



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"**

**RELACIÓN CD4⁺/CD8⁺ COMO MARCADORES DE RIESGO DE
PRESENTAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES QUE
VIVEN CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA BAJO
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.**

**PROTOCOLO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:
CARLOS ANTONIO REYES HERNANDEZ**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DRA ALMA MARIANA JAIMES VELEZ**

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 013 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CE1 023 2017882

FECHA Viernes, 14 de julio de 2023

Licenciado (a) ALMA MARIANA JAIMES VELEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RELACIÓN CD4:CDB Y RECUENTO DE CELULAS T CDB+ COMO MARCADORES DE PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-190

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Presidente (a) **GUADALUPE VARGAS ORTEGA**
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**
Facultad de Medicina División de estudios de Posgrado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"**

TÍTULO:

**RELACIÓN CD4⁺/CD8⁺ COMO MARCADORES DE RIESGO DE PRESENTAR
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.**

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y DIRECTOR DE PROYECTO:

Nombre: Dra. Alma Mariana Jaimes Vélez

Cargo: Profesora titular y médico adscrito al servicio de Infectología.

Adscripción: UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN
Siglo XXI

Matrícula:

Teléfono: 552654235

Correo electrónico: alma.m.jaimes.v@gmail.com

ALUMNO:

Nombre: Carlos Antonio Reyes Hernández

Residente segundo año Infectología

Adscripción: UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN
Siglo XXI

Matrícula: 98340799

Teléfono: 4499281455

Correo electrónico: carlosrh910324@gmail.com

Índice General

Contenido	
Resumen:	5
Antecedentes:	7
Planteamiento Del Problema:.....	29
Justificación:.....	30
Pregunta De Investigación:	31
Hipótesis:.....	31
Hipótesis Nula:	31
Objetivos:	32
Material Y Métodos:	33
Desarrollo De Estudio:	34
Criterios De Inclusión:	34
Criterios De Exclusión:	34
Tamaño De Muestra Y Análisis Estadístico:	35
Definición De Variables:	37
Aspectos Éticos:.....	42
Resultados:	45
Discusión.....	54
Conclusión:.....	57
Fuentes Bibliográficas	58
Anexos:	63

RELACIÓN CD4⁺/CD8⁺ COMO MARCADORES DE RIESGO DE PRESENTAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA BAJO TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

RESÚMEN:

Antecedentes: La infección por VIH sigue siendo una pandemia importante debido a que a pesar de contar con formas de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento gratuito, se ha observado que las personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana, aún presentan una mayor morbimortalidad en comparación que el resto de la población general. Esto secundario a que los pacientes tendrían un mayor riesgo de padecer eventos graves no relacionados con SIDA (enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, etc). Se ha determinado que la segunda causa de muerte en pacientes con VIH es por enfermedad cardiovascular. Hasta el momento las escalas de riesgo cardiovascular infraestiman dicho riesgo, por lo que las intervenciones no son oportunas. La relación CD4/CD8 baja podrían ser biomarcadores que mejorarían el rendimiento de las escalas disponibles.

Objetivo: Determinar si existe una relación entre el índice CD4⁺/CD8⁺ <0.6 con el aumento en la aparición de enfermedades cardiovasculares durante el periodo de estudio en pacientes que viven con VIH.

Material y métodos: Diseño del estudio: Estudio de cohorte, observacional, retrospectivo, analítico. Lugar de estudio: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos e infraestructura: Recursos humanos: médica infectóloga y médico residente de infectología, adscritos al Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Recursos materiales: formato de recolección de la información (Hoja de recolección de datos), computadora personal y SPSS Versión 21

Experiencia del grupo: médica infectóloga; con antecedente de asesoría de trabajos de tesis de posgrado.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva para el trato de variables. Se realizó un análisis multivariado de los factores de riesgo cardiovascular, en dos grupos con base en el punto de corte del índice de CD4+/CD8+ menor a 0.6.

Tiempo a desarrollarse: 01 de marzo 2021 al 31 de marzo 2023.

ANTECEDENTES:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se agrupa en el género Lentivirus dentro de la familia de los Retroviridae, subfamilia Orthoretrovirinae. Sobre la base de las características genéticas y las diferencias en los antígenos virales, el VIH se clasifica en los tipos 1 y 2 (VIH-1, VIH-2). (1)

Los análisis epidemiológicos y filogenéticos actualmente disponibles implican que el VIH se introdujo en la población humana alrededor de 1920 a 1940. El VIH-1 evolucionó a partir de virus de inmunodeficiencia de primates no humanos de los chimpancés de África Central (SIVcpz) y el VIH-2 de los mangabeys negros de África occidental (SIVsm). (2)

Los diferentes subtipos de linfocitos T CD4 y sus productos regulan la actividad de los linfocitos T CD8 citotóxicos, el cambio de isotipo de inmunoglobulina y diferenciación de linfocitos B, la expresión de receptores para inmunoglobulinas en distintas células, y la inducción de tolerancia inmune. En la infección por VIH se produce activación, agotamiento y senescencia de los linfocitos T; hay una disminución del número de linfocitos T CD4, aumento del número de linfocitos T CD8 y una activación inmune crónica que lleva a disfunción inmune. Inicialmente se produce una caída en el número de CD4 naive, linfocitos T CD4 de memoria; con un aumento de la activación de linfocitos T CD8 y aumento de linfocitos T CD8 de memoria. (3)

La clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud para la infección establecida por el VIH, se expresa en las tablas 1 y 2. (4)

Tabla 1: Clasificación inmunológica propuesta por la OMS para la infección establecida por el VIH	
Inmunodeficiencia asociada al VIH	Valores de CD4+ relacionados (cels/mm3)
Ninguna o no significativa	>500
Leve	350-499
Avanzada	200-436
Grave	<200

Tabla 2: Estadificación clínica de la OMS de la infección por el VIH/sida en adultos y adolescentes con infección por el VIH confirmada.	
Estadio 1	<ul style="list-style-type: none"> ● Asintomático ● Linfadenopatía persistente generalizada
Estadio 2	<ul style="list-style-type: none"> ● Pérdida moderada de peso idiopática (menos del 10% del peso corporal presumido o medido)ii ● Infecciones recurrentes de las vías respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, otitis media) ● Herpes zoster ● Queilitis angular ● Úlceras orales recurrentes ● Erupciones papulares pruriginosas ● Dermatitis seborreica ● Onicomycosis

Estadío 3	<ul style="list-style-type: none"> ● Pérdida grave de peso idiopática (más del 10% del peso corporal presumido o medido) Diarrea crónica idiopática durante más de un mes ● Fiebre persistente idiopática (mayor de 37,5o C, intermitente o constante, durante más de un mes) ● Candidiasis oral persistente ● Leucoplasia oral vellosa ● Tuberculosis pulmonar ● Infecciones bacterianas graves (como neumonía, empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, meningitis, bacteriemia) ● Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulcerativa necrotizante aguda ● Anemia (< 8 g/dl), neutropenia (< 0.5 x 10⁹/l) y/o trombocitopenia crónica (< 50 x 10⁹/l) idiopática
Estadío 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Síndrome de consunción por VIH ● Neumonía por Pneumocystis ● Neumonía bacteriana grave recurrente ● Infección crónica por herpes simplex (orolabial, genital o anorrectal de más de un mes de duración, o visceral de cualquier duración) ● Candidiasis esofágica (o candidiasis de la tráquea, los bronquios o los pulmones) ● Tuberculosis extrapulmonar

	<ul style="list-style-type: none"> ● Sarcoma de Kaposi ● Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos) Toxoplasmosis del sistema nervioso central ● Encefalopatía por VIH ● Criptococosis extrapulmonar (incluyendo meningitis) ● Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas ● Leucoencefalopatía multifocal progresiva ● Criptosporidiasis crónica ● Isosporiasis crónica ● Micosis sistémica (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis) ● Septicemia recurrente (incluyendo por Salmonella no tifoidea) ● Linfoma (cerebral o de células B, no-Hodgkin) ● Carcinoma cervical invasivo ● Leishmaniasis atípica diseminada ● Nefropatía sintomática asociada al VIH o miocardiopatía asociada al VIH
--	--

i Idiopática se refiere a la condición que no puede ser explicada por otra causa.

ii En la evaluación del peso en la embarazada se debe considerar la ganancia de peso esperada.

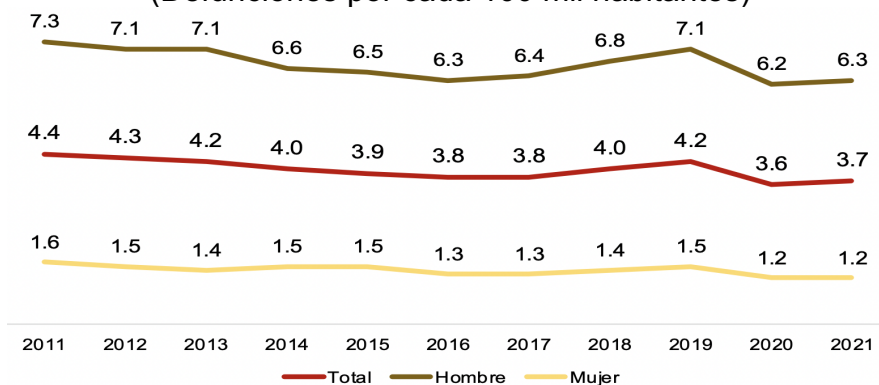
Tomado de DEFINICIÓN DE LA OMS DE CASO DE INFECCIÓN POR EL VIH A EFECTOS DE VIGILANCIA Y REVISIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA Y DE LA CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON EL VIH EN ADULTOS Y NIÑOS. (4)

La epidemia mundial del VIH se transformó con la expansión a gran escala de la terapia antirretroviral, lo que redujo las muertes relacionadas con el VIH a su nivel más bajo desde 1994. Sin embargo, con 680 000 personas muriendo por causas relacionadas con el VIH en 2020, la mortalidad sigue siendo inaceptablemente alta

y el progreso en la reducción de la mortalidad se está estancando. Además, más de 1,5 millones de personas adquieren nuevas infecciones por el VIH cada año y los objetivos mundiales para reducir este número están fuera de lugar. (5)

En México en el periodo correspondiente de 1983 hasta 2022 se han notificado 347,794 casos. Durante 2021, en México se registraron 4 662 decesos relacionados con el VIH. De estos, 3 896 (83.6 %) corresponden a hombres y 766 (16.4 %), a mujeres. Para el año en cuestión, la tasa de mortalidad por esta causa fue de 3.7 por cada 100 mil habitantes; 6.3 en el caso de los hombres (por cada 100 mil hombres) y 1.2 en las mujeres (por cada 100 mil mujeres). (6)

