biomarcadores y escalas de CRVp en 200 personas que viven con VIH SAI – CUAUTITLÁN (modelos lineales ajustados).**

Cardiovascular Risk Score	Biomarker IQR	HS CRP (n=197)	CI 95% p - value	IL - 16 (n = 181)	CI 95% p - value	VCAM -1 (n = 200)	CI 95% p - value	DIMER - D (n = 200)	CI 95% p - value
<b>FRAMCVD</b>	<i>Cuart 25%</i>	1		1.00		1.00		1.00	
	<i>Cuart 50%</i>	0.38	(-1.95 - 2.71) P= 0.746	-8.16	(-10.40 - -5.91) P= 0.000	2.58	(0.43 - 4.73) P=0.019	0.97	(-1.30 - 3.24) P= 0.401
	<i>Cuart 75%</i>	1.29	(-1.03 - 3.61) P= 0.275	-5.76	(-7.10 - -3.57) P= 0.000	2.67	(0.54 - 4.80) P= 0.014	1.72	(-0.53 - 3.97) P= 0.133
	<i>Cuart 100%</i>	5.91	(3.45 - 8.38) P= 0.000	-10.19	(-12.45 - -7.93) P= 0.000	8.35	(6.15 - 10.55) P= 0.000	6.66	(4.33 - 8.98) P= 0.000
<b>FRAMCHD</b>	<i>Cuart 25%</i>	1.00		1.00		1.00		1.00	
	<i>Cuart 50%</i>	0.31	(-1.52 - 2.14) P= 0.738	-4.19	(-6.07 - -2.32) P=0.000	2.12	(0.43 - 3.89) P= 0.014	1.24	(-0.48 - 2.96) P= 0.155
	<i>Cuart 75%</i>	-0.86	(-2.68 - .97) P= 0.356	-2.53	(-4.39 - -.66) P= 0.008	1.91	(0.23 - 3.60) P= 0.026	1.52	(-0.19 - 3.22) P= 0.081
	<i>Cuart 100%</i>	1.84	(-0.10 - 3.78) P= 0.063	-5.07	(-6.95 - -3.18) P= 0.000	5.01	(3.27 - 6.74) P= 0.000	4.77	(3.01 - 6.54) P= 0.000
<b>ASCVD+</b>	<i>Cuart 25%</i>	1.00		1.00		1.00		1.00	
	<i>Cuart 50%</i>	1.01	(-1.54 - 3.56) P= 0.435	-4.77	(-7.16 - -2.38) P= 0.000	1.06	(-1.67 - 3.79) P= 0.444	0.60	(-2.05 - 3.25) P= 0.652
	<i>Cuart 75%</i>	-0.30	(-2.92 - 2.31) P= 0.818	-3.90	(-6.17 - -1.69) P= 0.001	1.68	(-0.98 - 4.33) P= 0.213	1.23	(-1.37 - 3.83) P= 0.352
	<i>Cuart 100%</i>	3.90	(1.32 - 6.48) P= 0.003	-4.61	(-7.31 - -1.91) P= 0.001	4.71	(2.02 - 7.41) P= 0.001	4.53	(1.99 - 7.06) P= 0.001
<b>DAD</b>	<i>Cuart 25%</i>	1.00		1.00		1.00		1.00	
	<i>Cuart 50%</i>	0.71	(-.89 - 2.36) P= 0.381	-3.40	(-5.03 - -1.77) P= 0.000	1.12	(-0.41 - 2.66) P= 0.150	0.85	(-0.67 - 2.37) P= 0.272
	<i>Cuart 75%</i>	-0.09	(-1.68 - 1.51) P= 0.915	-2.54	(-4.17 - -.91) P= 0.002	1.18	(-0.34 - 2.70) P= 0.128	0.92	(-0.59 - 2.43) P= 0.230
	<i>Cuart 100%</i>	1.83	(0.14 - 3.53) P= 0.034	-3.82	(-5.47 - -2.18) P= 0.000	3.14	(1.57 - 4.72) P= 0.000	3.64	(2.08 - 5.20) P= 0.000
*adjustment by bmi, hcv diagnosis, and Initial viral load and initial CD4+									
n = 114 +									

## BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Informe 2019 de ONUSIDA para el día mundial del SIDA.
2. Morano Amado LE, Solla Ruiz I. Enfermedad cardiovascular e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana- Revista Panamericana de Infectología 2007; 9 (3): 39-49.
3. Carpentier A, Patterson B, Uffelman K, et al. Mechanism of highly Active antiretroviral therapy induced hyperlipidemia in HIV infected Individuals. *Atherosclerosis* 2005; 178 (1): 165-172.
4. Censida. Boletín 1 de Diciembre, Día Mundial del sida / México, 2019. Disponible en [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513718/BOLETIN\\_D\\_A\\_MUNDIAL\\_28\\_NOV\\_VFIN.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513718/BOLETIN_D_A_MUNDIAL_28_NOV_VFIN.pdf)
5. FM Islam, J Wu, J Jansson and DP Wilson : Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Medicine* 2012.
6. Kathy P, Signe W. HIV infection, aging and cardiovascular disease: epidemiology and prevention. *Sexual Health* 2011; 8: 465-473.
7. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 115-124.
8. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. The intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human immunodeficiency virus associated cardiomyopathy. *Circulation* 1999, 100: 633-639.
9. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. *Heart* 1998; 79: 599-604.
10. Lewis W, Grupp IL, Grupp G, et al. Cardiac dysfunction in the HIV-1 transgenic mouse treated with zidovudine. *Lab Invest* 2000; 80: 187-197.
11. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *N Engl J Med* 2000; 343: 759-766.
12. Domanski MJ, Sloas MM, Follman DA, et al. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1995, 127: 137-146.
13. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998, 351: 1881-1883.
14. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIVinfected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001, 15: 329-334.
15. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 313-319.
16. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000. 275: 20251-20254.
17. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, et al. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000. 25: 312-321.
18. Cheitlin M. Cardiac involvement in HIV-infected patients. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/cardiac-involvement-in-hiv-infectedpatients>
19. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. *Circulation* 1995; 92 (11): 3229-3234.
20. Estok L, Wallach F. Cardiac tamponade in a patient with AIDS: a review of pericardial disease in patients with HIV infection. *Mt Sinai J Med* 1998; 65 (1): 33-39.
21. Eisenberg MJ, Gordon AS, Schiller NB. HIV-associated pericardial effusions. *Chest* 1992; 102 (3): 956-958.

