



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Sur
Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos
MacGregor Sánchez Navarro”

**CORRELACION DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y RIESGO DE
PRESENTAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES
CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Tesis que presenta:

DRA. NAYELY Y. ORTEGA ZARAGOZA

Residente de cuarto año

Matricula: 98322977

Para obtener el Título en la especialidad en:

MEDICINA INTERNA

Asesor: **DR. JUAN PABLO ALVAREZ MENDOZA**

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

Lugar de trabajo: Clínica de sida (consulta externa)

Teléfono: 55 27 07 19 62

E-mail: dra.nayelyortega@gmail.com



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.

Instituto Mexicano del Seguro Social
Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital General Regional No. 1
"Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro"

Dr. Arturo Hernández Paniagua
Director General del Hospital General Regional No.1

Dra. Claudia Contreras Frías
Jefe de Enseñanza

Dr. Jorge Escobedo de la Peña
Jefe de Investigación y asesor Metodológico

Dr. Juan Pablo Álvarez Mendoza
Infectólogo y Asesor de Tesis

Dra. Edith Alejandra Huerta Romero

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	4
2. Marco Teórico	6
3. Planteamiento del Problema	19
4. Pregunta de Investigación	19
5. Justificación	20
6. Objetivos	20
Objetivo general	20
Objetivos específicos	20
7. Hipótesis de investigación	21
8. Material y métodos	21
Diseño del estudio	21
Universo de estudio	21
Tamaño de muestra	22
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión	22
9. Variables del estudio	23
Desarrollo de estudio	25
10. Análisis estadístico	26
11. Aspectos éticos	27
Recursos	28
12. Cronograma de actividades	29
13. Resultados	30
14. Conclusiones	34
16. Referencia	35
10. Anexos	38

1. RESUMEN

Introducción: La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un problema de salud pública nivel mundial, las nuevas terapias antirretrovirales sin embargo, han logrado incrementar la esperanza de vida en pacientes infectados por el virus, teniendo como consecuencia la presencia de comorbilidades referentes a la aterosclerosis, la cual en pacientes infectados es más acelerada debido al proceso inflamatorio crónico que condiciona el virus, por lo que aumenta el riesgo de infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral. Actualmente se han desarrollado estudios de la correlación que existe entre el aumento del riesgo cardiovascular y el aumento del índice neutrófilo/linfocito. Aún sin poder identificar el punto de corte o valor estándar que se relacione con el aumento de riesgo cardiovascular en VIH o que identifique a los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Objetivo: Determinar si existe correlación entre del índice Neutrófilo/Linfocito y Enfermedades Cardiovasculares (Infarto Agudo al Miocardio, Enfermedad Arterial Periférica y Evento Cerebral Vascular) en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana del Hospital Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro.

Material y Métodos: Se realizará un estudio de casos y controles a partir de la base de datos que se tiene de la clínica del VIH (CLISIDA) del Hospital General Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro se revisará y se tomará como casos a pacientes con VIH y enfermedad cardiovascular diagnosticada (ataque isquémico transitorio previo, enfermedad vascular cerebral, infarto agudo al miocardio y enfermedad arterial periférica) y los controles serán pacientes con VIH sin Enfermedad Cardiovascular. A todos los pacientes se les determinará el índice neutrófilo/linfocito con una biometría hemática, las cuales se solicitan a los pacientes como parte de su seguimiento. Posteriormente se realizarán comparaciones de las variables incluidas en el estudio por medio de prueba paramétricas (t de Student para muestras independientes) y Xi cuadrada. También se realizará una correlación de Pearson entre del índice Neutrófilo/Linfocito y Enfermedades

Cardiovasculares. Todo el análisis estadístico será realizado con un nivel de significancia de $p < 0.05$ y se realizará con el programa Stata V.15.

Recursos e infraestructura: Los recursos humanos serán costeados por los investigadores asociados al Instituto Mexicano del Seguro Social. El Hospital Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro cuenta con los expedientes y los exámenes de laboratorio necesarios. Los insumos serán cubiertos por el tesista

Experiencia del grupo: El grupo de trabajo está conformado por personal altamente calificado.

Tiempo a desarrollarse: noviembre de 2018 a febrero de 2019

2. MARCO TEÓRICO

La aterosclerosis es el resultado de la hiperlipidemia y la oxidación de los lípidos, en la cual se involucra a la íntima vascular, en la que todo el sistema vascular desde la aorta hasta las arterias coronarias puede estar involucrado.

La formación de estas placas comienza con la deposición de pequeños cristales de colesterol en la íntima y su músculo liso subyacente. Luego, las placas crecen con la proliferación de tejidos fibrosos y el músculo liso circundante y el abultamiento dentro de las arterias y, en consecuencia, reducen el flujo sanguíneo. La producción de tejido conectivo por los fibroblastos y la deposición de calcio en la lesión causan esclerosis o endurecimiento de las arterias. Finalmente, la superficie desigual de las arterias resulta en la formación de coágulos y la trombosis.

Formación de la placa aterosclerótica

Se ha demostrado que las estrías grasas son el primer signo de aterosclerosis. Las lesiones iniciales generalmente son causadas por el aumento focal en las lipoproteínas de la capa íntima de las arterias.¹

Las partículas de lipoproteínas están compuestas de proteínas, fosfolípidos y lípidos como colesterol y triglicéridos. Una de las lipoproteínas aterogénicas más importantes es la lipoproteína de baja densidad (LDL) rica en colesterol. Esta lipoproteína se puede acumular en la íntima vascular debido a su capacidad de infiltrarse en el endotelio o adherirse a componentes de la matriz extracelular como el proteoglicano.^{1 2}

En los primeros pasos de la formación del ateroma, las placas generalmente crecen en la dirección opuesta del vaso. Los vasos ateroscleróticos están dispuestos a crecer de diámetro. Cuando una placa cubre más del 40% de la capa elástica interna del vaso, el canal arterial se considera ocupado. Al final de la vida de la placa, ocurre la obstrucción restrictiva del flujo sanguíneo. Los estudios demuestran que la aterosclerosis es un resultado del daño a la íntima con algunas respuestas celulares que involucran monocitos,

células de músculo liso (CML) y linfocitos. La lesión blanda inicial está compuesta de células espumosas y depósitos de grasa extracelular y un pequeño número de plaquetas. Durante el progreso del proceso, CML proliferan.^{1 2}

La diferenciación de monocitos a macrófagos hace que tomen lípidos oxidados como LDL oxidado (Ox-LDL) para formar células espumosas. En este la Ox-LDL juega un papel en la activación de las células T y funciona como un antígeno para las células T; por lo tanto, secretan citocinas para activar los macrófagos y alteran el endotelio y la células del músculo liso.^{1 2}

Esta secreción de citosinas y quimiocinas específicas hacen que el endotelio y las células del músculo liso migren y se internalicen en el endotelio vascular en la capa íntima. Los mononucleares se diferencian a los macrófagos después de la inserción en la íntima. Los macrófagos realizan captación y acumulación de Ox-LDL con posterior conversión en células espumosas.¹

Algunas células espumosas en la lesión íntima en desarrollo mueren por apoptosis. Esta apoptosis forma un núcleo necrosante rico en lípidos en el centro de la placa aterosclerótica más desarrollada. Los monocitos, además de producir células espumosas, pueden producir sustancias citotóxicas como el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento, factores de la coagulación y radicales libres. Estas sustancias pueden causar más daño al endotelio y una mayor oxidación de LDL, lo que lleva a más cambios metabólicos.¹