Gráfica 1
TASA DE MORTALIDAD POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA,
SEGÚN SEXO EN MÉXICO DE 2011-2021.
(Defunciones por cada 100 mil habitantes)



Nota: Para el cálculo de las tasas de mortalidad de 2011 a 2019 se utilizaron las estimaciones de población del Consejo Nacional de Población (Conapo), Proyecciones de población de México y las entidades federativas 2016-2050. Para las tasas de 2020 y 2021, se utilizaron como denominador las estimaciones de población que elabora el INEGI, con base en el Marco de Muestreo de Viviendas (MMV).
Fuente: INEGI. Estadísticas de mortalidad. Base de datos. SNIEG. Información de Interés Nacional

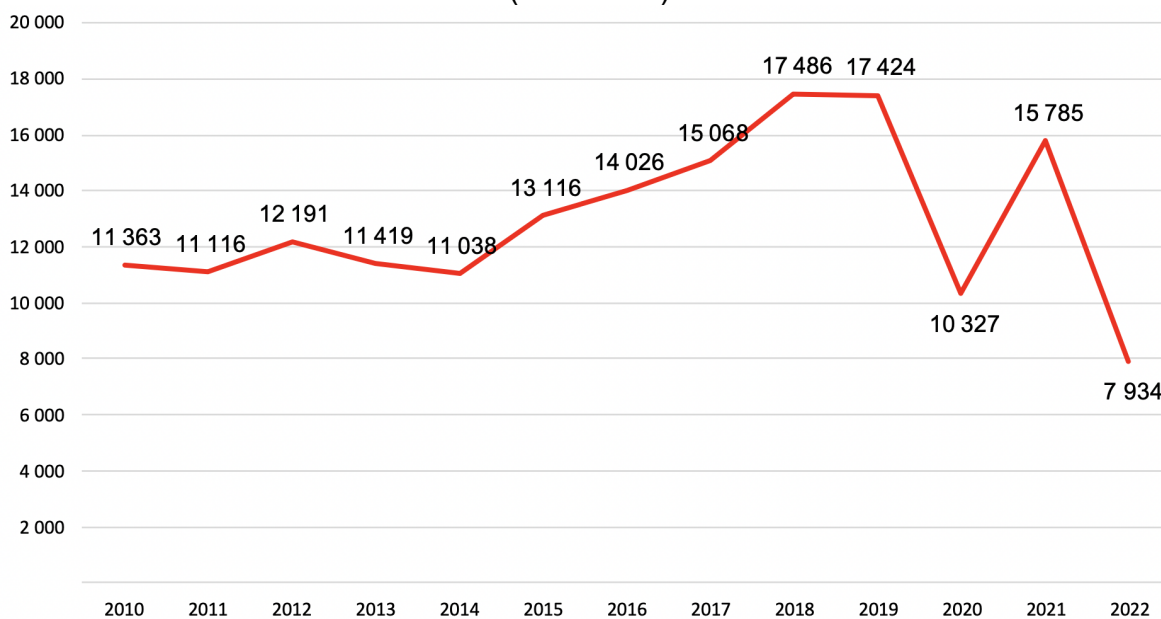
En 2018, se observó un aumento de 0.2 % con respecto a 2017 en la tasa de mortalidad por enfermedades relacionadas con el VIH. Lo anterior significó el primer aumento en casi una década. Durante 2019 la tasa se mantuvo y, en 2020 y 2021, en el contexto de la pandemia por la COVID- 19, se observó una reducción. Así, la

tasa de mortalidad por enfermedades relacionadas con el VIH pasó de 4.2 % en 2019 a 3.6 % en 2020 y 3.7 % en 2021.(6)

De 2010 a julio de 2022 se diagnosticaron 168 293 nuevos casos de VIH en México.

En 2018 se detectó la mayor prevalencia, con 17 486 casos.(6)

Gráfica 2
CASOS NUEVOS DE INFECCIÓN POR VIH EN MÉXICO, SEGÚN AÑO DE DIAGNÓSTICO 1
(Absolutos)



¹Incluye los casos notificados hasta julio de 2022.

Fuente: SSA/SUIVE/DGE/DVEET/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de VIH

En la tabla 3 se observan las tasas de casos nuevos diagnosticados de VIH en 2022 por estado de la república.

Tabla 3: Estados en México con la mayor tasa de casos nuevos diagnosticados	
Estado	Tasa
Quintana Roo	48.92
Campeche	23.03
Yucatán	22.18
Colima	21.88
Tabasco	17.86

Tasa por 100,000 habitantes.

* Información al 14 de noviembre 2022, de acuerdo a lo establecido en el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de VIH, actualización marzo 2020.

El estado de la república con más casos en estadio 4 de VIH en 2022 fue Estado de México (245) seguido de Oaxaca (181) y Veracruz (150). (7)

El uso combinado de diferentes fármacos antirretrovirales (TAR) ha permitido controlar la replicación viral, disminuir la activación inmune y preservar y/o restaurar el sistema inmune en gran parte de los pacientes, aproximando la esperanza de vida cada vez más a la de la población general. No obstante y debido a la imposibilidad actual de erradicar los reservorios del virus, es necesario mantener el tratamiento antirretroviral de por vida.(8)

Una de las investigaciones más sólidas incluyó 82,766 en Estados Unidos (EU) que ingresaron al sistema nacional de atención entre 1999 y 2017; esta reportó que la brecha de mortalidad en las personas que viven VIH (PVV) comparada con la población en general disminuyó casi 4 veces en ese periodo, explicado por el diagnóstico temprano y la recepción de atención apropiada. (9)

Finalmente, un análisis de cohorte en EU comparó los datos de 39,000 adultos con VIH y 387,785 sin la infección, este mostró que la brecha de expectativa de vida disminuyó de 44.3 años más para las personas sin VIH en 1997, a sólo 7.9 años en 2011. (10) Estos estudios demuestran que el inicio temprano del tratamiento y el control de las comorbilidades permiten que las PVV tengan vidas largas y saludables.

A pesar de la eficacia de la TAR las PVV, en comparación con el resto de la población, experimentan una mayor incidencia de eventos graves no relacionados con el SIDA, como enfermedades cardiovasculares (ECV), neoplasias malignas y otros. Es probable que éstas diferencias tengan múltiples causas, incluidos los estilos de vida, las co-infecciones, así como la disfunción inmunitaria persistente.

(11)

Riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes que viven con VIH en tratamiento antirretroviral

Las enfermedades cardiovasculares representan la segunda causa de morbimortalidad en PVV. Se ha documentado que presentan aproximadamente el doble de riesgo de infarto de miocardio en comparación con el resto de la población.

(12)

La forma más frecuente de presentación de la enfermedad coronaria en PVV, es el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (29-64%), seguida de los casos de infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (20-48%), y la angina inestable (18-46%). El estudio PAC-HIV mostró que los episodios coronarios agudos recurrentes fueron más frecuentes en PVV, que en la población en general (hazard ratio= 6.5; IC 95% 1,7-23.9). (13)

Los determinantes de este aumento del riesgo cardiovascular en PPV son múltiples, y algunos de ellos son modificables, como el tabaquismo, que es más frecuente en esta población con respecto al resto. Con el aumento progresivo de la esperanza de vida las PVV, la hipertensión arterial y la diabetes tipo 2, también han pasado a ser muy prevalentes en estos pacientes. Aunque muchos de los fármacos antirretrovirales utilizados actualmente tienen una acción neutral sobre los lípidos, existe una elevada proporción de PVV que presentan hiperlipidemia. En estudios de cohortes, algunos fármacos se han asociado con un mayor riesgo cardiovascular, como abacavir, o los inhibidores de proteasa lopinavir/ ritonavir y darunavir, aunque su papel definitivo en el aumento del riesgo de ECV es controvertido. (14)

Patogenia de la enfermedad cardiovascular en los pacientes que viven con VIH:

Atribuidos al paciente:

Los factores de riesgo cardiovascular, los podemos agrupar en dos grupos: los factores modificables que mediante intervenciones pueden ser modificados, y los que no pueden ser modificados. (15)

No modificables

1. Historia familiar de enfermedad coronaria precoz (en parientes de primer grado, antes de 55 años, si es hombre o antes de los 65 años si es mujer).
2. La edad es un factor de riesgo, en los pacientes masculinos con una edad mayor a 45 años o mujeres mayores a 55 años, o que presenten una menopausia precoz (sin tratamiento hormonal sustitutivo).
3. El sexo es un factor de riesgo. Los varones tienen mayor riesgo cardiovascular.

Modificables

1. Tabaquismo.
2. Hipertensión arterial (>140/90 mmHg o en tratamiento).
3. Diabetes tipo 2.
4. Colesterol HDL bajo (<40 mg /dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres).
5. Obesidad.
6. Inactividad física.
7. Dieta aterogénica.

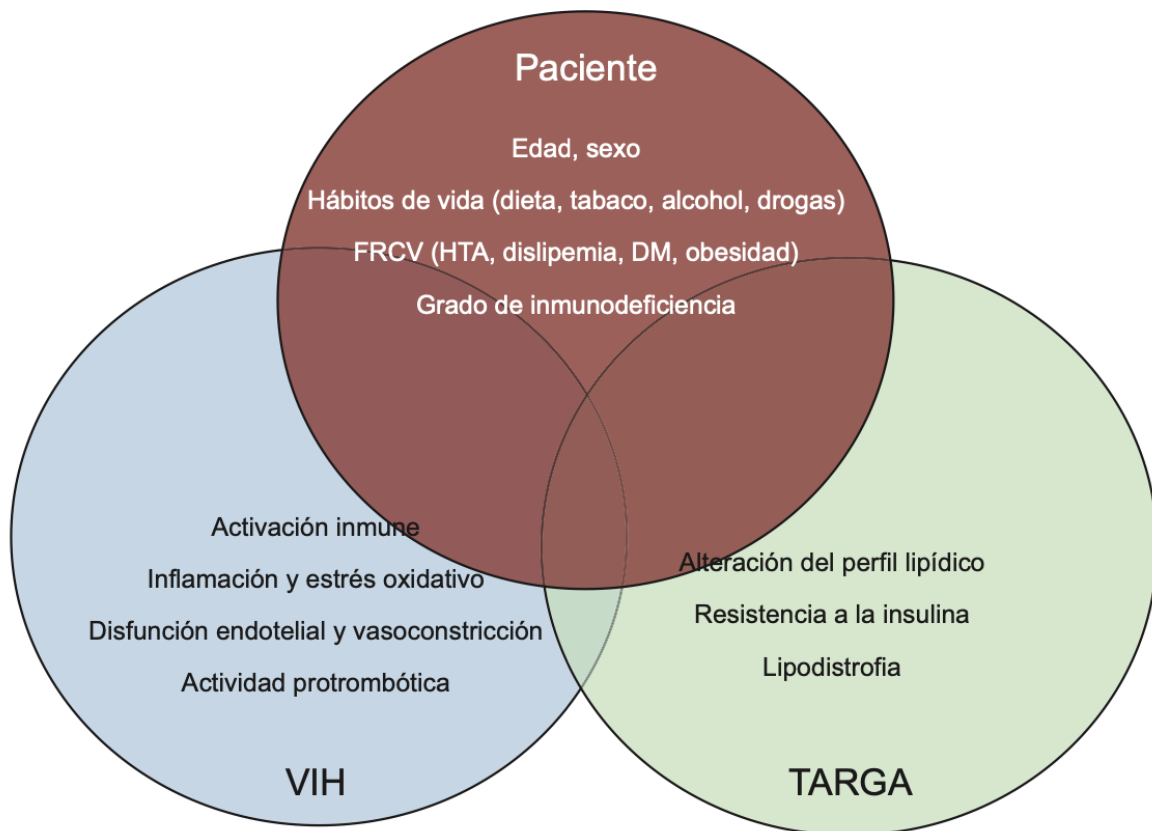


Figura 1: Interacción entre las características de los pacientes, la infección por VIH y la terapia antirretroviral en la aparición de la enfermedad cardiovascular. DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Tomado de Raposeiras, S. y colaboradores (2016) (16)