22. Chen Y, Brennessel D, Walters J, et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of the literature. *Am Heart J* 1999; 137 (3): 516-521.
23. Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 50 (3): 218-236.
24. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (7): 587-610.
25. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11 (4): 792-799.
26. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14 (12):1071-1077.
27. Barbaro G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5 (4): 337-343
28. Cardoso JS, Moura B, Martins L, et al. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Int J Cardiol* 1998; 63 (1): 37-45.
29. Schuster I, Thöni GJ, Edérhy S, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol* 2008; 101 (8): 1213-1217.
30. Sepúlveda RT, Jiang S, Beischel J, et al. Cocaine injection and coxsackievirus B3 infection increase heart disease during murine AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25 Suppl 1: S19-26.
31. Liang H, Wang X, Chen H, et al. Methamphetamine enhances HIV infection of macrophages. *Am J Pathol* 2008; 172 (6): 1617-1624.
32. Schocken DD, Holloway JD, Powers PS. Weight loss and the heart. Effects of anorexia nervosa and starvation. *Arch Intern Med* 1989; 149 (4): 877-881.
33. Hurwitz BE, Klaus JR, Llabre MM, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167 (2): 148-154.
34. Wharton JM, Demopoulos PA, Goldschlager N. Torsade de pointes during administration of pentamidine isethionate. *Am J Med* 1987; 83 (3): 571-576.
35. Lähdevirta J, Maury CP, Teppo AM, et al. Elevated levels of circulating cachectin/ tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85 (3): 289-291.
36. Monsuez JJ, Escaut L, Teicher E, et al. Cytokines in HIV-associated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 120 (2): 150-157.
37. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human G. Risso / *Rev Fed Arg Cardiol*. 2012; 41(4): 235-248 246 immunodeficiency virus-associated cardiomyopathy. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS (GISCA). *Circulation* 1999; 100 (9): 933-939.
38. Pellicelli A, Barbaro G, Palmieri F, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV disease: a systematic review. *Angiology* 2001, 52: 31-41.
39. Seoane L, Shellito J, Welsh D, de Boisblanc BP. Pulmonary hypertension associated with HIV infection. *South Med J* 2001, 94: 635-639.
40. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177 (1): 108-113.
41. Reinsch, N, Buhr, C, Krings, P, et al. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. *HIV Med* 2008; 9 (7): 550-556.

42. Pellicelli AM, Palmieri F, Cicalini S, et al. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946: 82-94.
43. Limsukon A, Saeed AI, Ramasamy V, et al. HIV-related pulmonary hypertension. *Mt Sinai J Med* 2006; 73 (7): 1037-1044.
44. Cicalini S, Forcina G, De Rosa FG. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect* 2001; 42 (4): 267-271.
45. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, et al. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (4): 426-432.
46. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical pathological study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 1071-1077.
47. Chyu KY, Birnbaum Y, Naqvi T, et al. Echocardiographic detection of Kaposi's sarcoma causing cardiac tamponade in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Cardiol* 1998; 21 (2): 131-133.
48. Constantino A, West TE, Gupta M, Loghmanee F. Primary cardiac lymphoma in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1987; 60 (11): 2801-2805.
49. Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. *JAMA* 2001; 285 (14): 1880- 1885.
50. Johnson RM, Little JR, Storch GA. Kawasaki-like syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1628-1634.
51. Sattler FR, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15: 2001-2010.
52. Periard D, Cavassini M, Taffé P, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (5): 761-767.
53. Bernal E, Masiá M, Padilla S, et al. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47 (1): 126-127.
54. Witz M, Lehmann J, Korzets Z. Acute brachial artery thrombosis as the initial manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Am J Hematol* 2000; 64: 137-139.
55. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 939-943.
56. Kocheril AG, Bokhari SA, Batsford WP, et al. Long QTc and torsades de pointes in human immunodeficiency virus disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (11): 2810-2816.
57. Villa A, Foresti V, Confalonieri F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT interval in human immunodeficiency virus infection. *Clin Auton Res* 1995; 5 (1): 48-52
58. Eisenhauer MD, Eliasson AH, Taylor AJ, et al. Incidence of cardiac arrhythmias during intravenous pentamidine therapy in HIV infected patients. *Chest* 1994; 105 (2): 389-395.
59. Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005; 365 (9460): 682 686.
60. Lebech AM, Kristoffersen US, Mehlsen J, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27 (8): 363-367.
61. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, et al. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991; 90 (2):154-162.
62. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993; 94 (5): 515-519.
63. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (5): 1045-1052.
64. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289 (22): 2978-

2982.