El daño severo al tejido vascular ocurre cuando las células del músculo liso vascular y endoteliales adyacentes secretan péptidos pequeños tales como citoquinas y factores de crecimiento como interleucina 1 (IL-1) y TNF (que causa crecimiento celular). Estos factores hacen que CML migre hacia el lado luminal de la pared del vaso. En esta condición, la migración de células musculares lisas y las metaloproteinasas del macrófago conducen a la formación de matriz extracelular y forman el límite fibroso. La capa fibrosa está compuesta por tejidos de fibra ricos en colágeno, CML, macrófagos y linfocitos T. Todos ellos forman la placa de aterosclerosis madura y se abultan en el canal y reducen el flujo sanguíneo en los vasos.¹

Estos procesos debilitan la capa fibrosa y pueden destruirla. La destrucción de la capa fibrosa expone colágeno y lípidos al torrente sanguíneo, lo que contribuye a la acumulación y adhesión plaquetaria que con lleva a la formación de coágulos sanguíneos que pueden bloquear repentinamente el torrente sanguíneo.¹

Factores de riesgo e indicadores de aterosclerosis

Existen ciertas condiciones conocidas como factores de riesgo cardiovascular que aumentan la mortalidad en población general debido a causas cardiovasculares o por todas las causas asociadas a alguna otra patología. Desde el inicio en 1948, el Estudio del Corazón de Framingham, bajo la dirección del Instituto Nacional Cardíaco, Pulmonar y Sanguíneo (NHLBI por sus siglas en Inglés), conocido anteriormente como el Instituto Nacional Cardíaco, ha estado cometido a identificar los factores comunes (lo que conocemos como factores de riesgo cardiovascular (FRCV)) o características que contribuyen a la aterosclerosis y con ello a enfermedades cardiovasculares (ECV), tomando en cuenta acorde al estudio de Framingham como ECV a: muerte coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia coronaria, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, ataque isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca.³

Este estudio reclutó a 5,209 hombres y mujeres de Framingham, de entre 30 y 62 años de edad y quienes no habían desarrollado síntomas de ninguna enfermedad cardiovascular o sufrido un ataque al corazón o accidente cerebrovascular. Desde entonces, el estudio ha añadido a los hijos del primer grupo (Offspring Cohort) en 1971; al grupo multicultural Omni en 1994; a la Tercera Generación del grupo original en 2002; a un grupo de los esposos de los "offspring" en 2003 y también en 2003 se añadió un segundo grupo de Omni.

A través de los años, el cuidadoso monitoreo de nuestros participantes ha llevado a la identificación de los principales factores de riesgo enfermedades cardiovasculares, así como a valiosa información sobre los efectos de estos riesgos, tales como presión arterial, niveles de colesterol y triglicéridos, edad, sexo y rasgos psico-sociales.³

A pesar de ser de los primero estudios y cálculos del riesgo cardiovascular a través del tiempo se han propuesto diferentes tipos de calculadoras, las cuales aún no están validadas

para la población con VIH, así como tampoco están validadas internacionalmente por el tipo de población empleada en cada una de ellas, es por ello por lo que se requieren investigaciones que busquen correlacionar la presencia de enfermedad cardiovascular en distintos tipos de patología y población. ³

Índice Neutrófilo/Linfocito y el Proceso Ateroesclerótico

El índice Neutrófilo Linfocito es un novedoso marcador, el cual permite predecir un estado de inflamación a nivel sistémico, que pudiera traducir un proceso ateroesclerótico. Se han hecho diversos estudios, en uno de ellos demostraron que un INL >5,2 es un predictor independiente de manera temprana (30 días) previo a la amputación en pacientes con insuficiencia arterial, calculándose una sensibilidad y especificidad de 83% y 63%. En otro estudio retrospectivo en una cohorte de 2121 pacientes la Isquemia Crítica se asoció con un NLR >3.95, mientras el INL > 5,25 se correlacionó como un aumento de riesgo de muerte al año.^{4 5}

En otro estudio retrospectivo en la enfermedad arterial carotídea intermedia, fue encontrado un INL de 2.6, independientemente de los síntomas, después de encontrar que INL en pacientes sintomáticos era de 3.08 y en pacientes asintomáticos de 2.2. En ese mismo estudio se vio que el INL correlacionaba con el tamaño de infarto, la Escala de coma de Glasgow y el NIHSS.⁶

En una muestra representativa de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, que incluyó a 9,427 sujetos. La edad promedio es de 47 años; aproximadamente un tercio de los sujetos tiene sobrepeso (IMC ≥ 30 kg / m²). La tasa de comorbilidades varía, de las más importantes que se mencionan en el estudio son: del 4% afección cardíaca y el 7% diabetes. El 44% de los sujetos están clasificados como fumadores permanentes, mientras que el 76% se identificaron como bebedores actuales. El valor promedio de los neutrófilos es 4.27×1000 células/ μ L, de linfocitos 2.14×1000 células/ μ L; el promedio de NLR es 2.15. Los participantes afroamericanos no hispanos y los hispanos tuvieron valores NLR medios significativamente más bajos (1.76, IC 95% 1.71-1.81 y 2.08, IC 95% 2.04-2.12 respectivamente) en comparación con los blancos no hispanos (NLR promedio = 2.24, IC 95% 2.19-2.28-p <0,0001). Los sujetos que informaron diabetes o antecedentes de enfermedad cardíaca tuvieron un NLR más alto que los sujetos que no lo hicieron, pero solo

los resultados en el estado del corazón fueron estadísticamente significativos. Los fumadores alguna vez tuvieron un NLR significativamente más alto que los no fumadores ($p = 0.001$). Hubo una tendencia significativa de aumento de NLR con aumento de IMC (p para tendencia: 0.002). Las asociaciones persistieron después del ajuste por factores de confusión. En conclusión, los resultados corroboran estudios anteriores sobre la inflamación al informar la asociación entre NLR elevado y factores de riesgo como fumar, la obesidad y la diabetes.⁷

En otro estudio se realizó un análisis de National Health and Nutrition Examination Survey-III (1998-94) que incluyó sujetos con edades comprendidas entre los 30 y los 79 años libres de CC o EC equivalente al inicio del estudio. El punto final primario fue la muerte por cardiopatía isquémica. NLR se dividió en cuatro categorías: <1.5 , > 1.5 a <3.0 , $3.0-4.5$ y > 4.5 . Los análisis estadísticos incluyeron modelos de riesgos proporcionales multivariantes de Cox, así como discriminación, calibración y reclasificación. Se incluyeron 7363 sujetos con un seguimiento promedio de 14.1 años. Hubo 231 (3.1%) muertes por CHD, más en aquellos con $NLR > 4.5$ (11%) en comparación con $NLR < 1.5$ (2.4%), $p < 0.001$. La razón de riesgo ajustada de $NLR > 4.5$ fue 2.68 (IC del 95%: 1.07-6.72, $p = 0.035$). El modelo con NLR se calibró bien con Hosmer-Lemeshow chi-cuadrada de 8,57 ($p = 0,38$). En conclusión, NLR puede predecir de forma independiente la mortalidad por CHD en una cohorte de población general asintomática. Reclasifica la categoría de riesgo intermedio, con una reclasificación ascendente significativa. NLR se debe considerar como un biomarcador inflamatorio de CHD.⁷

Riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con VIH

Después de ajustar los factores de riesgo, las comorbilidades y el consumo de sustancias de Framingham, los sujetos VIH positivos tuvieron un riesgo 1.5-2 veces mayor de infarto de miocardio incidente en comparación con los sujetos no infectados, y el exceso de riesgo permaneció entre aquellos que alcanzaron un nivel de ARN de VIH-1 menor que 500 copias /mL.^{8 9}

Mecanismo Fisiopatológicos del aumento de la aterosclerosis y el Riesgo Cardiovascular en pacientes con VIH

EL aumento de los marcadores sistémicos de la activación inmune crónica y la inflamación son características de la infección crónica por VIH, alguno de ellos relacionados con marcadores de gravedad como lo son CD4 y Carga Viral, así como la progresión de la enfermedad. A pesar de la terapia con ART a largo plazo y la supresión virológica completa prolongada, algunos marcadores de inflamación persisten elevados. Los pacientes infectados por VIH con un mayor riesgo de comorbilidades relacionadas infectados antes de 2000, iniciados con un TAR de primera generación, con un bajo nadir de CD4 son los que mayor riesgo confieren de las mismas. Así mismo se ha postulado que la activación de las células T se asocia con aterosclerosis, proceso mismo e inherente a la activación del virus de inmunodeficiencia humana. Se observó que con espacial población de células T CD8 son un componente inflamatorio para un mecanismo de aterosclerosis acelerada.^{8 9}

10 11

El mecanismo por el cual la infección por VIH aumenta el riesgo cardiovascular, tiene muchas hipótesis. Los posibles mecanismos demostrados son: inflamación crónica, depleción de células CD4, coagulación alterada, dislipidemia, alteración de la elasticidad arterial y disfunción endotelial. Entre las personas infectadas por el VIH, el tratamiento antirretroviral se asocia con cambios metabólicos y una distribución anormal de la grasa que a su vez están relacionados con la resistencia a la insulina, la diabetes y la dislipidemia. Aunque el VIH y el TARV están asociados con el riesgo de IAM, los resultados del Estrategias para el tratamiento del tratamiento antirretroviral que muestran que la supresión viral del VIH resulta en un menor riesgo de enfermedad cardiovascular que la terapia de conservación sugieren que el virus desempeña un papel más importante.^{11 12 13}

Dado lo anterior se realizó una cohorte virtual del estudio de cohortes sobre el envejecimiento de los veteranos desde el 1 de abril de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2009. Después de eliminar aquellos con enfermedad cardiovascular basal, analizamos datos sobre el estado del VIH, edad, sexo, raza / etnia, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, infección de hepatitis C, índice de masa corporal, enfermedad

renal, anemia, uso de sustancias, CD4 recuento de células, ARN del VIH-1, terapia antirretroviral e incidencia de IAM. Durante una mediana de seguimiento de 5,9 años, hubo 871 eventos de AMI. A lo largo de 3 décadas de edad, los eventos medios (95% CI) de IAM por 1000 años-persona fueron consistentemente y significativamente más altos para los VIH-positivos en comparación con los veteranos no infectados: para los de 40 a 49 años, 2.0 (1.6-2.4) vs. 1.5 (1.3-1.7); para las personas de 50 a 59 años, 3.9 (3.3-4.5) vs 2.2 (1.9-2.5); y para aquellos de 60 a 69 años, 5.0 (3.8-6.7) vs 3.3 (2.6-4.2) ($P < .05$ para todos). Después de ajustar los factores de riesgo, las comorbilidades y el uso de sustancias de Framingham, los veteranos con VIH tenían un mayor riesgo de IAM incidente en comparación con los veteranos no infectados (cociente de riesgos instantáneos: 1,48; IC del 95%: 1,27-1,72). Se mantuvo un exceso de riesgo entre los que lograron un nivel de ARN del VIH-1 de menos de 500 copias / ml en comparación con los veteranos no infectados en los análisis actualizados con el tiempo (cociente de riesgos instantáneos: 1,39; IC del 95%: 1,17-1,66). Con lo anterior se llegó a la conclusión que la infección por VIH aumentaba 50% más el riesgo de IAM.¹³

En general se proponen 3 procesos biológicos secuenciales clave que conducen a la progresión acelerada de la aterosclerosis: (1) la inflamación conduce al reclutamiento de monocitos; (2) los monocitos migran al endotelio y se diferencian a macrófagos y células espumosas; (3) las células espumosas se transforman y sufren apoptosis debido al estrés del retículo endoplásmico (ER) dependiente de calcio. Estos mecanismos se ven afectados cuando el VIH interactúa con los genes reguladores involucrados en cualquiera de los 3 pasos en estos procesos biológicos clave, mismo que se ha estudiado sobre todo en una señal alterada de los monocitos, mismos que migran en mayor cantidad y mayor facilidad hacia la íntima conduciendo a esta situación acelerada de aterosclerosis. El VIH mata a los linfocitos T colaboradores CD4 + y conduce a la activación inmune persistente que modula la inflamación crónica de la pared arterial durante las fases iniciales de la aterosclerosis.^{9 12}

Se parte de que las reacciones inflamatorias o la respuesta a la hipercolesterolemia activan las Células Endoteliales, causando una mayor expresión de varios tipos de moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión intracelular-1 y la molécula de adhesión de células

vasculares 1, que han sido implicadas en el tráfico de leucocitos. Varias citocinas (TNF- α , IL-1 e IL-4) y quimiocinas (CCL3 y MCP1) también regulan al alza la molécula de adhesión intracelular-1 y la molécula de adhesión de células vasculares-1 en las CE. En la activación por quimiocinas se activa, los leucocitos, específicamente monocitos y linfocitos, expresa β 2 -integrinas y α 4- integrinas que tienen una alta afinidad para unirse con la molécula de adhesión intracelular-1 y la molécula de adhesión de célula vascular-1, respectivamente, y como resultado los monocitos se adhieren a las paredes arteriales.^{9 12}

Los macrófagos se encuentran en abundancia en las placas que forman lesiones arteriales durante la aterosclerosis, junto con un número menor de células dendríticas, células T, células B y células NK. Un primer paso crucial en la aterosclerosis es la activación de las Células Endoteliales en respuesta a factores nocivos y mediadores inflamatorios que activan la expresión y la liberación de citoquinas y quimiocinas. Varios estudios han sugerido que la interleucina 6 (IL-6) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) sirven como componentes centrales en la fase inicial de la aterosclerosis. La IL-6 y su ARNm, que se encuentran elevados entre las personas infectadas por VIH, estimulan la producción de varios marcadores de respuesta de fase aguda, que incluyen proteína C reactiva, amiloide A sérico y fibrinógeno, aunque los niveles de proteína C reactiva pueden estar sorprendentemente elevado en la infección por VIH. Además, IL-6 y el factor estimulante de colonias de macrófagos favorecen la diferenciación de monocitos en macrófagos activados. Asimismo, MCP-1 ha demostrado estar involucrado en la atracción, migración y activación de monocitos. La proteína Tat del VIH puede causar disfunción endotelial en las arterias coronarias porcinas y puede promover la secreción de MCP-1. MCP-1 estimula una cascada de regulación al alza de TNF- α y TNF- β y, posteriormente, factor nuclear- κ B e IL-6. También se sabe que la proteína gp120 del VIH regula positivamente al TNF- α .^{9 12}