Atribuidos a la infección por VIH:

La replicación viral estimula la activación inmunitaria. Se ha propuesto que el aumento de los valores de linfocitos activados CD4⁺ y CD8⁺ se asocia a un mayor grado de disfunción endotelial y un aumento de la tasa de eventos aterotrombóticos. Sin embargo, varios estudios relacionados con esta cuestión han mostrado resultados poco homogéneos. Por lo que respecta a la inmunidad innata, recientemente se ha observado una relación entre la activación de los monocitos/macrófagos y la aterosclerosis medida con el grosor de íntima-media de la arteria carótida. El VIH fomenta la vasoconstricción, la inflamación y la disfunción endotelial a través de la proteína TAT. Así pues, el VIH fomenta el depósito de lípidos y la formación de la placa aterosclerótica. La inflamación secundaria a la infección desempeña un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis. Se ha observado que existe un aumento de citocinas pro inflamatorias como interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa, proteína quimioatrayente monocitaria-1, proteína C reactiva de alta sensibilidad, interleucina-10, adiponectina. Así mismo marcadores de disfunción endotelial como molécula de adhesión celular vascular, molécula de adhesión intercelular, factor de Von Willebrand. (16)

Atribuidos a la terapia antirretroviral:

La terapia antirretroviral se asocia a un aumento del riesgo de ECV, en los pacientes con VIH, si bien el mecanismo no se conoce del todo. Cada familia de fármacos antirretrovirales difiere de los demás en la forma en que contribuye a incrementar el riesgo de ECV, principalmente al causar trastornos lipídicos y metabólicos, como la resistencia a la insulina. (16)

En general la familia de antirretrovirales inhibidores de proteasa se han asociado a dislipidemia, disminución en filtración glomerular, diabetes tipo 2. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos con dislipidemia y disminución de la filtración glomerular. Inhibidores de CCR5 (maraviroc) con cardiopatía isquémica. Los inhibidores de integrasa con disminución en la función glomerular. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos con cardiopatía isquémica, dislipidemia y disminución de la función glomerular, resaltando dentro del grupo abacavir. Otros como inhibidores de fusión o potenciadores no se ha establecido un aumento del riesgo cardiovascular. (16)

Impacto metabólico de los fármacos antirretrovirales

Menos	→			Más
	ITINAN	ITIAN	IP	
↓ Más	Neviparina	Lamivudina Emtricitabina Abacavir Tenofovir	Fosamprenavir	
	Efavirenz	Zidovudina	Atazanavir Saquinavir	
		Didanosina	Darunavir	
		Estavudina	Indinavir Tripanavir Ritonavir	

Figura 2: Repercusiones metabólicas de los fármacos antirretrovirales. IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Tomado de Raposeiras-Roubin. (16)

Es importante conocer que los inhibidores de proteasas, no solo se asociaban a dislipidemia por toxicidad mitocondrial, otro factor es la hiperglucemia como

resultado de la inhibición de los transportadores de glucosa 4 (Glut-4), liderando a una incapacidad para la diferenciación adipocitaria aumentando los niveles de triglicéridos. (17)

La pérdida de grasa que se asociaba con los primeros inhibidores de proteasa causaba lipodistrofia, además, presentaba acumulación anormal de grasa en el torso y el cuello. El mecanismo lipodistributivo, se ha relacionado con la inhibición de ácido- cis-9-retinoico y peroxisoma proliferador activado de receptor gama (PPAR- γ). Esta inhibición genera que los adipocitos mueran y causen una reducción de la tasa de regeneración de los mismos, estos cambios conducen a un incremento en la circulación de triglicéridos y ácidos grasos libres. Lo que culmina con un incremento del colesterol total, aumento de colesterol (LDL) y triglicéridos, que se asocia a una disminución del colesterol (HDL). (18)

Los pacientes también presentaron enfermedad del hígado graso no alcohólico asociada a VIH. La prevalencia de esta alteración asociada a VIH es de un 31%, en pacientes asiáticos con VIH, y fue asociado con un alto índice de masa corporal, dislipidemia, y elevación de alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. (19)

Estimación del riesgo cardiovascular en personas que viven con VIH:

Estrada, V. y colaboradores (2019) realizaron un estudio observacional, transversal donde se incluyeron 15,599 pacientes (cohorte VACH) con diagnóstico de infección por VIH. Reportan que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es elevada, predominando el tabaquismo (48%), así como la hiperlipidemia (62.5%). El diagnóstico y el tratamiento de hipertensión arterial son sub óptimos en PVV. Utilizaron escalas tradicionales para estimar riesgo cardiovascular, como escala de

Riesgo Framingham o Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD), las cuales en general infraestiman el riesgo. Así mismo se comenta que aunque se conoce que existen algunos antirretrovirales a los cuales se ha atribuido un aumento en el riesgo cardiovascular, como abacavir o inhibidores de proteasa, encontraron que en su población de estudio un 49% de los pacientes con riesgo elevado de ECV (> 20%) estaban en tratamiento con inhibidores de la proteasa y el 43% con abacavir. (14)

Los modelos de predicción de ECV, son funciones matemáticas que permiten estimar la incidencia de dichos eventos. Combinan factores de riesgo como edad, sexo, tabaquismo, niveles de lípidos en sangre, presión arterial y otros. Se han desarrollado varios modelos de predicción de riesgos; evalúan la probabilidad de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) a los 5 y 10 años en la población general. Sin embargo, pocos de ellos han sido evaluados en PVV. García-Peña, A. y colaboradores (2022) realizaron un estudio para evaluar modelos como Framingham, European Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM), las ecuaciones de cohortes de American Heart Society/ American College of Cardiology (PCE); y la escala D:A:D. Se incluyeron un total de 1,003 pacientes que viven con VIH. Reportan que el 5% de su población presentaba diabetes tipo 2 o hipertensión arterial. Comentan que todos los modelos presentaron un rendimiento aceptable en la predicción del RCV en esta muestra, con un AUC >0.89 e intervalos de confianza estrechos. Sin embargo comentan que estos modelos tienen limitaciones derivadas de las diferencias en las diversas poblaciones. (20)

Las escalas PCE y D.A.D subestiman el riesgo cardiovascular en un 12 y 20%, respectivamente $E/O=0,88$ Y $0,80$; $p<0.001$; $p=0.001$. (15)

La evaluación del riesgo cardiovascular es un desafío en PPV, ya que las principales herramientas están validadas en población en general, lo que resulta en una subestimación del riesgo. La relación CD4+/CD8+ podría utilizarse como un factor de riesgo modificador para guiar el inicio de medidas preventivas, por ejemplo, el uso de estatinas en personas con riesgo cardiovascular intermedio. (21)

Triant, V. y colaboradores (2018) evaluaron las diferentes herramientas diagnósticas predictoras de riesgo cardiovascular en PVV. Incluyeron escalas como Framingham Heart Study, Framingham ASCVD y American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA ASCVD). Concluyeron que dichas escalas aplicadas en esta población son inexactas y subestiman el riesgo cardiovascular. (22)

Achhra, A. y colaboradores (2021) evaluaron nuevas herramientas diagnósticas como US-based pooled cohort equations (PCE), the Framingham risk functions, and the Europe-based SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) para evaluar dicho riesgo. Concluyen que aunque mejoran el rendimiento en comparación a herramientas previas, aún infravaloran el riesgo. (23)

Recientemente se ha desarrollado una nueva escala (HIV-CARDIO-PREDICT) validada para la población de pacientes con VIH, empleando el análisis de una cohorte retrospectiva de 1,914 pacientes entre marzo del 2012 y enero del 2017. Esta escala incluye las siguientes variables: género, etnicidad, edad cronológica, edad en que se hizo el diagnóstico de infección, pico de carga viral, recuento más bajo de linfocitos CD4, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, enfermedad renal

crónica y tabaquismo. Con estas once variables, el modelo de regresión logística tuvo un área bajo la curva de 0.957 (IC 0.938-0.975), para la predicción de eventos cardiovasculares a 10 años. (24)

Otras comorbilidades asociadas en personas que viven con VIH:

Además de los cánceres definitorios de SIDA (incluido sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, cáncer cervicouterino), el riesgo de varias neoplasias malignas no definitorias de SIDA, sigue aumentando en PVV, así como su mortalidad. Aproximadamente el 10% de todas las muertes entre los PVV con manejo TAR, en EU entre 1995 y 2009 fueron atribuidos a cáncer, siendo las principales linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón e hígado. (25)

Otra condición asociada más frecuente en PVV es la enfermedad renal crónica (ERC), siendo tres veces más frecuente en esta población, con una incidencia de hasta 13.5%. Los factores de riesgo para ERC incluyen recuentos bajos de células CD4+, cargas virales altas de VIH y comorbilidades comunes como hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2. (26)