65. Boyle BA; Elion R; Cohen CJ; et al. Advances in HIV Therapeutics: News From the 4th International AIDS Society Conference. *AIDS Reader* 2007; 17: 484-490.
66. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 (2):125-133.
67. Steven Grinspoon S, Carr, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 48-62.
68. Barbaro G, Barbarini G. Human immunodeficiency virus & cardiovascular risk. *Indian J Med Res.* 2011; 134 (6): 898-903.
69. Baker J, Lundgren J. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 2011; 32 (8): 945-951.
70. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
71. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; 23 (14): 1841-1849.
72. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5 (10): e203.
73. Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, et al. Traditional risk factors and D-DIMERO predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS* 2010; 24 (10): 1509-1517.
74. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (7): 569-576.
75. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289: 2978-2982.
76. van Wijk JP, Cabezas MC. Hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in HIV-infected patients: Effects of antiretroviral therapy and adipose tissue distribution. *Int J Vasc Med* 2012; 2012: 201027.
77. Riddler SA, Li X, Otvos J, et al. Antiretroviral therapy is associated with an atherogenic lipoprotein phenotype among HIV-1-infected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 281-288.
78. Phillips A, Carr A, Neuhaus J, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2007; 13: 177-187.
79. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55.000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-1839.
80. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 2010; 51:682-684.
81. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol* 2006; 4: e365.
82. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis* 2009; 207: 524-529.
83. Baker J, Ayenew W, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Henry K, Duprez D, Neaton JD. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 285-292.
84. Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. *Lab Invest* 2002; 82: 245-255.
85. Pappasavvas E, Azzoni L, Pistilli M, et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule-1 plasma levels and soluble intercellular adhesion molecule-1 during antiretroviral therapy interruption and retention of elevated soluble vascular cellular

- adhesion molecule-1 levels following resumption of antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22: 1153-1161.
86. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, et al. HIV type 1 infection, and not shortterm HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS* 2009; 23: 589-596.
87. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1325-1332.
88. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviralnaive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: the ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 569-576.
89. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104: 257-262.
90. van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, et al. Carotid intimamedia thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 153-161.
91. Vigano A, Bedogni G, Cerini C, et al. Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intimamedia thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res* 2010; 8: 411-417.
92. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1119-1127.
93. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; 23: 1841-1849.
94. Delaney JA, Scherzer R, Biggs ML, et al. Associations of antiretroviral drug use and HIV-specific risk factors with carotid intima-media thickness. *AIDS* 2010; 24: 2201-2209.
95. Hsue P, Hunt P, Schnell A, et al. Rapid progression of atherosclerosis at the carotid bifurcation is linked to inflammation in HIV-infected patients. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, USA, 2010. Abstract # 125.
96. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al for the INSIGHT SMART Study Group. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2012; 7 (9): e44454.
97. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIVinfected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 316-322.
98. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al.on behalf INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5 (10): e203.
99. Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, et al. Traditional risk factors and D-DIMERO predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS* 2010; 24: 1509-1517.
100. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, et al. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002; 185: 456-462.
101. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 2009; 23: 929-939.
102. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, et al. Changes in inflammatory and coagulation biomarkers: a randomized comparison of immediate versus deferred antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56: 36-43.
103. Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood* 2010; 115: 161-167.
104. Torre D, Pugliese A. Platelets and HIV-1 infection: old and new aspects. *Curr HIV Res* 2008; 6: 411-418.
105. Servais J, Nkoghe D, Schmit JC, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 221-225.
106. Satchell CS, Cotter AG, O'Connor EF, et al. Platelet function and HIV: a case control study. *AIDS* 2010; 24: 649-657.

107. Corrales-Medina VF, Simkins J, Chirinos JA, et al. Increased levels of platelet microparticles in HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54: 217- 218.
108. Kuller LH, Tracy R, BellosoW, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5: e203.
109. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 268-273.
110. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 1788-1795.
111. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12: 1365-1371.
112. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis* 2008; 197: 126-133.
113. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, et al. T-cell senescence and T-cell activation predict carotid atherosclerosis in HIV-infected women. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2010; Abstract # 709.
114. Schechter AD, Berman AB, Yi L, et al. HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 (18): 10142-10147.
115. Paladugu R, Fu W, Conklin BS, et al. Hiv Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg* 2003; 38 (3): 549-555.
116. Baliga RS, Chaves AA, Jing L, et al. AIDS-related vasculopathy: evidence for oxidative and inflammatory pathways in murine and human AIDS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289 84): H1373-1380.
117. Martin S, Tesse A, Hugel B, et al. Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 2004; 109 (13): 1653-1659.
118. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 1124.
119. Williams P, Wu J, Cohn S, et al; AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. Improvement in lipid profiles over 6 years of follow-up in adults with AIDS and immune reconstitution. *HIV Med.* 2009; 10 (5):290-301.
120. Shankar SS, Dubé MP, Gorski JC, et al. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J* 2005; 150: 933.e1-933, e37.
121. Grubb JR, Dejam A, Voell J, et al. Lopinavir-ritonavir: effects on endothelial cell function in healthy subjects. *J Infect Dis.* 2006; 193: 1516-1519.
122. Jason B, Jens L. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 2011; 32 (8): 945-951.
123. Dubé MP, Shen C, Greenwald ML, et al. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 (4): 567-574.
124. Fu W, Chai H, Yao Q, et al. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 152-158.
125. Wang X, Chai H, Yao Q, et al. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 493-499.
126. Dressman J, Kincer J, Matveev SV, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest* 2003; 111: 389-397
127. Bradshaw EL, Li XA, Guerin T, et al Nucleoside reverse transcriptase inhibitors prevent HIV protease inhibitor-induced atherosclerosis by ubiquitination and degradation of protein kinase C. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1271-C1278.

128. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. Ischemic heart disease in HIVG. *Risso / Rev Fed Arg Cardiol.* 2012; 41(4): 235-248 248 infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1625-1631.
129. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2506- 2512.
130. El-Sadr WM, Grund B, Neuhaus J, et al. Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 289-299.
131. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society- USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321-333.
132. Dube MP, Lipshultz SE, Fichtenbaum CJ, et al. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. *Circulation* 2008;118: e36-e40.
133. Dube MP, Shen C, Greenwald M, et al. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 567-574.
134. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008; 118: e29–e35.
135. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-1735.
136. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti- HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201: 318-330.
137. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men andwomen with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
138. Detección y Clasificación de factores de riesgo cardiovascular, México: Secretaría de Salud, 2010.
139. Jiménez-Corona A, López-Ridaura R, Williams K, González-Villalpando ME, Simón J, González-Villalpando C. Applicability of Framingham risk equations for studying a low-income Mexican population. *Salud Publica Mex* 2009;51:298-305.
140. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman AIM, Visseren FLJ, Arends JE, Comparing the Framingham, Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Risk Prediction Models. *HIV Medicine.* 2016;17(4):289-297.
141. Bansal M , Kasliwal RR, Naresh T, Comparative accuracy of different risk scores in assessing cardiovascular risk in Indians: A study in patients with first myocardial infarction. *Indian Heart Journal* 2014: 66; 580 – 586.
142. Begovac J, Dragović G, Višković K, Kušić J, Perović Mihanović M, Lukas Dm Jevtović Đ, Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J.* 2015;56:14-23.
- 143 Catzin-Kuhlmann A , Castillo-Martínez L , Colín-Ramírez E , Valles V , Aguilar-Salinas CA , Sierra J , Calva JJ, No evidence of increased risk for certain highly atherogenic lipoprotein phenotypes in HIV-infected patients. *Archives of Medical Research* 2008, 39(1):84-91.
144. Catzin-Kuhlmann A, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Colín-Ramírez E, Asz D, Aguirre VH, Herrera LE, Valles V, Aguilar-Salinas CA, Sierra J, Calva JJ. Human immunodeficiency virus-infected subjects have no altered myocardial perfusion. *Int J Cardiol.* 2007 Oct 31;122(1):90-92.
145. Davies TL, Gompels M, Johnston S, Bovill B, May MT. Mind the gap: difference between Framingham heart age and real age increases with age in HIV-positive individuals-a clinical cohort study. *BMJ Open.* 2013 Oct 25;3(10):e003245. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003245.

146. Catzin-Kuhlmann A1, Castillo-Martínez L, Colín-Ramírez E, Valles V, Aguilar-Salinas CA, Sierra J, Calva JJ. No evidence of increased risk for certain highly atherogenic lipoprotein phenotypes in HIV-infected patients. *Arch Med Res.* 2008 Jan;39(1):84-91. Epub 2007 Sep 24.
147. Mooney S, Tracy R, Osler T, Grace C. Elevated Biomarkers of Inflammation and Coagulation in Patients with HIV Are Associated with Higher Framingham and VACS Risk Index Scores. *PLoS ONE* 10, 2015; 12 doi:10.1371/journal.pone.0144312
148. Arroyo, I. Bravo, L.C, Llinás, H. Muñoz, FL. *Distribuciones Poisson y Gamma: Una Discreta y Continua Relación Prospectiva*, (2014).
149. Belikov, A.V. The number of key carcinogenic events can be predicted from cancer incidence. *Sci Rep* 7, 12170 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12448-7>.
150. Kuller LH, Tracy R, Belloso, W, De Wit S, Drummond F. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 5(10); 2008:doi:10.1371/journal.pmed.0050203
151. Hart BB, Nordell AD, Okulicz JF, Palfreeman A, Horban A, Kedem E, Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Duprez DA, Neaton JD; INSIGHT SMART and ESPRIT Groups. Inflammation-Related Morbidity and Mortality Among HIV-Positive Adults: How Extensive Is It? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018 Jan 1;77(1):1-7. doi: 10.1097/QAI.0000000000001554.
152. Vos AG, Idris NS, Barth RE, Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE, Pro-Inflammatory Markers in Relation to Cardiovascular Disease in HIV Infection. A Systematic Review. *PLoS ONE* 2016 11(1): e0147484. doi:10.1371/journal.pone.0147484.
153. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65:160–166.
154. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807 DOI: 10.1056/NEJMoa1506816.
155. Peters L, Neuhaus J, Duprez D, Neaton JD, Tracy R, Klein MB, Mocroft A, Rockstroh J7, Dore G, Lundgren JD; INSIGHT SMART Study Group. Biomarkers of inflammation, coagulation and microbial translocation in HIV/HCV co-infected patients in the SMART study. *J Clin Virol.* 2014 Jul;60(3):295-300. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.017.
156. Center DM, Kornfeld H, Ryan TC, Cruikshank WW. Interleukin 16: implications for CD4 functions and HIV-1 progression. *Immunol Today.* 2000 Jun;21(6):273-80.
157. Cruikshank WW, Berman JS, Theodore AC, Bernardo J, Center DM. Lymphokine activation of T4+ T lymphocytes and monocytes. *J Immunol.* 1987;138:3817–3823.
158. Wilson KC, Cruikshank WW, Center DM, Zhang Y. Prointerleukin-16 contains a functional CcN motif that regulates nuclear localization. *Biochemistry.* 2002;41:14306–14312. doi: 10.1021/bi020163v.
159. Sciaky D, Brazer W, Center DM, Cruikshank WW, Smith TJ. Cultured human fibroblasts express constitutive IL-16 mRNA: cytokine induction of active IL-16 protein synthesis through a caspase-3-dependent mechanism. *J Immunol.* 2000;164:3806–3814. doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3806.
160. Nathy, N.L., Bannert, N., Norley, S.G., Kurth, R., 2000. Cutting edge: CD4 is not required for the functional activity of IL-16. *J. Immunol. Lymphocyte chemoattractant factor induces CD4-dependent in-* 164, 4429–4432.
161. Baier M, Bannert N, Werner A, Lang K, Kurth R (1997) Molecular cloning, sequence, expression, and processing of the interleukin 16 precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 5273-5277
162. Huang Y, Du KL, Guo PY, Zhao RM, Wang B, Zhao XL, Zhang CQ. IL-16 regulates macrophage polarization as a target gene of mir-145-3p. *Mol Immunol.* 2019 Mar;107:1-9. doi: 10.1016/j.molimm.2018.12.027.
163. Michael Baier & Reinhard Kurth Fighting HIV-1 with IL-16 *Nature Medicine*; 1997(3): 605–606.
164. Kakkar K, Sharma S, Chatterjee A, Singh SK, Singh S, et al. (2016) Impact of Interleukin 16 (IL-16) Gene Polymorphism among Seropositive Stages in HIV-1 Infected Patients in North India. *J Antivir Antiretrovir* 8: 006-011. doi:10.4172/jaa.1000128.
165. Cross, D.S., et al., Coronary risk assessment among intermediate risk patients using a clinical and biomarker based algorithm developed and validated in two population cohorts. *Curr Med Res Opin*, 2012. 28(11): p. 1819-30.