Además, la inflamación induce una gran cantidad de cambios en la composición de las lipoproteínas, incluidos tanto el contenido de lípidos como las proteínas asociadas. Estos cambios en las lipoproteínas prolongan la circulación de algunas lipoproteínas, aumentan su penetración en la pared del vaso, aumentan la oxidación de lipoproteínas de baja

densidad, aumentan la absorción de lipoproteínas en los macrófagos para formar células espumosas y disminuyen el transporte inverso de colesterol.¹²

El Riesgo Cardiovascular en pacientes con VIH

Como ya se comentó el uso de medicamento antirretrovirales para el tratamiento de la enfermedad del VIH se ha asociado con cambios en el perfil lipídico y de la glucosa. Con ello se ha expresado preocupación acerca de si los pacientes con infección por VIH tienen un riesgo cardiovascular similar al resto de la población.^{14 15}

En el estudio DAD (Datos sobre efectos adversos de los medicamentos contra el VIH). Se recabó información prospectiva sobre 32.663 personas con VIH de 20 países en Europa y Australia, que no tenían ECV al ingresar al estudio Recolección de datos sobre efectos adversos de los medicamentos contra el VIH (D: A: D). Se desarrollaron modelos de regresión de Cox (completos y reducidos) que predicen el riesgo de un punto final de CVD global. El rendimiento predictivo de los modelos D: A: D se comparó con un modelo de predicción de ECV reciente del estudio de Framingham, que se evaluó recalibrando al conjunto de datos D: A: D. Un total de 1010 eventos de CVD ocurrieron durante 186,364.5 años-persona. El modelo completo de predicción D: A: D CVD incluyó edad, sexo, presión arterial sistólica, tabaquismo, antecedentes familiares de ECV, diabetes, colesterol total, lipoproteína de alta densidad, recuento de linfocitos CD4, exposición acumulativa a transcriptasa inversa de proteasa y nucleósido -inhibidores, y el uso actual de abacavir. Un modelo reducido omitió las terapias antirretrovirales. Los modelos D: A: D pronosticaron el riesgo estadísticamente significativamente más preciso que el modelo recalculado de Framingham (estadístico c de Harrell de 0.791, 0.783 y 0.766 para los modelos D: A: D completo, D: A: D reducido y Framingham, respectivamente; $p < 0.001$). Los modelos D: A: D también predijeron con mayor precisión el riesgo de CVD a cinco años para los subgrupos de pronóstico clave. Se desarrolló una ecuación de riesgo de ECV global, fácilmente recalibrada, adaptada a personas VIH-positivas, utilizando parámetros de riesgo de ECV recopilados de forma rutinaria e incorporando marcadores sobre la función inmune (recuento de linfocitos CD4) y la exposición a terapias antirretrovirales. El riesgo estimado de ECV se puede utilizar para cuantificar el riesgo y guiar la atención.^{10 16 17}

Así las guías actuales, tanto mexicanas y europeas de pacientes con Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, recomiendan medir el riesgo cardiovascular con calculadoras como el riesgo de puntuación de Framingham. Se han hecho varias comparaciones de las diversas calculadoras, y otras diseñadas específicamente para este tipo de pacientes puesto que en diversos estudios se demuestra como las calculadoras que normalmente se usan en pacientes sin dicha infección se subestima el riesgo. En resumen, el estudio DAD, se trata de un estudio observacional prospectivo colaborativo de 11 cohortes infectadas con VIH previamente establecidas, que aportan datos sobre 23 468 individuos infectados con VIH-1 seguidos en 188 clínicas en 21 países de Europa, EE. UU. Y Australia.¹⁰ Los pacientes en estas cohortes se incluyeron independientemente de si o por cuánto tiempo habían estado recibiendo terapia antirretroviral. Se recogieron las características demográficas y de la enfermedad del VIH en todos los participantes y se recopilaron datos prospectivos a intervalos regulares, incluidos datos sobre edad, sexo, índice de masa corporal, terapia antirretroviral, marcadores sustitutos del VIH y evolución clínica, ECV y diabetes, antecedentes familiares de enfermedad coronaria , tabaquismo, presión arterial, terapia para diabetes mellitus, disminución de lípidos y terapia antihipertensiva, El punto final primario fue el infarto de miocardio (IM), informado a la oficina de coordinación del estudio para la validación central y la codificación de acuerdo con los procedimientos desarrollados en el proyecto MONICA de la OMS.^{16 18}

Un estudio observacional transversal de 187 pacientes seropositivos, con criterios de exclusión del estudio como edad menor de 18 años, tener enfermedades oportunistas o antecedentes de Enfermedad Cardiovascular manifiesta, comparó la estimación de Riesgo Cardiovascular usando el puntaje de riesgo de Framingham y la presencia observada de aterosclerosis subclínica en pacientes infectados con VIH. Para demostrar la aterosclerosis subclínica, utilizaron el grosor de la íntima carotídea, así como niveles circulantes de interleucina-6, proteína quimiotáctica de monocitos-1, lipoproteínas de baja densidad oxidada y concentración de paraoxonasa. Dentro de sus resultados hubo una relación débil, aunque significativa entre la puntuación de Framingham y la medición de la íntima-media. Una alta proporción de pacientes con un riesgo estimado bajo tuvo aterosclerosis subclínica. La conclusión de este grupo fue que el puntaje de Framingham subestimó la presencia de aterosclerosis subclínica de pacientes con VIH.^{19 20}

En otro estudio, un análisis transversal de una cohorte de pacientes infectados con VIH (estudio PRECOR) que acude a un centro para pacientes ambulatorios de enfermedades infecciosas en el centro de Brasil. Con un total de pacientes de 335, para el cálculo del riesgo cardiovascular se utilizaron para predecir el riesgo a 10 años los puntajes de Framingham y PROCAM, la ecuación de DAD el riesgo para 5 años y se excluyó a mayores de 75 años y antecedentes de Enfermedades Cardiovasculares. En ese estudio con base a la ecuación de Framingham el 94% de los pacientes fueron clasificados como de bajo riesgo, 3,2% como moderado y 2,8% de alto riesgo. Framingham con factores agravantes, el 54,4% como bajo riesgo, 39,9% riesgo moderado y como riesgo alto 5,7%, detectándose al menos 1 factor de riesgo agravante en el 42% de los participantes, siendo los factores agravantes, el más frecuente la PCR en el 32,1% seguido del síndrome metabólico en el 20,7%. La ecuación PROCAM, 98,2% fue clasificado como de alto riesgo, 1,4% como pacientes de riesgo moderado y 0,4% como pacientes de alto riesgo. DAD, el 74,2% se clasificaron como de bajo riesgo, el 23% como de riesgo moderado y 2,1% como de riesgo alto, ninguno tenía muy alto riesgo para ECV.²¹ La concordancia con la ecuación de DAD fue del 77,4% con Framingham con factores agravantes fue de 56,7% y con la ecuación de PROCAM del 75,3%, sin embargo, se detectaron valores de kappa bajos para las tres comparaciones. En conclusión, se encontró que un alto nivel de triglicéridos es una de las anomalías lipídicas más comunes descritas entre los pacientes infectados por el VIH. Se encontró un perfil de lípidos similar en el estudio actual y en una evaluación previa en el mismo entorno. Una desventaja potencial del uso de puntajes de Framingham para pacientes infectados con VIH es que los valores de triglicéridos no se incorporan en las ecuaciones de riesgo de ECV. Sin embargo, el uso de triglicéridos elevados como marcador de futuras ECV sigue siendo un tema controvertido. En la ecuación de PROCAM, los triglicéridos y los niveles de LDL se incorporan a la ecuación de riesgo. Sin embargo, para pacientes con niveles de triglicéridos superiores a 400 mg/dL, no es posible estimar los niveles de LDL, lo que dificulta el cálculo del riesgo de ECV. En ese estudio también se concluyó que la ecuación de Framingham con factores de riesgo agravantes muy probablemente sobreestimó el riesgo cardiovascular a 10 años. El porcentaje de participantes en el grupo de alto riesgo aumentó de 2,8% a 5,7% y el porcentaje de pacientes de riesgo moderado aumentó más de 10 veces (de 3,2% a 39,9%), principalmente debido a la proteína C-reactiva de alta