Las directrices actuales para el cribado de ERC se basan en análisis de orina y sangre seriados, para estimar la tasa de filtrado glomerular; así como índice albúmina/ creatinina. Sin embargo estas dependen de la masa muscular, estado nutricional, raza y el uso de fármacos que interactúen con su excreción. Se están estudiando y validando nuevos marcadores como la relación CD4+/CD8+. Newsome, P. y colaboradores (2023) desarrollaron un modelo en base la trayectoria de CD4+/CD8+ y su relación con la función renal. Concluyen que las proporciones de CD4+/CD8+ monitoreadas de rutina pueden ser una estrategia eficaz para identificar el riesgo temprano de ERC en PVV. (26)

Hasta el momento se busca una mayor comprensión del impacto clínico a largo plazo de la infección crónica por VIH. Se sospecha que incluso en pacientes con adecuada supresión virológica, pueden presentar un riesgo más elevado de eventos adversos incluidos a los no definatorios de SIDA. (27)

Papel proporción baja de CD4/CD8 como factor de riesgo:

Una proporción invertida de CD4:CD8 (<1) puede ser un biomarcador de la activación inmunitaria subyacente, lo cual se asocia a un mayor riesgo de eventos adversos no definatorios de SIDA. La activación inmunitaria crónica e inflamación que conducen a la inmunosenescencia se asocian con mayor morbimortalidad. (11,27)

Se ha estimado que un valor inferior en la relación CD4/CD8 a 1, se considera anormal en la población general (28). Aunque en los primeros estudios en PVV en TAR, encontraron que los puntos de corte predictivos para una amplia gama de eventos graves no relacionados a SIDA eran más bajos(29). Las personas que viven con VIH y una proporción de CD4/CD8 inferior a 0.4 exhibieron un riesgo casi 2-3 veces mayor de eventos graves no relacionados a SIDA. En el ensayo Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START), una proporción de CD4/CD8 inferior a 0.5 antes de comenzar el TAR identificó a las personas que más se beneficiaron del TAR temprano. (30)

En el estudio realizado por Peirano, F. y colaboradores (2017) para determinar si una relación CD4/CD8 baja se asocia a un aumento en la morbimortalidad en PPV, utilizaron como punto de corte <0.6. Se incluyeron 79 pacientes, dentro de los cuales los que tenían una relación <0.6 la proporción de eventos graves no definatorios de SIDA fueron del 72%. (3)

Chammartin, F. y colaboradores (2022) reportan que la relación CD4/CD8 <0.5 no se asoció con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria. Pero el recuento de linfocitos T CD8+ >1000 cels/mm³ si hubo asociación con un aumento en el riesgo de evento vascular cerebral. (31)

La expansión de las células T CD8+ con la consecuencia de una proporción baja de CD4:CD8, en partículas en personas con tratamientos óptimos y virológicamente suprimidos, puede caracterizar a una subpoblación con distintas anomalías inmunológicas y constituir una población en riesgo de inmunosenescencia. (31) Este fenotipo inmunitario se caracteriza por una longitud de telómero más corta, expresión de marcadores de senescencia en células CD8 como CD28-, expresión oligoclonal de células CD8+ específicas de citomegalovirus, y disminución de la función tímica. De igual forma se asocia a inflamación subyacente (niveles de interleucina 6, estrés oxidativo y control ineficiente de virus latentes como CMV, virus de Epstein-Barr o co infecciones activas como el virus de la hepatitis C. Lo que puede promover un estado de activación inmunitaria crónica y aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y neoplasias malignas. La figura 1 muestra los factores que influyen en la dinámica de la relación CD4/CD8 durante el tratamiento antirretroviral (32)

La infección aguda por VIH causa una lesión del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), que no se revierte por completo con TAR, lo que permite la persistencia del VIH en el intestino, la translocación bacteriana y la activación inmunitaria crónica. (33)

Factores que influyen en la dinámica de la relación CD4/CD8 durante el TAR.

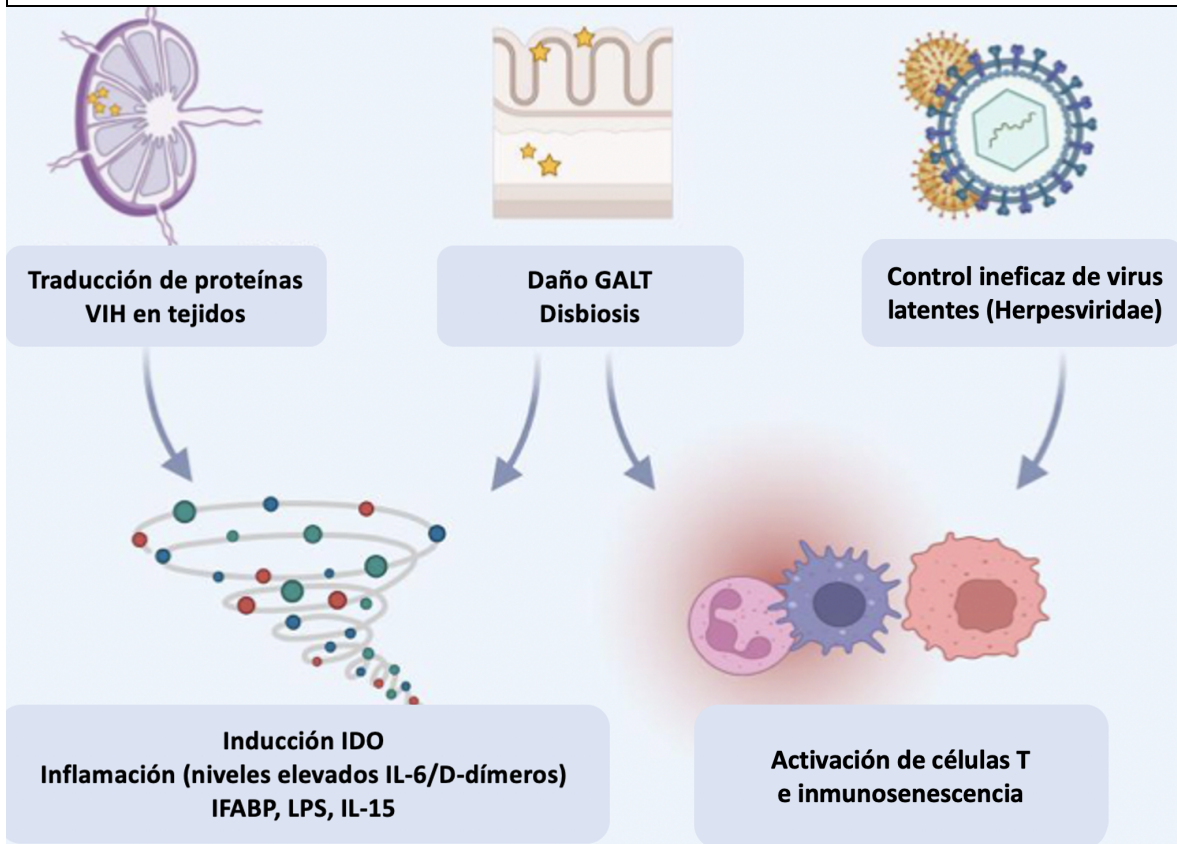


Figura 3: Factores que influyen en la dinámica de la relación CD4/CD8 durante el TAR. ART, terapia antirretroviral; GALT, tejido linfóide asociado al intestino; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; IDO, indolamina 2,3-dioxigenasa-1; IFABP, proteína de unión a ácidos grasos intestinales; IL-15, interleucina 15; LPS, lipopolisacárido. Tomado y traducido de Ron- R. y colaboradores (2023) (32)

Los estudios de la década pasada informaron asociaciones entre una proporción baja de CD4/CD8 o un recuento alto de CD8 y un riesgo excesivo de eventos graves no relacionados a SIDA durante el TAR. Esto ha llevado a muchos médicos a utilizarlo como biomarcador significativo para determinar el riesgo; de hecho, la European AIDS Clinical Society recomienda medir las proporciones de CD4/CD8 como un predictor más fuerte de eventos graves no relacionados a SIDA que los recuentos de CD4. Sin embargo, aún existe debate sobre el valor del cociente CD4/CD8 para predecir la mortalidad. Algunos estudios, pero no todos, han

informado una asociación independiente entre la proporción de CD4/CD8 y la mortalidad no relacionada con el SIDA.(32)

Prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes que viven con VIH:

Se recomienda una monitorización anual centrada de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, tabaquismo), con una evaluación de los cambios de composición corporal y también realizando un electrocardiograma. Es imprescindible evaluar el riesgo cardiovascular en el momento del diagnóstico de infección por VIH y antes de la introducción de terapia antirretroviral. En algunas personas se obtiene un efecto beneficioso con el empleo de varias intervenciones combinadas. En la figura se muestra un esquema para la prevención de la enfermedad cardiovascular. (16)

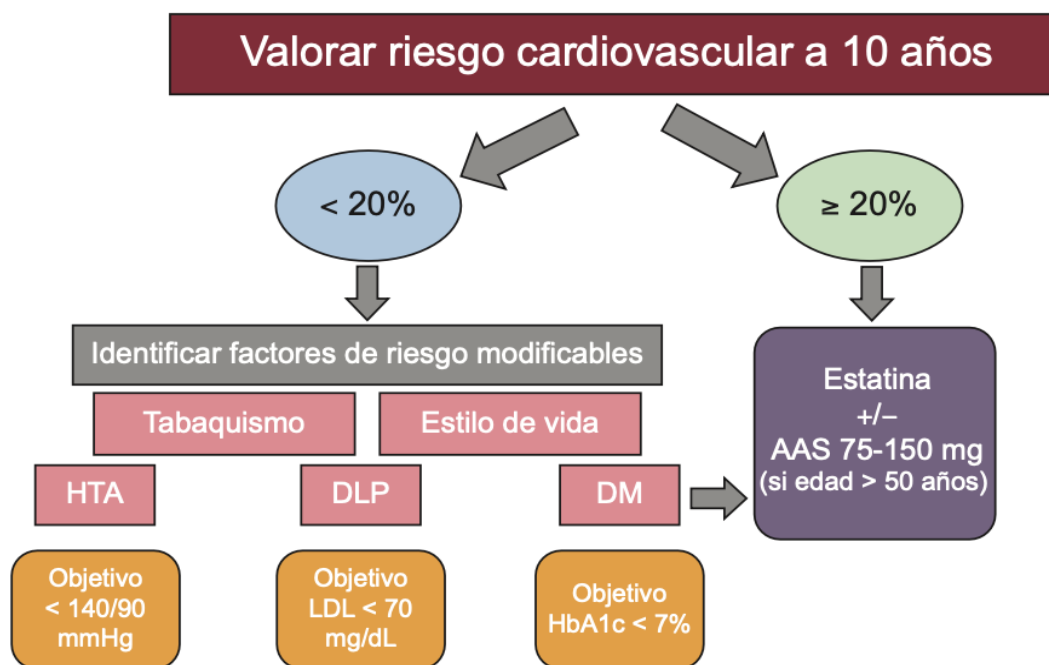


Figura 4: prevención de la enfermedad cardiovascular. AAS: ácido acetilsalicílico; DLP: dislipidemia; DM: diabetes tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; LDL: lipoproteína de baja densidad. Tomado de Raposeiras-Roubin (2016) (16)

Una enorme oportunidad es la educación médica, para quienes atienden a pacientes que viven con VIH, quienes solo reconocen a algunos antirretrovirales como posibles causas de un mayor riesgo cardiovascular, e identifican sólo algunos factores de riesgo cardiovascular. Adicionalmente evalúan el riesgo cardiovascular de sus pacientes “siempre” en un 7% y “algunas veces” en el 21%. También evalúan de manera inapropiada los factores de riesgo cardiovasculares, pues la medición de lípidos en sangre es muy esporádica: una vez al año (39%), dos veces al año (46%), tres veces al año (7%), cuatro veces al año (4%) y nunca (4%). (34)

La mayoría de los estudios previos publicados que exploran las asociaciones con las proporciones bajas de CD4/CD8, el conteo elevado de células CD8 y su valor como factor de riesgo, provienen de países desarrollados, y la evidencia para informar una asociación en México aún es limitada.