166. Hai-Feng, T., et al., Association between Polymorphisms in IL-16 Genes and Coronary Heart Disease risk. *Pak J Med Sci*, 2013. 29(4): p. 1033-7.
167. Huang, H., et al., The association of interleukin-16 gene polymorphisms with susceptibility of coronary artery disease. *Clin Biochem*, 2013. 46(3): p. 241-4
168. Tong, Z., et al., Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease risk in a Chinese population. *J Int Med Res*, 2013. 41(4): p. 1049-56.
169. Liu XL, Du JZ, Zhou YM, Shu QF, Li YG., Interleukin-16 polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Mediators Inflamm*, 2013. 2013: p. 564750.
170. Grönberg C, Bengtsson E, Fredrikson GN, Nitulescu M, Ascitto G, Persson A, Andersson L, Nilsson J, Gonçalves I, Björkbacka H. Human Carotid Plaques With High Levels of Interleukin-16 Are Associated With Reduced Risk for Cardiovascular Events. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2748-54.
171. . Park, S.L., et al., p21WAF1 Is Required for Interleukin-16-Induced Migration and Invasion of Vascular Smooth Muscle Cells via the p38MAPK/Sp-1/MMP-9 Pathway. *PLoS One*, 2015. 10(11): p. e0142153.
172. Tamaki S1, Mano T, Sakata Y, Ohtani T, Takeda Y, Kamimura D, Omori Y, Tsukamoto Y, Ikeya Y, Kawai M, Kumanogoh A, Hagihara K, Ishii R, Higashimori M, Kaneko M, Hasuwa H, Miwa T, Yamamoto K, Komuro I. Interleukin-16 promotes cardiac fibrosis and myocardial stiffening in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*, 2013. 8(7): p. e68893.
173. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, D'Agostino RB Sr, Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation*. 2018 May 22;137(21):2203-2214.

## ANEXO 1

### DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES DE MAYOR INTERÉS

Variable	Tipo de Variable	Nombre de la Variable	¿Cómo se mide?	Unidades de medida	Fuente
Riesgo Cardiovascular en VIH+	Dicotómica/ continua	risk_1	Por medio de la estadificación de los pacientes de las escalas de riesgo cardiovascular.	0 = riesgo cardiovascular $\leq$ 10% 1 = riesgo cardiovascular $>$ 10%	Expediente médico y cuestionario
Status de VIH	Dicotómico	stat_vih	Status serológico de VIH	0= VIH - 1= VIH +	Expediente clínico y pruebas de diagnósticas de VIH
IL-16	Continua	il6_con	Detección de los niveles séricos por ELISA	Niveles séricos de IL6 (pg/ml)	Pruebas de laboratorio
VCAM – 1	Continua	vcam1_con	Detección de los niveles séricos por ELISA	Niveles séricos de VCAM – 1 (pg/ml)	Pruebas de laboratorio
Dímero D	Continua	DIMERO_d_con	Detección de los niveles séricos por ELISA	Niveles séricos de DIMEROO – D (mcrg/ml)	Pruebas de laboratorio
PCR	Continua	pcr_con	Detección de los niveles séricos por ELISA	Niveles séricos de PCR (mg/ml)	Pruebas de laboratorio
Conteo de CD4+	Continua	ccd4	Detección celular de CD4+ (citometría de flujo)	Número de células/mm3	Expediente
Edad	Continua	edad	Edad biológica	años cumplidos reportados	Cuestionario
género	Politómica	genero	Genéro social con el que el entrevistado se identifica	0 = homosexual 1= heterosexual 2 = bisexual 3= transgenero	Cuestionario
Sexo	Dicotómica	sex	Sexo biológico	sexo al nacimiento reportado	Cuestionario
Historia Familiar de Diabetes tipo 2	Politómica	hfdt2	Antecedentes hederofamiliares de DT2	0 = ninguno 1= solo padre 2 = solo madre 3= ambos padres	Cuestionario
Historia Familiar de cardiopatía isquémica	Politómica	hfcdi	Antecedentes hederofamiliares de CDI	0 = ninguno 1= solo padre 2 = solo madre 3= ambos padres	Cuestionario
Historia Familiar de hipertensión	Politómica	hfnas	Antecedentes hederofamiliares de HAS	0 = ninguno 1= solo padre	Cuestionario