sensibilidad (hsCRP) valores. hsCRP es un marcador inespecífico de inflamación y se considera un predictor de riesgo cardiovascular independiente. La infección del VIH en sí y las infecciones oportunistas pueden conducir a un estado proinflamatorio. En este estudio la ecuación DAD colocó una mayor proporción de pacientes en la categoría moderada de riesgo de ECV en comparación con los puntajes de Framingham y PROCAM. En general señalaron en este estudio mostró un buen acuerdo para las predicciones de riesgo producidas por las ecuaciones DAD en comparación con Framingham o PROCAM en contraste con las bajas estimaciones estadísticas kappa.^{21 22 23}

En otro estudio transversal entre pacientes adultos con VIH que fueron seguidos en cinco centros terciarios entre julio de 2016 y febrero de 2017. Los criterios de inclusión fueron: 40-74 años de edad, sin ECV conocida y sin recibir estatinas. Toda la información necesaria para calcular los puntajes de riesgo se recopiló durante las visitas de seguimiento con un formulario estandarizado. Se usaron herramientas basadas en la web para cada puntaje para los cálculos. Las personas se consideraron en mayor riesgo si la ECV a 10 años presentaba un riesgo de $\geq 20\%$ con FRS-CVD, $> 10\%$ con SCORE para países de alto riesgo, $> 7.5\%$ para ASCVD y 5 años de riesgo $\geq 5\%$ con DAD o si tenían factores de riesgo adicionales definidos para cada puntaje para la estratificación automática de alto riesgo. Con base en la interpretación del riesgo de ECV, los pacientes se clasificaron en dos categorías: bajo / medio y alto / muy alto. De 667 pacientes que estuvieron activos durante el período de estudio, se evaluaron las puntuaciones de ECV de 527 pacientes infectados por VIH (82% hombres). La edad mediana (rango intercuartil) fue de 48 (43-54) años. La prevalencia de los factores de riesgo de ECV fue: 11% de antecedentes familiares de ECV de inicio temprano, 50% de fumadores actuales, 57% de sobrepeso u obesidad, 22% de hipertensión y 8% de diabetes mellitus. La prevalencia de puntuaciones altas de ECV o equivalentes de riesgo fue alta, del 20,3% al 36,3%. El DAD-llevo, DAD-reducido, ASCVD y SCORE tuvieron un acuerdo del 83.9%, 85%, 83.5% y 93.2% en comparación con el FRS-CVD ($\kappa = 0.55, 0.59, 0.61$ y 0.80), respectivamente. La conclusión de este estudio fue un acuerdo moderado / sustancial entre las herramientas de predicción de riesgo evaluadas en este estudio. El acuerdo fue alto para puntajes más bajos y en edades más altas. Si esos puntajes estiman con precisión el riesgo a nivel de la población necesita una evaluación adicional.^{16 24}

Riesgo cardiovascular en pacientes con VIH e índice linfocito neutrófilo

Como se observó en los apartados anteriores se ha visto el aumento de INL en relación con eventos cardiovasculares en la población general, en el intento por buscar un marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con VIH se han hecho algunos estudios, aislados, con el objetivo de evaluar el papel del INL para predecir eventos enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH.^{25 26}

Uno de ellos fue una cohorte retrospectiva de pacientes infectados por VIH que residen en la Autoridad de Salud Local (LHA) de Brescia, al norte de Italia, de 2000 a 2012. La incidencia de eventos de ECV en pacientes con VIH se comparó con la esperada en la población general viviendo en la misma área, calculando índices de incidencia estandarizados (SIR). Para evaluar el papel predictivo de INL, se aplicaron modelos de regresión de Cox univariante y multivariante, Haze Ratio (HR). Se incluyeron 3766 pacientes infectados por el VIH (edad media 38,1 años, 71,3% hombres). Un total de 134 eventos de ECV ocurrieron en 119 pacientes infectados por VIH. Se encontró un riesgo 2 veces mayor (SIR 2.02) de ECV en pacientes infectados por VIH en comparación con la población general. Los niveles de INL medidos al inicio y durante el seguimiento se asociaron independientemente con la incidencia de ECV, cuando también se ajustaron tanto para los factores de riesgo de ECV tradicionales como para los factores relacionados con el VIH (HR 3,05 para $INL \geq 1,2$). El área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC) mostró un aumento modesto, no estadísticamente significativo, de 0,81 a 0,83, con la adición de INL a las covariables del modelo de puntaje de riesgo de Framingham. En conclusión, un INL elevado es un predictor de CVD de riesgo en pacientes infectados por VIH, independientemente de los factores de riesgo CVD tradicionales. La ECV fue mayor en pacientes infectados por VIH en comparación con la población general. Los niveles de NLR medidos al inicio y durante el seguimiento se asociaron independientemente con la incidencia de ECV, cuando también se ajustaron tanto para los factores de riesgo de ECV tradicionales como para los factores relacionados con el VIH (HR 3,05 para $NLR \geq 1,2$).^{27 28 29}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El VIH, que continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, ha cobrado más de 35 millones de vidas. En 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. A finales de 2016 había aproximadamente 36.7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, y en ese año se produjeron 1.8 millones de nuevas infecciones. En México de acuerdo con datos del IMSS se observa un incremento de más del 35% de los casos nuevos durante el año 2011 respecto al 2010. En la atención clínica de rutina de los pacientes con infección de VIH, se recomienda calcular el riesgo de ECV utilizando modelos de predicción consolidados. Sin embargo, los algoritmos de evaluación de riesgos cardiovasculares tradicionales como el Framingham Risk Score (FRS) se desarrollaron para la población general con determinada edad (30-75 años), características demográficas y étnicas diferentes a la mexicana, además de que ya se ha demostrado que subestiman el riesgo de ECV en especial sujetos infectados con VIH. Por lo que se quiere buscar un marcador que sea útil y sencillo de medir para la predicción de enfermedad cardiovascular

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál será la correlación entre del índice Neutrófilo/Linfocito y Enfermedades Cardiovasculares (Infarto Agudo al Miocardio, Enfermedad Arterial Periférica y Evento Cerebral Vascular) en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana del Hospital Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro?