En nuestra unidad no se tiene información sobre qué tan frecuente se determina el riesgo cardiovascular en pacientes que viven con VIH, si el personal en salud conoce o identifica los factores de riesgo modificables y se realizan intervenciones para su corrección. Así mismo la proporción de linfocitos TCD4/CD8, así como el conteo persistente alto de linfocitos TCD8 no es tomado en cuenta en nuestra unidad como factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades no asociadas a SIDA, a pesar de solicitarse de forma periódica, ya que se recomienda la determinación de linfocitos TCD4 al momento del diagnóstico y seguimiento cada 3-12 meses.

Es por esto que creemos es necesario realizar este tipo de estudios, para determinar el valor como factor de riesgo de estos biomarcadores sumado a los factores de riesgo cardiovascular convencional y así difundirlos a todo aquello personal

sanitario implicado en la atención de personas que viven con VIH, lo cual conlleva intervenciones tempranas que impacten en la calidad de vida de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Con el uso de TAR ha disminuido la cantidad de enfermedades infecciosas oportunistas relacionadas a SIDA. Por lo que los pacientes adquieren una expectativa de vida similar a la población general. Sin embargo, se ha observado en pacientes que viven con VIH, a pesar de tener un estado inmunoviológico adecuado manifestado por recuentos de CD4⁺ aceptables y cargas virales indetectables, aún presentan una mayor morbimortalidad que la población general. Esto secundario a que los pacientes que viven con VIH tendrían un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas no asociadas a SIDA, siendo la enfermedad cardiovascular la segunda causa de morbimortalidad en esta población.

JUSTIFICACIÓN:

La relación CD4⁺/CD8⁺ es un marcador emergente para el que se ha visto utilidad en diversas áreas. En pacientes que viven con VIH, la relación CD4/CD8 <0.6 podría ser biomarcador como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aumentada, para evaluar el uso de nuevas terapias como tratamiento de la disfunción inmunitaria.

En nuestra unidad no se tiene información sobre qué tan frecuente se determina el riesgo cardiovascular en pacientes que viven con VIH, si el personal en salud conoce o identifica los factores de riesgo modificables y se realizan intervenciones para su corrección. Así mismo la relación de linfocitos TCD4/CD8 <0.6, no es tomado en cuenta en nuestra unidad como factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades no asociadas a SIDA, a pesar de solicitarse de forma periódica. Hasta el momento todas las escalas disponibles para determinar el riesgo cardiovascular en esta población son inexactas, dejando sin intervenciones a muchos pacientes que se podrían beneficiar del inicio oportuno de medidas de prevención. El mejorar las escalas actuales con el uso de biomarcadores como lo es el índice linfocitos T CD4/CD8, podría ser benéfico para nuestros usuarios.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe relación entre un índice $CD4^+/CD8^+ < 0.6$ con un aumento en la aparición de enfermedades cardiovasculares en personas que viven con VIH?

HIPÓTESIS:

Existe relación entre un índice $CD4^+/CD8^+ < 0.6$ con un aumento en la aparición de enfermedades cardiovasculares en personas que viven con VIH

HIPÓTESIS NULA:

No existe relación entre un índice $CD4^+/CD8^+ < 0.6$ con un aumento en la aparición de enfermedades cardiovasculares en personas que viven con VIH

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL: Determinar si existe una relación entre el índice CD4⁺/CD8⁺ <0.6 con un aumento en la aparición de enfermedades cardiovasculares durante el periodo de estudio en pacientes que viven con VIH.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar la incidencia y probabilidad de normalización del índice CD4⁺/CD8⁺
- Describir y analizar los factores asociados con la normalización de CD4⁺/CD8⁺ en pacientes que viven con VIH con supresión virológica sostenida y seguimiento a largo plazo.
- Explorar el valor de riesgo de la relación CD4⁺/CD8⁺ <0.6 como factor de riesgo para aparición de enfermedades cardiovasculares y de otro tipo en pacientes que viven con VIH en tratamiento antirretroviral.

MATERIAL Y MÉTODOS:**RECURSOS HUMANOS:**

- Médicos Infectólogos adscritos al Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Médico residente de segundo año de la especialidad de Infectología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RECURSOS MATERIALES:

- Formato de recolección de la información (Hoja de recolección de datos).
- Computadora personal.
- SPSS Versión 21

DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio de cohorte, observacional, retrospectivo, analítico

LUGAR DE ESTUDIO:

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Servicio de Infectología.

PERÍODO DE ESTUDIO:

- 01 marzo 2021 al 31 marzo 2023

DESARROLLO DE ESTUDIO:

Revisión de los censos de la consulta externa de pacientes que viven con VIH del servicio de Infectología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, se identificarán a los pacientes que cumplieron criterios de inclusión para los períodos de 01 de marzo 2021 al 31 de marzo 2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes en los que se haya realizado el diagnóstico de infección por VIH con serología y prueba confirmatoria de VIH, que logren y mantengan una viremia suprimida (<50 copias por al menos 3 meses) de ARN de VIH después de iniciado TAR.
- Que cuenten con registro relación CD4/CD8 y conteo células T CD8⁺ en su expediente clínico.
- Que se encuentren en seguimiento en consulta externa de Infectología del Hospital de Especialidades CMN SXXI.
- Paciente con expediente clínico completo (físico o electrónico).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con antecedente ya documentado de enfermedad cardiovascular.
- Que no cuenten con todas las variables a analizar en expediente clínico físico o electrónico.
- Que exista contradicción o la información no sea concluyente en los diagnósticos a analizar en el proyecto.

TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- **Tamaño de muestra:** Se espera aparición de cualquier evento cardiovascular definido como (cardiopatía isquémica crónica, infarto del miocardio agudo y falla cardiaca) en un 50% de los pacientes con un índice de CD4+/CD8+ menor a 0.6 con base en el estudio realizado por Peirano y colaboradores (2017). (3) Se utilizó el programa openEpi® para cálculo de muestra. Se utilizará Fless con CC.
- **Tipo de muestreo:** No probabilístico, consecutivo por conveniencia.

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			5
Porcentaje de Expuestos positivos			50
Odds Ratio:			19
Razón de riesgo/prevalencia			10
Diferencia riesgo/prevalencia			45
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	16	15	19
Tamaño de la muestra- No expuestos	16	15	19
Tamaño total de la muestra	32	30	38

- **Análisis estadístico:** Para los datos cualitativos se presentarán las frecuencias absolutas y relativas. Para comparar la prevalencia de los factores de ECV se utilizará la prueba chi-cuadrada o el test exacto de Fisher y el test de Mann-Whitney para comparar las medianas de los valores obtenidos. Se evaluará por regresión logística el peso de cada uno de los factores de riesgo. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se realizará un

análisis multivariado de los factores de riesgo cardiovascular, en dos grupos con base en el punto de corte del índice de CD4+/CD8+ menor a 0.6.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variables dependientes				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Enfermedad cardiovascular (Variable dependiente)	Conjunto de enfermedades que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos. Incluye la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular	Presencia o ausencia de diagnóstico de enfermedad cardiovascular consignado en expediente clínico	Nominal dicotómica	1: si 2: no
Conteo células CD4 ⁺ actual	Conteo de CD4 más reciente.	Número de CD4 consignados en el expediente o en el sistema electrónico.	Cuantitativa discreta	Células/ml
Carga viral ARN VIH actual	Número de carga viral ARN VIH más reciente.	Carga viral consignada en el expediente o en el sistema electrónico.	Cuantitativa discreta	Copias/ml
Colesterol HDL	Lipoproteína de alta densidad.	Determinación consignada en el expediente.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Colesterol LDL	Lipoproteína de baja densidad	Determinación consignada en el expediente.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Glucosa	Monosacárido	Determinación consignada en el expediente.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Triglicéridos	Glicérido formado por la combinación de la glicerina con tres ácidos grasos.	Determinación consignada en el expediente.	Cuantitativa discreta	mg/dl

Presión arterial sistólica	Tensión ejercida por la sangre que circula sobre las paredes de los vasos sanguíneos	Determinación consignada en el expediente.	Cuantitativa discreta	mmHg
Colesterol total	Alcohol esteroídico, blanco e insoluble en agua.	Determinación consignada en el expediente.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Conteo células CD8 ⁺ actual	Conteo de linfocitos TCD8 ⁺ más reciente.	Número de CD8 consignados en el expediente o en el sistema electrónico.	Cuantitativa discreta	Células/ ml
Variables independientes				
Relación linfocitos TCD4/CD8 actual	es la correspondencia de un primer conjunto, (linfocitos CD4), con un segundo conjunto (linfocitos CD8)	Índice consignado en el expediente clínico del paciente <0.6	Nominal dicotómica	1: <0.6 2: ≥0.6
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Número de años vividos consignada en el expediente	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Características biológicas que definen a los humanos como femenino o masculino.	Sexo consignado en el expediente médico.	Nominal dicotómica	1. Hombre, 2. Mujer.
Estadio clínico inmunológico (CDC)	La etapificación del paciente, requiere realizar el cruce entre el recuento de linfocitos TCD4 (1, 2 o 3) y las etapas clínicas (1,2,3,4)	Etapa según consignada en expediente clínico	Cualitativa nominal Cuantitativa discreta	A, B, C 1, 2, 3, 4
Infección avanzada por el VIH (incluido SIDA)	Diagnóstico clínico (presuntivo o definitivo) de cualquier afección del	Diagnóstico consignado en el expediente	Nominal dicotómica	1: si 2: no