				2 = solo madre 3= ambos padres	
Diabetes Tipo 2	Dicotómica	dt2	Diagnóstico médico de DT2	0 = no 1= si	Cuestionario o expediente clínico
Hipertensión	Dicotómica	has	Diagnóstico médico de HAS	0= no 1= si	Cuestionario o expediente clínico
Glucosa sanguínea	Continua	glu_san	Niveles de glucosa en sangre	mg/dl	Estudios de Laboratorio
Presión diastólica	Continua	predas	Presión sanguínea	mmhg	Exploración en cuestionario
Presión sistólica	Continua	presis	Presión sanguínea	mmhg	Exploración en cuestionario
Circunferencia abdominal	Continua	cc_abd	Circunferencia abdominal	cm	Exploración en el cuestionario
Peso	Continua	peso	peso de la persona	Kg	Exploración en el cuestionario
Estatura	Continua	estatura	Estatura de la persona	mts	Exploración en el cuestionario
Conteo de CD8+	Continua	ccd8	Detección celular de CD8+ (citometría de flujo)	Número de células/mm3	Expediente
Carga Viral	Continua	cv	Reaccion en Cadena de Polimerasa (QRT – PCR)	Número de copias virales	Estudio diagnóstico
Estatus de indetectabilidad	Dicotómica	est_indect	Estatus de indetectabilidad viral	0= indetectable 1= detectable	Expediente clínico
Estatus de Fumador Actual	Dicotómico	est_fum_act	Fuma o no fuma actualmente	0 = no 1= si	Cuestionario
Número de cajetillas fumadas en la última semana	Continua	caj_ult_sem	Cajetillas fumadas	num de cajetillas reportadas	Cuestionario
Número de cigarros Fumados en la última semana	continua	cig_ult_sem	Cigarrillos fum	num de cigarrillos reportados	Cuestionario
Edad de inició de fumar	Continua	edad_ini_fum	Edad en la que inició a fumar	Edad en años	cuestionario
Años fumando	continua	Anos_fum	Años fumando del inicio a la actualidad	años	Cuestionario
Años que dejo de fumar	continua	Anos_sin_fum	Años sin fumar	años	cuestionario
Colesterol total	continua	colestot	Lab	mg/dl	Estudios de Laboratorio
colesterol HDL	continua	coleshdl	Lab	mg/dl	Estudios de Laboratorio
Colesterol LDL	continua	colesldl	Lab	mg/dl	Estudios de Laboratorio
Trígliceridos	continua	Trigli	Lab	mg/dl	Estudios de Laboratorio
Creatinina sérica	continua	Creat	Lab	mg/dl	Estudios de Laboratorio
Dx. médico de Hipertrigliceridemia	Dictómica	Dx_trigli	Dx de triglicéridos altos	0=no 1= si	Cuestionario y

(triglicéridos altos)					exp. Médico
Tratamiento farmacológico de triglicéridos altos	Dicotómica	Farma_trig	Recibe tratamiento	0 = no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Nombre del medicamento (triglicéridos)	Nominal	Medica_nom_tri	medicamento	Nombre del medicamento (formula o nombre comercial)	Cuestionario y exp. Médico
Dx. médico de Hipercolesterolemia (colesterol alto)	Dictómica	Dx_col	Dx de colesterol alto	0=no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Tratamiento farmacológico de Colesterol alto	Dicotómica	Farma_col	Recibe tratamiento	0 = no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Nombre del medicamento (colesterol)	Nominal	Medica_nom_col	medicamento	Nombre del medicamento (formula o nombre comercial)	Cuestionario y exp. Médico
Años de Diagnóstico de VIH confirmado	continua	Anos_dx_VIH	Años de DX. Serológico	Años	Cuestionario y exp. Médico
Fecha de Dx de VIH	nominal	Fecha_dx	Fecha de dx	Mes años y día	Cuestionario y exp. Médico
Año en que recibio su primer tratamiento antirretroviral	continuo	Años_tx	Año de inicio de tratamiento	años	Cuestionario y exp. Médico
Número de esquemas Antiretrovirales recibidos desde el momento de su primer ARV ha la actualidad	Continua	Numtx_arv	Número des esquemas recibidos	Número de esquemas reportados	Cuestionario y exp. Médico
Tratamiento antirretroviral actual	nominal	Arv_act	Esquema actual	Nombre de medicamentos	Cuestionario y exp. Médico
Tratamiento en el último año con inhibidor de proteasa	Dictómico	Inh_prot	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Recibe indiravir en el esquema actual ARV	Dictómico	Indi	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Recibe ritonavir en el esquema actual ARV	Dictómico	Rito	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Recibe abacavir en el esquema actual ARV	Dictómico	ABA	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Recibe tenofovir en el esquema actual ARV	Dictómico	TNF	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Recibe efavirenz en el esquema actual ARV	Dictómico	EFZ	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Recibe Etricitabina en el esquema actual ARV	Dictómico	ETRIM	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Recibe lopinavir en el esquema actual ARV	Dictómico	LOP	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Recibe Raltegravir (o algún inhibidor de integrasa) en el esquema actual de ARV	Dictómico	Ralte_inhi_inte	Reporte del medicamento	0= no 1= si	Cuestionario y exp. Médico
Dx. médico de Tuberculosis clínica	Dicotómico	Dx_TB	Dx. médico	0= no	Exp. Médico
Dx. médico de Infección por VHB	Dicotómico	Dx_VHB	Dx. serológico	1= si	Exp. Médico
Dx. médico por infección por VHC	Dicotómico	Dx_VHC	Dx. serológico	0= no	Exp. Médico