5. JUSTIFICACIÓN

Dado al aumento de pacientes con VIH que logran la supresión virológica, y con logrando una esperanza de vida similar a la de un paciente sin la infección, también, se han puesto a la luz nuevos problemas que afrontar con respecto al envejecimiento de este tipo de pacientes, observándose en estadísticas que las Enfermedades Cardiovasculares son la causa de morbi-mortalidad en esta población, por lo que ahora el reto es la detección oportuna, para actuar antes del evento cardiovascular. Sin embargo, al momento en el país no se cuenta con calculadoras de riesgo cardiovascular que estén enfocadas a nuestra población, e inclusive usando calculadoras que subestima el riesgo. Por lo que la relación de un biomarcador, en este caso el índice neutrófilo linfocito, pudiese ser una herramienta auxiliar para la toma de decisiones.

6. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si existe correlación entre del índice Neutrófilo/Linfocito y Enfermedades Cardiovasculares (Infarto Agudo al Miocardio, Enfermedad Arterial Periférica y Evento Cerebral Vascular) en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana del Hospital Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro.

Objetivos Específicos

- Describir la distribución de los valores del Índice Neutrófilo/Linfocito y CD4 iniciales VIH
- Analizar la relación que existe entre el índice Neutrófilo/Linfocito con otros factores de riesgo cardiovascular.
- Determinar si existe mayor riesgo cardiovascular acorde al tratamiento antirretroviral prescrito y que concordancia hay con el Índice Neutrófilo/Linfocito

7. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Hipótesis nula: Con un elevado Índice Neutrófilo/Linfocito >2 no existe riesgo de que ocurra un evento cardiovascular.

Hipótesis alterna: Con un elevado Índice Neutrófilo/Linfocito >2 existe riesgo de que se presente un evento cardiovascular.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio:

Casos y controles, descriptivo, retrospectivo.

b) Descripción del universo:

Lugar de realización: Hospital General Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro del IMSS.

Temporalidad: expedientes clínicos del año 2001 al 2018.

Universo de estudio: Todos los expedientes clínicos completos de pacientes del Servicio de CLISIDA, Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

El grupo de casos serán: Pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiovascular (ataque isquémico transitorio previo, enfermedad vascular cerebral, infarto agudo al miocardio y enfermedad arterial periférica).

El grupo de controles serán: Pacientes con VIH sin diagnóstico de enfermedad cardiovascular.

c) Tamaño de muestra

Para detectar una diferencia entre grupos usando una prueba t de dos muestras independientes (t de Student) comparando el promedio del Índice Neutrófilo/Linfocito >2, considerando una potencia del 90% y un nivel de significancia de 0.05 (dos colas) suponiendo varianzas desiguales, por lo que se necesitan **n=100** pacientes en total (50 grupo de casos y 50 grupo control) incluyendo un 20.0% de pérdidas en el seguimiento, este cálculo de muestra se realizó con el programa Stata V.14.

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Dónde:

- z_{α} fue el valor z correspondiente al riesgo deseado 95%: (1.96)
- z_{β} fue el valor z correspondiente al riesgo deseado 90%: (1.28)
- S^2 fue la varianza: $(6)^2$
- d fue la diferencia mínima que se espera (4) encontrar antes y después de la intervención

$$n = 2 \frac{(1.96 + 1.28)^2 (6)^2}{(4)^2} = \frac{10.4976 (36)}{16} = \frac{377.91}{16} = 23.61 + 20\% = \mathbf{50 \text{ pacientes por grupo.}}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- De sexo masculino y femenino.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes con Enfermedad cardiovascular diagnosticada: Ataque Isquémico Transitorio, Enfermedad Vascul ar Cerebral, Enfermedad Arterial Periférica, Infarto Cerebral Vascul ar.

Criterios de exclusión

- Expediente clínico incompleto.

9. VARIABLES DE ESTUDIO

Variable dependiente: Enfermedad Cardiovascular: Ataque Isquémico Transitorio, Enfermedad Cerebrovascular, Síndromes Coronarios Agudos: Angina Inestable, Infarto Agudo al Miocardio, Enfermedad Arterial Periférica.

Variable independiente: Índice Neutrófilo/Linfocito

Variables de confusión: Edad, Género, Peso, Talla, IMC, CD4 actual, CV (Carga Viral) actual, IP (Inhibidores de Proteasa), II (Inhibidores de la integrasa), INNTR (Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos), INT (Inhibidores de la transcriptasa inversa), RCV nadir, CD4 nadir, Tabaquismo, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Colesterol, Triglicéridos.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de las variables				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Índice Neutrófilo/Linfocito	Biomarcador de inflamación y de aterosclerosis	La relación de neutrófilos y linfocitos	Cuantitativa categorica	Alto ≥ 2 Bajo: < 2
Enfermedades Cardiovascular	Grupo de enfermedades resultado de un proceso aterosclerótico.	AIT. Corresponde a un breve episodio de disfunción neurológica Caracterizado por alguno de los siguientes: Parestesias, Paresia Amaurosis, Afasia Disartria, Agnosias, con recuperación at integrum en un periodo menor de 3hrs EVC. Evidencia por Tomografía de Cráneo Simple o Resonancia Magnética de zona isquémica o hemorrágica IAM. Evidencia por ecocardiograma de hipocinesia, acinesia de la pared ventricular, gammagrafía con datos de isquemia lesión o necrosis, electrocardiograma con datos de necrosis, Intervencionismo Coronario Percutáneo con colocación de stent o	Cualitativa Dicotómica, nominal	Si = 1 No = 0

		aspiración de trombo, Revascularización EAP. evidencia por ultrasonido doppler o Índice tobillo brazo menor de 0.9, amputación.		
Variables de descripción				
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento al momento actual.	Edad cuantificada según fecha de nacimiento.	Cuantitativa continua	Años
Género	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que la sociedad considera para hombres o mujeres.	Género del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino=1 Femenino=2
Peso	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona.	Medición del peso obtenido en primera valoración	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Medida de estatura del cuerpo humano desde los pies, hasta el techo de la bóveda del cráneo.	Talla obtenida en primera valoración	Cuantitativa continua	m
IMC	Indicador que estima para cada persona a partir de su estatura y peso, su grado de obesidad.	Índice de masa corporal obtenido en la primera valoración	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Variables de confusión				
CD4 Nadir	Célula del sistema inmunológico que ayuda a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otras células inmunes para combatir la infección de primera vez	Cuenta de células T de tipo CD4 en sangre al diagnóstico de la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana	Cuantitativa continua	Cel/ml
Carga Viral Nadir	Cantidad de partículas del Virus Inmunodeficiencia Humana medibles en sangre de primera vez	Método DNA que combina la muestra con un material que emite luz, este material se conecta con las partículas de VIH. Luego se mide la cantidad de luz y se calcula la cantidad de Virus	Cuantitativa Continua	Copias/ml
CD4	Célula del sistema inmunológico que ayuda a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otras células inmunes para combatir la infección	Cuenta de células T de tipo CD4 en sangre	Cuantitativa continua	Cel/ml
Carga Viral	Cantidad de partículas del Virus Inmunodeficiencia Humana medibles en sangre	Método DNA que combina la muestra con un material que emite luz, este material se conecta con las partículas de VIH. Luego se mide la cantidad de luz y se calcula la cantidad de Virus	Cuantitativa Continua	Copias/ml
Tratamiento Antirretroviral VIH	Son medicamentos que trata el VIH	Referida al momento del interrogatorio	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Inhibidor de Proteasa	Clase de medicamentos que bloquean una enzima llamada proteasa, necesaria para la terminación del nuevo material genético reproducido por el virus de VIH, bloqueando su propagación	Referida al momento del interrogatorio con la cantidad de años consumidos	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Inhibidor de la Integrasa	Clase de antirretrovirales que bloquean la enzima integrasa, enzima necesaria para la	Referida al momento del interrogatorio con la cantidad de años consumidos	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 2