	<p>estadio 4 con infección por el VIH confirmada</p> <p>o</p> <p>Criterios inmunológicos: en adultos y niños mayores de 5 años con infección por el VIH confirmada: primer recuento total documentado de linfocitos CD4 <200/mm³ o porcentaje de CD4 <15%</p>			
Régimen TAR	Combinación de tres o más antirretrovirales de alta potencia utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH, cuya eficacia ha sido probada en ensayos clínicos controlados.	Fármacos antirretrovirales	Cualitativa nominal	ITIAN ITINN IP INI
Cáncer	Conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada, sobrepasan sus límites habituales e invaden partes adyacentes del cuerpo y/o se propagan a otros órganos.	Diagnóstico de cáncer consignado en expediente clínico	Nominal dicotómica	1: si 2: no
Diabetes tipo 2	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, resultante de defectos	Según los criterios de la Asociación Americana de	Nominal dicotómica	1: si 2: no

	en la secreción o en la acción de la insulina o de ambos mecanismos	Diabetes (glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dL, hemoglobina A1c $\geq 6,5\%$, o estar en tratamiento con fármacos antidiabéticos o insulina).		
Enfermedad renal crónica	Daño renal ≥ 3 meses, definido como alteraciones renales funcionales o estructurales, con o sin disminución en la TFG, que pueden llevar a una disminución de la TFG	Diagnóstico enfermedad renal crónica consignado en expediente clínico	Nominal dicotómica	1: si 2: no
Dislipidemia	Las dislipidemias son alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con concentraciones de lípidos alteradas, tanto por exceso como por defecto.	Definimos la dislipidemia como colesterol total ≥ 240 mg/dL, colesterol HDL < 35 mg/dL y/o triglicéridos ≥ 200 mg/dL.	Nominal dicotómica	1: si 2: no

Hipertensión arterial	Es un trastorno por el cual los vasos sanguíneos tienen persistentemente una tensión elevada.	En base a criterios de American Heart Association, la presión arterial alta es una presión sistólica de 130 o superior o una presión diastólica de 80 o superior, que permanece alta con el tiempo.	Nominal dicotómica	1: si 2: no
Tabaquismo	Intoxicación crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Antecedente de tabaquismo consignado en el expediente clínico	Nominal dicotómica	1: si 2: no
Proteína C reactiva	La proteína C reactiva es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).	Nivel determinado PCR	Cuantitativa continua	mg/L
Toxicomanías	Uso de drogas ilícitas, bebidas alcohólicas o medicamentos de venta con receta o de venta libre, con fines diferentes de los que están destinados	Consignado en expediente sobre consumo de alcohol u otras drogas ilícitas	Nominal dicotómica	1: si 2: no

ASPECTOS ÉTICOS:

Esta investigación se realizó tomando en consideración lo establecido en los artículos 4, cuarto párrafo, de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 96, fracción II y 100 de la Ley General de Salud (LGS); artículos 13, 14, 16, 17, fracción I, 20, 21 y 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; así como, acorde a lo dispuesto en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) Finlandia, junio 1964 - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM) Washington 2002, Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea en octubre del 2008.

Con base en lo establecido en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México la presente constituye una investigación sin riesgo, entendido este último, como la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, pues se trató únicamente de un método de investigación retrospectivo en el que se realizó revisión de expedientes clínicos, y en el que no se realizó ninguna intervención en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los sujetos participantes en el mismo. Por lo anterior no se requiere carta de consentimiento

informado ya que se trata de un estudio observacional que no involucró ninguna intervención y no se incluyó información de identificación de los pacientes a fin de resguardar en todo momento su confidencialidad, cabe destacar que además la selección de los participantes se llevó a cabo de forma imparcial, sin importar el estrato social, raza, preferencia sexual o cultural y atendiendo únicamente a los factores clínicos y analíticos que los participantes presentaron, así mismo previo al desarrollo de la investigación se sometió el presente protocolo a la autorización del comité local de investigación y ética.

Finalmente, cabe precisar que la presente investigación se llevó a cabo protegiendo en todo momento la privacidad de los sujetos partícipes en ella, en el entendido que se trata de información confidencial a la que únicamente tendrán acceso los titulares de la misma. Su participación en este estudio no planteó ningún riesgo a su salud ya que no se realizaron intervenciones fisiológicas, psicológicas y/o sociales que pudieran influir en la vida de los pacientes, así mismo la no participación en la presente investigación tampoco tuvieron implicaciones en la atención que recibe en este hospital y aunque los participantes no obtendrán beneficios directos a través de su participación en la investigación, ésta sí tuvo un impacto que pudo beneficiar a los pacientes que viven con VIH, se ha observado que a pesar de contar con un tratamiento antirretroviral óptimo, con supresión virológica, el riesgo de complicaciones cardiovasculares, puede persistir e incrementarse.

Hasta el momento las escalas de riesgo cardiovascular en esta población son inexactas, con subestimación del riesgo real. El implementar nuevos biomarcadores como el nivel de CD8⁺ y la relación de linfocitos T CD4⁺/CD8⁺ para mejorar la estimación del riesgo cardiovascular, puede ofrecer el implementar nuevas medidas

de prevención y tratamiento, mejorando la calidad de vida y sobrevida de estos paciente.

RESULTADOS:

Se incluyeron 75 participantes con diagnóstico confirmado y bajo tratamiento antirretroviral de 01 de marzo 2021 al 31 de marzo 2023. La edad promedio fue de 41 años (\pm 12.45). Del total de participantes 68 fueron hombres (91%) y 7 mujeres (9%) (tabla 1).

En la mayoría de los casos el diagnóstico correspondía a un estadio C3 de la enfermedad (56%); seguido de estadio B2 (14%) y A1 (12%), como se muestra en el gráfico 1. El 70.6% de los participantes presentaban infección avanzada.

El esquema antirretroviral más habitual fue basado en inhibidor de integrasa (bictegravir) y como esqueleto dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (tenofovir alafenamide y emtricitabina) en el 90.2% (tabla 2)..

Dentro de las comorbilidades 6 participantes tenían enfermedad cardiovascular (5.5%); dentro de neoplasias se encontraron 15 participantes (13%), enfermedad renal crónica y dislipidemia en el 41% (gráfico No. 2).

Dentro de las neoplasias, la más reportada fue sarcoma de Kaposi (43%), seguida de carcinoma verrucoso (15%) (gráfico No. 3).

En su totalidad los participantes se encontraban indetectables, ya que fue un criterio de selección para ingresar al estudio. El conteo de CD4⁺ en promedio fue de 457 células/mm³; para CD8⁺ el promedio fue de 971 células/mm³. La relación CD4/CD8 en promedio fue de 0.55 (\pm 0.45).

El nivel promedio de proteína C reactiva medido fue de 8.64 (\pm 27) mg/L, con un valor normal dado por el laboratorio de nuestra unidad de < 5 mg/L.

Dentro de la población de estudio se detectaron 5 participantes con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica crónica, infarto del miocardio agudo y falla cardiaca), lo cual representó el 5.55%.

Se realizó estratificación de los grupos por edad (menor o mayor a 40 años), encontrando una diferencia significativa para diabetes tipo 2, tabaquismo, otras toxicomanías, colesterol LDL y el conteo de células CD8+ ($p=0.06$), pero no así en la relación CD4+/CD8+ entre ambos grupos ($p=0.75$).

Se encontró un OR de 1 (0.17-5.68) para presentar eventos cardiovasculares en relación con un índice de índice CD4+/CD8+ <0.6 . Así como un OR de 0.50 (0.18-1.38) en aquellos pacientes con un puntaje de 5% o mayor en la escala de ASCVD.

Por lo anterior podemos inferir que no existe relación entre el índice CD4+/CD8+ <0.6 y el aumento en el riesgo cardiovascular en los pacientes que viven con VIH.

Presencia de enfermedad cardiovascular

	+	-
+	4	46
-	2	23

Relación CD4/CD8 baja

Tabla 1: Características generales de la población.

Variable	Total n=75
Edad (años)	41 (21-76)
Genero (n)	
• Masculino	68 (91%)
• Femenino	7 (9%)

Gráfico 1: Análisis estadio clínico de la enfermedad según CDC.