Dx. serológico por VHP	Dicotómico	Dx_VHP	Dx. serológico	1= si	Exp. Médico
------------------------	------------	--------	----------------	-------	-------------

### Anexo 2 Protocolo



**Título del Protocolo a evaluar:**

**"RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES MEXICANOS QUE VIVEN CON VIH-SIDA UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA EMERGENTE EN PACIENTES ATENDIDOS EN SERVICIO DE ATENCIÓN INTEGRAL CUAUTILÁN DE ENERO DE 2015 A JULIO 2017"**

Asunto tratado en el pleno del Comité de Ética en Investigación	Acciones, recomendaciones emitidas y compromisos adquiridos	Seguimiento	
		Fecha de inicio	Fecha de Termino
Se reviso el mencionado Protocolo de Investigación del Dr. Pablo Francisco Oliva Sánchez, Luis Enrique Soto Ramírez y Dra. Alía Rosaura Montes de Oca Yemha	Aprobado con fecha 01 de Diciembre de 2015	02 de Enero de 2016	30 de Julio de 2017

Se anexa a la presente 4 de 4 hojas, haciendo un total de 4 hojas.

Previa lectura de la (las) presente (s), se termina la sesión a las 12:00 horas

PRESIDENTE

Dra. Marganta Maricela Rosas Dossetti

SECRETAROTÉCNICO

Dr. Ismael Díaz Estrada

Anexo 3

**CON INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA  
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (ANEXO DE CUESTIONARIO)**

**Actividad Física Vigorosa**

**ENTREVISTADOR: Actividad Física Vigorosa** Piense en todas las actividades que requieran de un esfuerzo físico vigoroso que pudo haber realizado durante los últimos 7 días . Las actividades vigorosas hacen que usted se agite y respire con mucho más dificultad de lo normal y estas actividades pueden ser: aeróbicas (correr, andar en bicicleta rápidamente, nadar constantemente), subir escaleras, levantar pesas, cavar, trabajo, agrícola como cosechar, trabajo de albañilería, jugar básquetbol, jugar fútbol etc. **Piense solamente en esas actividades que hizo por al menos 10 minutos continuos.**

<p><b>¿Cuántos días a la semana está usted en actividad física vigorosa?</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 7 días</li> <li>2. 5 - 6 días</li> <li>3. 3 -4 días</li> <li>4. 1-2 días</li> <li>5. 0 días</li> </ol>
<p><b>¿Durante cuánto tiempo hace actividad física vigorosa diariamente (al día)?</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. más de 30 minutos</li> <li>2. 20 a 30 minutos</li> <li>3. menos de 20 minutos</li> <li>4. 0 minutos</li> </ol>
<p><b>¿Qué tipo de actividad física vigorosa disfruta hacer?</b> (Marque todas las que correspondan).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Correr</li> <li>2. Caminar</li> <li>3. Barrer o trapear</li> <li>4. Lavar ropa</li> <li>5. Hacer deportes individuales o de equipo</li> <li>6. Nadar</li> <li>7. Bailar</li> <li>8. Subir escaleras</li> <li>9. Limpiar la casa</li> <li>10. Trabajar en el jardín</li> <li>11. Levantar pesas</li> <li>12. Jugar en forma activa con niños</li> <li>13. Otras _____ (Especifique)</li> </ol>
<p><b>¿Cuáles son algunas de las razones que impiden que usted no realice actividad física vigorosa como usted quisiera serlo?</b> (Marque todas las que correspondan).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de tiempo.</li> <li>2. No sabe cómo ser más activo(a) físicamente.</li> <li>3. Tiene un problema físico, dolor o discapacidad.</li> <li>4. No hay un lugar seguro donde pueda ser activa físicamente.</li> <li>5. Le hace falta energía.</li> <li>6. No quiere hacer ejercicio en frente de otras personas.</li> <li>7. Otras _____ (Especifique)</li> </ol>
<p><b>¿En dónde realiza la actividad física vigorosa?</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Casa</li> <li>2. Gimnasio</li> <li>3. Parque</li> <li>4. Otros _____ (Especifique)</li> </ol>

## Consumo de Tabaco y Alcohol

¿Usted ha tomado, aunque fuera sólo una vez, cualquier clase de bebida alcohólica?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No→ <i>Pase a la sección de tabaco</i></li> </ol>
¿Qué edad tenía la primera vez que tomó alcohol?	<input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> años
¿Actualmente usted consume alcohol?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>
En este último mes, ¿cuántos días ha tomado usted una o más copas de alcohol?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ningún día (no ha consumido alcohol)</li> <li>2. 1 – 3 días</li> <li>3. 4 – 9 días</li> <li>4. 10 – 19 días</li> <li>5. 20 – 29 días</li> <li>6. 30 días</li> </ol>
Habitualmente cuando bebe, ¿cuántas copas de alcohol acostumbra tomar?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menos de 4 copas</li> <li>2. 4 – 9 copas</li> <li>3. 10 a 14 copas</li> <li>4. 15 ó más copas</li> </ol>
<b>Sección Tabaco</b>	
¿Usted ha fumado alguna vez en su vida?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No→ <i>Pase a la siguiente sección</i></li> </ol>
¿Qué edad tenía la primera vez que fumó?	<input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> años
¿Actualmente usted fuma?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>
¿Por cuántos años fumó o ha fumado?	<input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> años
¿Cuántos cigarros fuma o fumaba por día?	<input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> cigarrillos