	replicación del material genético del Virus			
Inhibidor no Nucleótido de la Transcriptasa Reversa	Clase de medicamentos que bloquean la transcriptasa inversa en su sitio no activo , enzima necesaria para convertir el RNA del virus en DNA, lo cual evita su multiplicación	Referida al momento del interrogatorio con la cantidad de años consumidos	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Inhibidor Nucleótido de la Transcriptasa Inversa	Clase de medicamentos que bloquean la transcriptasa inversa en su sitio activo , enzima necesaria para convertir el RNA del virus en DNA, lo cual evita su multiplicación	Referida al momento del interrogatorio con la cantidad de años consumidos	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad de origen multifactorial caracterizada por cifras tensionales elevadas.	Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, TA: 130/80	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Alcoholismo	Intoxicación crónica producida por el consumo de alcohol	Historia de ingesta de bebidas alcohólicas actual o previa.	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Tabaquismo	Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas, producida por el consumo de tabaco	Tabaquismo actual o previo	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Diabetes mellitus tipo 2	Trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina	Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 uso de hipoglucemiantes orales, glucosa en ayuno mayor a 126mg/dL	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Sedentarismo	Falta de actividad física regular, definida como menor a 30 minutos diarios de ejercicio regular y menos de 3 días a la semana.	Referido al momento de la primera valoración	Cualitativa nominal dicotómica	Si = 1 No = 0
Nivel de Triglicéridos	Son moléculas formadas por un glicerol esterificado con tres ácidos grasos	Triglicéridos se medien en una muestra de sangre en mg/dl, que forma parte de los factores de riesgo cardiovascular	Cuantitativa continua	mg/dL
Nivel de Colesterol	Es un lípido esteroide derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno	Colesterol se mide en una muestra de sangre en mg/dL Que contribuye a los factores de riesgo cardiovascular	Cuantitativa continua	mg/dL

DESARROLLO DE ESTUDIO

En el servicio de la CLISIDA en la consulta externa del Hospital Carlos MacGregor Sánchez Navarro, se cuenta con una base de datos de 2847 pacientes, con VIH en seguimiento desde el año 2001 al 2018, en la base de datos se tiene registrado, CD4 nadir, CV nadir, tratamiento antirretroviral y desde que año fueron diagnosticado. Acorde a esa base de datos, se buscó en el expediente si cursaron con Enfermedad Cardiovascular: Infarto Agudo al Miocardio, Enfermedad Arterial Periférica, Ataque Isquémico Transitorio, Enfermedad Vasculare Cerebral y de cumplir criterios de inclusión este grupo será los controles y los

casos será el resto de los pacientes en registro que no cuente con los eventos cardiovasculares. Se empleará una hoja de recolección de datos para registrar la información (Anexo 1). Posteriormente de recolectada toda la información del expediente clínico se procederá a capturar en una hoja de Excel todos los datos recolectados para su posterior análisis. La Biometria Hemático de os pacientes con el evento cardiovascular, se buscara de 6 meses a 1 años antes de desarrollar el evento.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. **Análisis exploratorio de datos.** Se realizó un análisis exploratorio de datos para identificar el comportamiento de cada una de las variables de análisis, a través de pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk), para las variables cuantitativas (Edad, peso, talla, IMC, CD4, carga viral, triglicéridos, colesterol) y posteriormente se utilizará las medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación estándar rango, etc.) para las variables cuantitativas y para las cualitativas a través de frecuencias y porcentajes (Sexo, tratamiento antirretroviral, inhibidor de proteasa y de la integrasa, Inhibidor Nucleótido de la Transcriptasa Inversa, Alcoholismo, Tabaquismo, DM).
2. Posteriormente pruebas paramétricas o no paramétricas para la comparación. En caso de que las variables de interés presenten distribución normal será ocupada la t de Student para muestras independientes. Las variables categóricas nominales entre los grupos se evaluarán con la prueba Chi-cuadrada.
3. Por último, se realizó una correlación de Pearson entre índice Neutrófilo/Linfocito y Enfermedades Cardiovasculares por grupo de casos y de controles. Todas las pruebas de hipótesis serán realizadas con un nivel de significancia de $p < 0.05$ y el análisis será realizado con el programa SPSS.

11. ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo de la investigación

Estudio que cumplirá lineamientos según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, se apega las normas éticas y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Es una investigación con riesgo mínimo en donde estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamientos rutinarios.

Aquellos pacientes que se encuentren con valores anormales de laboratorio serán referidos a la especialidad correspondiente según la sospecha diagnóstica y lo aplicable en las guías de práctica clínica, en base al resultado o resultados alterados. Continuando su seguimiento acorde a los protocolos de cada servicio tratante.

El trabajo de Investigación será aprobado por el comité Local de Investigación del Hospital General Regional Número 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”.

Por lo que esta investigación es: **I.- Investigación sin riesgo**. Por ser un estudio retrospectivo ya que serán revisados expedientes clínicos. Respecto al consentimiento informado, al ser un estudio retrospectivo no se requiere porque la información ya está presente en el expediente clínico.

Contribuciones y beneficios

Los participantes no recibirán beneficio directo, sin embargo, se identificarán en estos pacientes factores de riesgo cardiovascular modificables, siendo canalizados a la especialidad correspondiente según la alteración presentada, previniendo potenciales complicaciones. Se pretende contribuir al conocimiento en esta área.

Confidencialidad

Los datos de identificación de los pacientes y contactos se mantendrán en resguardo, sin revelar identidad a terceros según el artículo 21, fracción VIII de la Ley General de Salud.

Solicitud de consentimiento informado

Se solicitará por el médico adscrito o residente que realiza la invitación al estudio, previa a inclusión del participante en el estudio. El paciente es libre de retirarse del estudio en el momento que lo desee según el artículo 21, fracciones I-VII de la Ley General de Salud.

RECURSOS

Recursos materiales

El Hospital General Regional No. 1 cuenta con el departamento para determinación Biometría Hemática y química sanguínea.

Recursos humanos

Investigador principal, cuatro médicos adscritos al servicio de CLISIDA, tutor del protocolo de investigación.

Recursos financieros

Los estudios paraclínicos solicitados se encuentran dentro del cuadro de atención del IMSS. Los recursos adicionales suscitados se encontrarán a cargo de los investigadores.

Factibilidad

Se considera un protocolo de estudio factible, ya que el Hospital General Regional No. 1 cuenta con un servicio de CLISIDA con un gran número de pacientes, los cuales se encuentran captados en una base de datos. Los recursos clínicos y paraclínicos necesarios para el estudio se encuentran dentro de dicha unidad.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CORRELACION DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y RIESGO DE PRESENTAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Actividad	Noviembre 18	Diciembre 18	Enero 19	Febrero 19
Elaboración del protocolo	X			
Presentación y autorización del protocolo	X	X		
Recolección de datos		X	X	
Análisis estadístico				X
Elaboración del documento final				X
Terminación de tesis				X

13. Resultados

Se junto un total de 160 expedientes revisados, donde 155 (96.9%) fueron hombres, y 5 (3.1%) mujeres. Se encontro una edad media de 48.58 años con una edad minima de 22 años y 87 años como maxima. Se evaluaron los años de diagnostico de los pacientes, con un minimo visto de 1 año, maximo de 32 años una media de 12.85 años de diagnostico.