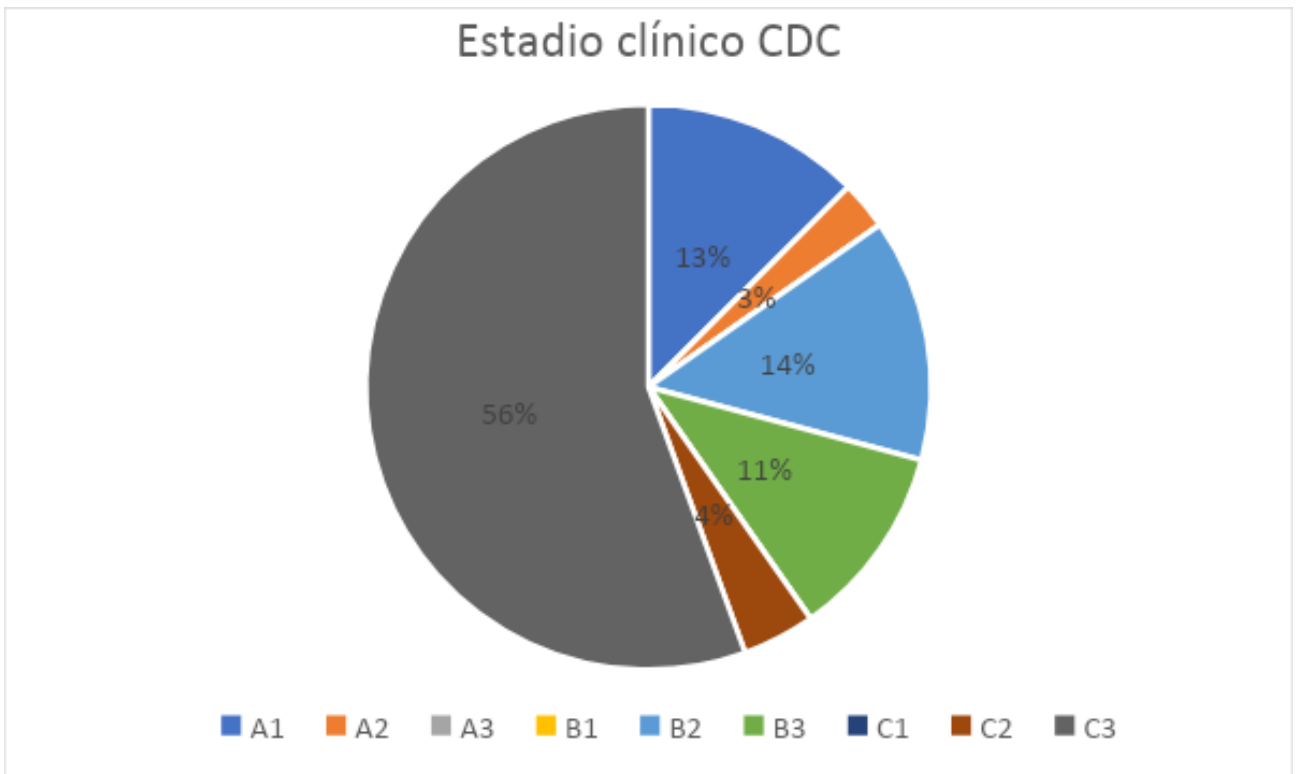
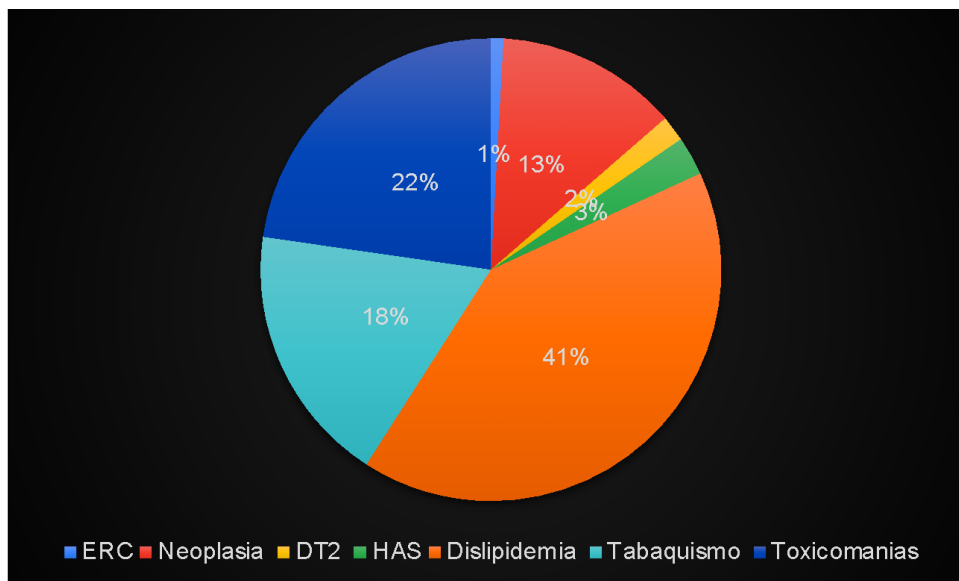


Tabla 2: Análisis esquema antirretroviral utilizado.

Grupo	Fármaco	n	%
INSTI	BIC	65	90.2
	DTG	7	6.94
ITINN	EFV	1	1.38
ITIAN	TAF	65	90.2
	TDF	2	2.77
	FTC	65	90.2
	3TC	4	5.55
	ABC	3	4.16
	AZT	1	1.38
IP	DRV/c	1	1.38

INSTI: inhibidores de integrasa; BIC: bictegravir; DTG: dolutegravir; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; EFV: efavirenz; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleos(t)idos; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxilo; FTC emtricitabina; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; IP: inhibidor de proteasa; DRV/c: darunavir/cobicistat.

Gráfico 2: Comorbilidades y toxicomanías en la población de estudio.



ERC: enfermedad renal crónica, DT2; diabetes tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica.

Gráfico 3: Tipos de neoplasias presentadas por los participantes.

8

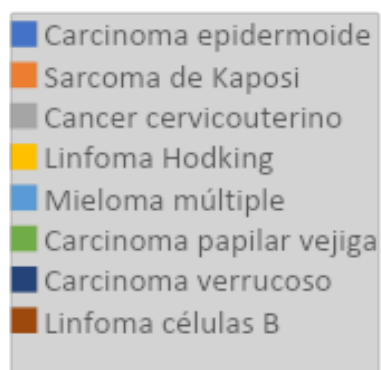
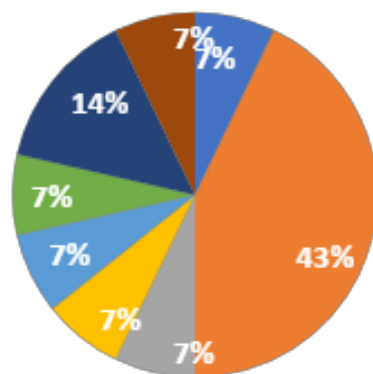


Tabla No. 3 Características de la población en base a grupo etario.

Variable	Menores 40 años (n=38)	Mayores 40 años (n=37)	p
Masculino (%)	36 (94.7)	32 (84.2)	0.62¥
Infección avanzada al diagnóstico (%)	27 (71.0)	26 (70.2)	0.94¥
Diabetes tipo 2 (%)	0	5 (13.5)	0.01¥
Neoplasia (%)	6 (15.7)	9 (24.3)	0.39¥
Tabaquismo (%)	16 (42.1)	6 (16.2)	0.01¥
Toxicomanías (%)	17 (44.7)	9 (24.3)	0.06¥
Tensión arterial sistólica, mmHg, media (DE)	120.0 (12.0)	121.6 (13.8)	0.58¶
Conteo de CD4 céls/uL (DE)	465.8 (309.7)	448.1 (293.7)	0.80¶
Conteo de CD8 céls/uL (DE)	1096.8 (690.3)	842.1 (406.0)	0.06¶
Relación CD4/CD8 (DE)	0.46 (0.29)	0.65 (0.55)	0.75¶
Glucosa mg/dL (DE)	92.1 (9.0)	98.4 (15.5)	0.03¶
Colesterol total mg/dL (DE)	149.9 (31.0)	174.2 (39.9)	0.00¶

HDL mg/dL (DE)	36.5 (12.6)	37.6 (10.0)	0.66 ¶¶
LDL mg/dL (DE)	82.6 (24.6)	96.6 (31.2)	0.03 ¶¶
Triglicéridos mg/dL (DE)	159.4 (82.5)	189.8 (101.2)	0.15 ¶¶
Proteína C reactiva mg/L (DE)	7.7 (29.1)	9.4 (25.3)	0.80 ¶¶
Estimación riesgo CV ASCVD* (DE)	2.8 (3.0)	6.9 (7.0)	0.00 ¶¶

*Estimación de riesgo sin ajuste a 10 años.

¶¶ T de Student para muestras independientes. ¥ Chi cuadrada

DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la relación entre el índice CD4+/CD8+ <0.6 con el aumento en la aparición de enfermedades cardiovasculares.

La infección por VIH sigue siendo una pandemia importante debido a que a pesar de contar con formas de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento gratuito, se ha observado que las personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana, aún presentan una mayor morbimortalidad en comparación que el resto de la población general. Esto secundario a que los pacientes tendrían un mayor riesgo de padecer eventos graves no relacionados con SIDA (enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, etc). Se ha determinado que la segunda causa de muerte en pacientes con VIH es por enfermedad cardiovascular. Hasta el momento las escalas de riesgo cardiovascular infraestiman dicho riesgo, por lo que las intervenciones no son oportunas.

Encontramos que no existe relación entre la aparición de enfermedad cardiovascular y ratio CD4/CD8 <0.6. Los factores de mayor peso en nuestro estudio para desarrollar enfermedad cardiovascular fueron los habituales como tabaquismo, otras toxicomanías, hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2 y dislipidemias.

Chammartin, F y colaboradores (2022) realizaron un estudio de cohorte observacional para investigar la asociación entre la proporción de CD4/CD8 y el riesgo de enfermedad coronaria/ accidente cerebrovascular en personas que viven con VIH en tratamiento antirretroviral. Se estudiaron diferentes variables como sexo, escolaridad, tipo de transmisión de VIH, usuario de drogas intravenosas, edad, recuento de CD4 actual, relación CD4/CD8, carga viral VIH ARN, diabetes, hipertensión arterial sistémica, síndrome metabólico, colesterol total, colesterol

HDL, tabaquismo, exposición a IP, entre otros. Incluyeron un total de 15,303 personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de los cuales 563 presentaron dicho evento. Comentan que la relación CD4/CD8 <0.5 no se asoció con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria. Pero el recuento de linfocitos T CD8+ >1000 cels/mm³ si hubo asociación con un aumento en el riesgo de evento vascular cerebral. Dentro de las variables más asociadas con enfermedad cardiovascular fueron la edad, sexo masculino, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y exposición a IP.

Trickey, A y colaboradores (2017) realizaron un estudio donde combinaron datos de 13 cohortes europeas y norteamericanas (ART-CC) para investigar si la relación de CD4/CD8 y el recuento de CD8 eran pronóstico para la mortalidad por todas las causas, SIDA y enfermedades no definitorias en pacientes virológicamente suprimidos con un recuento alto de CD4. En el periodo de estudio se registraron 1,834 defunciones de 49,865 participantes (249 relacionadas con SIDA), 1,076 no por enfermedades no definitorias, 509 desconocidas/inclasificables). La relación de CD4/CD8 como factor pronóstico de mortalidad por todas las causas después del ajuste por otros factores; la razón de riesgo ajustado para el tercil inferior versus medio fue de 1.11 (intervalo de confianza [IC] del 95% 1,00- 1,25. La asociación del conteo de CD8 como factor pronóstico de mortalidad por todas las causas después del ajuste por otros factores; la razón de riesgo ajustado para el tercil inferior versus medio fue de 1.13 (intervalo de confianza [IC] del 95% 1,01- 1,26. Concluyen que la relación CD4/CD8 y el conteo de CD8 como factores pronósticos de mortalidad son de poca utilidad.

Bernal-Morell, E. y colaboradores (2016) realizaron un estudio longitudinal durante 3 años, con el objetivo de evaluar la asociación entre la relación CD4/CD8 y la progresión del espesor íntima-media carotídea en pacientes que viven con VIH virológicamente suprimidos como marcador de enfermedad coronaria. Incluyeron 96 participantes, el 79,1% fueron hombres, con edad promedio de 44 ± 10 años. El 12.5% tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2 4.16% y dislipidemia 23,9%. En el análisis multivariable en el que se incluyeron factores de riesgo cardiovascular y TAR, la progresión del espesor íntima-media carotídea se asoció inversamente con el cociente CD4/CD8 [odds ratio (OR) = 0,283; intervalo de confianza (IC del 95%) 0,099–0,809; $p = .019$].