## Estado anímico y síntomas depresivos

<b>En los últimos 7 días usted...</b> <i>(Aunque no es necesario repetir la frase con cada pregunta, este es el tiempo que aplica en las preguntas de síntomas)</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>
¿Se sintió feliz?	
¿Sintió que tiene mucha energía?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>
¿Sintió que disfruta de la vida?	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>

¿Se sintió cansado (a)?	1. Sí 2. No
<b>En los últimos 7 días usted...</b>	1. Sí 2. No
¿Se sintió solo (a)?	
¿Se sintió triste?	1. Sí 2. No
¿Se sintió deprimido (a)?	1. Sí 2. No
¿Sintió que su sueño es intranquilo?	1. Sí 2. No
¿Sintió que todo lo que hace es un esfuerzo?	1. Sí 2. No
¿Perdió el interés por casi todas las cosas que solía disfrutar?	1. Sí 2. No
<b>Durante las 4 últimas semanas...</b> ¿Cuánto tiempo se sintió feliz?	1. Siempre 2. Casi siempre 3. Algunas veces 4. Sólo alguna vez 5. Nunca
<b>Durante las 4 últimas semanas...</b> ¿Dejó de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?	1. Sí 2. No
<b>Durante las 4 últimas semanas...</b> ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?	1. Sí 2. No

## Síntomas cardiacos

¿En las últimas dos semanas ha tenido alguno de los siguientes síntomas? Si responde "Sí", por favor explique:

Síntoma	Limitación de la capacidad		Frecuencia del síntoma		
<i>En caso de respuesta negativa en el síntoma pasar al siguiente síntoma</i>	Sí	No*	¿El síntoma le limitó la capacidad de hacer o realizar lo que desea?		¿Cuántas veces le sintió el síntoma?
Falta de aire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana 6. Menos de una vez por semana 7. Ninguna de las dos semanas
Fatiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana

					6. Menos de una vez por semana 7. Ninguna de las dos semanas
Hinchazón de los pies y/o tobillos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana 6. Menos de una vez por semana 7. Ninguna de las dos semanas
Dolor de pecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana 6. Menos de una vez por semana 7. Ninguna de las dos semanas
Palpitaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana 6. Menos de una vez por semana 7. Ninguna de las dos semanas
Tos en la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana 6. Menos de una vez por semana 7. Ninguna de las dos semanas
Falta de aire repentina en la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana 6. Menos de una vez por semana 7. Ninguna de las dos semanas
Perdida de la consciencia o desmayo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana 6. Menos de una vez por semana 7. Ninguna de las dos semanas
Mareos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. todo el tiempo 2. varias veces al día 3. al menos una vez al día 4. 3 o más veces al día pero no toda la semana 5. 1 a 2 veces por semana 6. Menos de una vez por semana Ninguna de las dos semanas

\* No se pregunta las secciones de limitación de la capacidad y frecuencia del síntoma. Pase a la siguiente pregunta

**Nuevamente, ¿ha tenido mucha fatiga o falta de aire en las últimas dos semanas?**

Sí  (continué en esta sección)

No  (terminé aquí)

**Si su respuesta es afirmativa por favor indíquenos en qué medida la falta de aire o fatiga ha limitado la capacidad de realizar las siguientes actividades durante las últimas dos semanas:**

<i>Actividad</i>	<i>Extremadamente limitado/a</i>	<i>Bastante limitado/a</i>	<i>Moderadamente limitado/a</i>	<i>Ligeramente limitado/a</i>	<i>Nada limitado/a</i>	<i>Limitado/a por otras razones o no realicé la actividad</i>
<b>Vestirse</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Ducharse/ Bañarse</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Caminar una cuadra en terrero plano</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Arreglar el jardín, o hacer tareas domésticas o cargar las compras</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Subir un piso por escaleras sin detenerse</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Correr o apresurarse (como para alcanzar el autobús)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



<b>SIDA en Estados Unidos?</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>¿Le diagnosticaron el VIH – SIDA en los Estados Unidos?</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>¿Tuvo acceso gratuito a servicios de salud en los Estados Unidos por VIH – SIDA?</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>¿El acceso a los servicios médicos en los Estados Unidos fue a través de una “aseguradora médica”?</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>¿Recibió Tratamiento antirretroviral en los Estados Unidos?</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>¿Estuvo hospitalizado por VIH – SIDA en Estados Unidos?</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

**Este cuestionario fue desarrollado y adaptado en los siguientes estudios:**

1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (INSP)
2. Encuesta Nacional de Adicciones 2011(CONADIC – INSP)
3. Cuestionario sobre la insuficiencia cardíaca Kansas City, versión español 1992 – 2016 (KCCQ/USA versión español)
4. Criterios Framingham Criterios diagnósticos de Insuficiencia Cardíaca (A Jimeno Sainz. V Gil. J Merino. M García. A Jordán. L Guerrero. Validez de los criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca sistólica. Rev Clin Esp. 2006 Nov;206(10):495-8)
5. Encuesta Sobre Migración en la Frontera Norte y Sur (2016)