Los resultados de los autores mencionados apoyan los hallazgos de nuestra investigación, ya que no se encontró asociación entre la relación de CD4/CD8 y riesgo cardiovascular. Las variables que estudiamos, el tipo de medición son similares a las reportadas en los estudios previamente comentados.

Como hallazgos secundarios podemos observar que el 41% de nuestra población presentaba dislipidemia; lo cual se ha observado en otros estudios. Sax, P. y colaboradores (2023) al hacer un seguimiento de pacientes en manejo con bictegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina (el cual fue esquema más utilizado en nuestra unidad) encontraron este cambio en el perfil de lípidos siendo más acentuado para el colesterol total, ameritando 7.4% iniciar algún fármaco hipolipemiente. Por lo que podemos destacar que medidas higiénico dietéticas y el inicio de fármacos hipolipemiantes podrían disminuir el riesgo cardiovascular en esta población.

Así mismo podemos observar que el 12% de nuestra población de estudio presentó algún tipo de neoplasia, siendo la más frecuente el sarcoma de Kaposi, pero sin dejar de lado algunas neoplasias hemato-oncológicas. Existen algunos estudios donde se intenta indagar la utilidad de una relación CD4/CD8 baja y/o conteo CD8 alta con el riesgo de desarrollar neoplasias, el cual no fue el objetivo de nuestra tesis, pero podría ser un campo futuro a explorar.

Las fortalezas de nuestro estudio es que incluimos múltiples variables que fueron utilizadas por otros autores. El contar con rigurosos criterios de exclusión que podrían influir sobre el resultado.

La limitación del presente estudio fue el tamaño de muestra, ya que generalmente los pacientes con eventos cardiovasculares son referidos a otras UMAE. Al tratarse de una cohorte retrospectiva de un solo centro, con características similares de la población de estudio.

CONCLUSIÓN:

En nuestro estudio no encontramos relación entre el índice $CD4^+/CD8^+ < 0.6$ con el aumento en la aparición de enfermedades cardiovasculares en personas que viven con VIH.

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

1. Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016 May 1;43(3):203–22.
2. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science (1979)*. 2014 Oct 3;346(6205):56–61.
3. Peirano F;, Meléndez D;, Guerra R;, Vargas I;, Fuster F. Los autores declaran no tener conflictos de interés. (1) (1) (1) (2) (3).
4. Fch O/. Programa contra la infección por el VIH/sida Fortalecimiento de los servicios de salud para combatir la infección por el VIH/sida [Internet]. 2009. Available from: <http://www.paho.org>
5. 9789240053779-eng.
6. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL VIH/ SIDA (1 DE DICIEMBRE) [Internet]. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet#:~:text=38%2C4%20millones%20%5B33%2C,con%20el%20sida%20en%202021>.
7. Jorge DR, Varela A, De Prevención S, De P, Salud LA, Nilza D, et al. DIRECTORIO SECRETARÍA DE SALUD DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA DRA. SANTA ELIZABETH CEBALLOS LICEAGA DRA. YANETH FORTUNATA LÓPEZ SANTIAGO BIOL. IRMA LÓPEZ MARTÍNEZ MGS. LUCÍA HERNÁNDEZ RIVAS [Internet]. Available from: www.gob.mx/salud
8. Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES PHARMACOLOGY OF ANTIRETROVIRAL.

9. Edwards JK, Cole SR, Breger TL, Rudolph JE, Filiatreau LM, Buchacz K, et al. Mortality among persons entering hiv care compared with the general u.s. population: An observational study. Vol. 174, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2021. p. 1197–206.
10. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e207954.
11. Davy-mendez T, Napravnik S, Zakharova O, Kuruc J, Gay C, Hicks CB, et al. ACUTE HIV INFECTION AND CD4/CD8 RATIO NORMALIZATION AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY INITIATION.
12. Palma Reis R. Cardiovascular risk in HIV-infected patients. Vol. 38, *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Sociedade Portuguesa de Cardiologia; 2019. p. 471–2.
13. Freiberg MS, Chang CCH, Skanderson M, Patterson O V., DuVall SL, Brandt CA, et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: Results from the veterans aging cohort study. *JAMA Cardiol*. 2017 May 1;2(5):536–46.
14. Estrada V, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutiérrez F, Knobel H, Palacios R, et al. Risk of cardiovascular disease in patients with HIV infection undergoing antiretroviral therapy. *Rev Clin Esp*. 2020 Apr 1;220(3):149–54.
15. Téllez Villalobos I de J, Clinton Nietzen CF, Elizondo Valverde JR. Manejo de pacientes VIH con alto riesgo cardiovascular. *Revista Medica Sinergia*. 2020 Apr 1;5(4):e327.

16. Raposeiras-Roubín S, Triant V. Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. Vol. 69, Revista Española de Cardiología. Ediciones Doyma, S.L.; 2016. p. 1204–13.
17. Ahmed MH, Woodward C, Mital D. Metabolic clinic for individuals with HIV/AIDS: A commitment and vision to the future of HIV services. Vol. 6, Cardiovascular Endocrinology. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 109–12.
18. Hsue PY, Waters DD. Heart failure in persons living with HIV infection. Vol. 12, Current Opinion in HIV and AIDS. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 534–9.
19. Alikhani A, Morin H, Matte S, Alikhani P, Tremblay C, Durand M. Association between lipodystrophy and length of exposure to ARTs in adult HIV-1 infected patients in Montreal. BMC Infect Dis. 2019 Sep 18;19(1).
20. García-Peña AA, De-Vries E, Aldana-Bitar J, Cáceres E, Botero J, Vásquez-Jiménez J, et al. Cardiovascular Risk Prediction Models in People Living with HIV in Colombia. Rev Invest Clin. 2022 Jan 3;74(1):23–30.
21. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. AIDS. 2016 Mar 27;30(6):899–907.
22. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. Circulation. 2018;137(21):2203–14.
23. Achhra AC, Lyass A, Borowsky L, Bogorodskaya M, Plutzky J, Massaro JM, et al. Assessing Cardiovascular Risk in People Living with HIV: Current Tools and Limitations. 1904; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11904-021-00567-w>

24. Karanika S, Karantanos T, Carneiro H, Assoumou SA. Development and Validation of the HIV-CARDIO-PREDICT Score to Estimate the Risk of Cardiovascular Events in HIV-Infected Patients. *Cells*. 2023 Feb 1;12(4).
25. Castilho JL, Bian A, Jenkins CA, Shepherd BE, Sigel K, Gill MJ, et al. CD4/CD8 Ratio and Cancer Risk among Adults with HIV. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Jun 1;114(6):854–62.
26. Fonseca-Cuevas A, Newsome P, Wang L, Chen MY, Richardson CG, Hull M, et al. Identifying Longitudinal CD4:CD8 Ratio Trajectories Indicative of Chronic Renal Disease Risk among People Living with HIV: An Application of Growth Mixture Models. *Viruses*. 2023 Feb 1;15(2).
27. Seers T, Vassallo P, Pollock K, Thornhill JP, Fidler S, Foster C. CD4:CD8 ratio in children with perinatally acquired HIV-1 infection. *HIV Med*. 2018 Oct 1;19(9):668–72.
28. Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B, Ferguson FG. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. *Mech Ageing Dev [Internet]*. 1998;102(2):187–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637497001516>
29. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: An observational cohort study. *Lancet HIV*. 2015 Mar 1;2(3):e98–106.
30. Molina JM, Grund B, Gordin F, Williams I, Schechter M, Losso M, et al. Which HIV-infected adults with high CD4 T-cell counts benefit most from immediate initiation of

antiretroviral therapy? A post-hoc subgroup analysis of the START trial. *Lancet HIV*. 2018 Apr 1;5(4):e172–80.

31. Chammartin F, Darling K, Abela IA, Battegay M, Furrer H, Calmy A, et al. CD4:CD8 Ratio and CD8 Cell Count and Their Prognostic Relevance for Coronary Heart Disease Events and Stroke in Antiretroviral Treated Individuals: The Swiss HIV Cohort Study [Internet]. 2022. Available from: <http://links.lww>.
32. Ron R, Moreno E, Martínez-Sanz J, Brañas F, Sainz T, Moreno S, et al. CD4/CD8 ratio during HIV treatment: time for routine monitoring? *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Mar 8;
33. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, Hiransuthikul A, Gatechompol S, Do T, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV NCT00411983 NCT. *AIDS Res Ther*. 2018 Sep 27;15(1).
34. Valenzuela-Rodríguez G, Espinoza-Olórtegui E. Identification of cardiovascular risk factors by infectologists in HIV patients from hospitals of Lima RESUMEN ARTÍCULO ORIGINAL. Vol. 30, *Rev Soc Peru Med Interna*. 2017.

ANEXOS:**ANEXO 1: HOJA RECOLECCIÓN DE DATOS**

Número de folio: _____

Edad (años)	
Sexo <ul style="list-style-type: none">● Femenino: 1● Masculino: 2	
Carga viral ARN VIH inicial (copias/ml)	
Conteo células CD4+ al diagnóstico	
Etapa clínico inmunológica (OMS)	
Estadio C (OMS) <ul style="list-style-type: none">● Si: 1● No: 2	
Régimen terapia antirretroviral <ul style="list-style-type: none">● ITIAN: 1● ITINN: 2● IP: 3● INI: 4	
Tiempo con régimen TAR actual (meses)	
Tiempo para supresión virológica (<50 cop/ml) (meses)	
Tiempo para normalización de CD4+ (>500 cel/ml) (meses)	
Relación CD4/CD8 actual	
Conteo células CD8+ actual	
Dislipidemia <ul style="list-style-type: none">● Si: 1● No: 2	
Proteína C reactiva (mg/dl)	
Tabaquismo <ul style="list-style-type: none">● Si: 1● No: 2	
Hipertensión arterial <ul style="list-style-type: none">● Si: 1● No: 2	
Diabetes tipo 2 <ul style="list-style-type: none">● Si: 1● No: 2	
Enfermedad cardiovascular <ul style="list-style-type: none">● Si: 1● No: 2	
Cáncer <ul style="list-style-type: none">● Si: 1● No: 2	

Enfermedad renal crónica ● Si: 1 ● No: 2	
Toxicomanías ● Si: 1 ● No: 2	

ANEXO 2: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDADES	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023	Noviembre 2023
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE TESIS: Reconocimiento de la problemática Planteamiento del problema Búsqueda de la bibliografía Redacción del protocolo									
PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO AL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA									
RECOLECCIÓN DE DATOS									
CAPTURA EN BASE DE DATOS									
ANÁLISIS ESTADÍSTICO									
REDACCIÓN DE LA TESIS									
PRESENTACIÓN									