En cuanto a las características inmunológicas y virológicas los CD4 al diagnostico en la poblacion estudiada fue de 6 como minimo, máximo de 945 con un amedia de 315, de los 160 pacientes se encontro un total de 44 con un cd4 de 200 al diagnostico . Una carga viral (CV) minima de 600 y una maxima de 6,284,435. La CV actual en su mayoria estaba indetctables. Con una mediana de. CD4 de 664 y un promedio de 666.

En la descripción de las variables en relación con factores de riesgo cardiovascular, de vioun promedio de Indice Tabaquico (IT) de 3.84, 45.6% con un IT de 0, seguido de un 10.6% para un IT de 9 y en tercer lugar de un 8.8% para un IT de 5 IMC de 24.90, con un minimo de 16.02 y de 36.7. Pacientes con diagnostico de DM con un total de 12 (7.5%). El alcoholismo se encontro en 75 pacientes (46%) y por ultimo patients con hipertension arterial sistemica se encontro un total del 50 (31.3%) pacientes.

La distribución de la glucosa tiene una media de 101mg/dL, con un total de pacientes menor de 100mg/dL de: 107 pacientes de los 160, entre 101 y 125mg/dL: 41 y solo 12 mayor de 126mg/dL. El ácido urico tiene una media de 5.9mg/dL, teniendo un numero de 107 menor de 7 y 59 con hiperuricemia. Los Trigliceridos tiene una media de: 192mg/dL, de los 160 pacientes estudiados 88 pacientes se encontraban con más de 150mg/dL. La media de colesterol fue de 177mmg/dL, y de los 160 pacientes 45 tenian colesterol por arriba de 200mg/dL, Se encontró una media de HDL de 41mg/dL, observando que que de los 160 pacientes 54 presentaban un HDL menor de 45mg/dL. La LDL tenia una media de 104mg/dL, valorandose solo 43 con un LDL mayor de 130mg/dL

Con respecto ala los eventos cardiovasculares (EVC, IAM, EAP) se encontro 46 pacientes el 28.7% con respecto a la población general.

Para correlacion de la variables se encontro una relacion en las siguientes: años de diagnsotico (p de .005 IC del 95% de -6.37 a -1.5); tabaquismo (p de .001 y un IC del -4.4

a -1.5), el HDL (p de .016 con un IC del 95% de 0.84 a 1.96), la edad (p=0.0 IC del 95% de -10.5 a -4.24) y desde luego el INL (p= 0.001 IC de 95% de -1.7 a -0.7). En el analisis multivariado ajustado se vio que el INL (OR1.96 IC del 95% 1.29 a 2.99), la DM (OR 5.29 IC de 1.008 a 527.84), el tabaquismo (OR 1.16 IC 1.05 a 1.27) y la edad (OR 1.068 con IC de 1.029 a 1.109), fueron las variables que mas se asociaba con el evento.

Se observó que pacientes que tenian un INL >2 presentarán el evento cardio vascular en un 59.6%, mientras que los pacientes con un INL < 2 presentaron el evento cardiovascular en un 13.9%. Se obtuvo un riesgo de 2.1 (IC del 95% de 1.52 a 2.99) veces mas de presentar un evento cardiovascular si el INL era igual o mayor a 2.

Tabla 1. Características demográficas de la población.

	FRECUENCIA (%)		FRECUENCIA (%)
Sexo		EVC (si)	7 (4.4)
Masculino	155 (96.9)	IAM (si)	3(1.9)
Femenino	5 (3.1)	EAP (si)	41(25.6)
TARV (si/no)		IT (num paq/años)	
FTC	127(79.4)	0	73 (45.6)
3TC	16(10)	1	1 (0.6)
ABC	22(13.8)	2	10(6.3)
TDF	125 (78.1)	3	5(3.1)
SQV	4(2.5)	4	11(6.9)
AZT	2(1.3)	5	14(8.8)
EFV	74(46.3)	6	1(0.6)
NVP	12(7.5)	7	3(1.9)
RAL	17(10.6)	8	3(1,9)
DTG	2(1.3)	9	17(10.6)
LPV	23(14.4)	10	14(8.8)
ATV	36(22.5)	13	2(2.5)
RTV	59(36.9)	15	4(2.5)
DRV	13(8.1)	16	1(0.6)
MVC	3(1.9)	18	1(0.6)

Continua Tabla 1:

	FRECUENCIA (%)
DM	12 (7.5)
HAS	50(31.3)
Alcoholismo	75(46.9)

TARV: tratamiento antiretroviral, FTC: emtricitabina, 3TC: lamivudina, ABC: Abacavir, TDF: Tenofovir, SQV: Aquinavir, AZT: Zidovudina, EFV: Efavirenz, NVP: Nevirapina, RAL: Raltegravir, DTG: Dolultegravir, LVP: Lopinavir, ATV: Atazanovir, RTV: ritonavir, DRV: Darunavir, MVC: Maraviroc, EVC: Enfermedad Vasculat Cerebral, IAM: Infarto Agudo al Miocardio, EAP: Enfermedad Arterial Periférica. DM: Diabetes Mellitus, HAS: Hipertension arterial Sistematica

Tabla 2. Características Demográficas.

	MEDIA	MAXIMA	MINIMA
EDAD (AÑOS)	48.58	87	22
TIEMPO DE DIAGNOSTICO (AÑOS)	12.85	32	1
IMC (KG/M2)	24.9	36.7	16.02
HDL (MG/DL)	41.3	79	15
LDL (MG/DL)	110	237	32
INL	1.8	14.17	0.41

Tabla 2. Características demográficas de la población. IMC: Índice de Masa Corporal , INL: Índice Neutrófilo Linfocito, HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja Densidad.

Tabla 3. Asociación de las variables y enfermedad cardiovascular no ajustada

	<i>Sin evento cardiovascular</i> N= 114	<i>Con Evento Cardiovascular</i> N= 46	OR	p	IC
Edad (años)	45.32	56.57	1.63	0.00	-15.8 a -6.85
Años Diagnostico	11.71	15.67	8.25	0.001	-6.37 a -1.54
CD4 nadir (cel/ml)	349.64	237.07	0.049	0.001	52.25 a 184.55
CV inicial (UI/ml)	163,026	226,527	2.3	0.653	-
CD4 actual (cel/ml)	702.52	578.67	1.3	0.017	6.7 a 240
CV actual (UI/ml)	81.59	48.04	1.3	0.470	-57.85 a 124.9
IT (paque/año)	2.97	5.98	12.1	0.000	-4.4 a -1.28
IMC(kg/cm2)	24.81	25.11	0.37	0.617	-1.39 a 0.80
Glucosa (mg/dl)	95.25	117.84	19.7	0.028	-35.146 a -9.45
Ac. Urico(mg/dl)	5.86	6.23	0.62	0.161	-0.89 a 0.15
TGC(mg/dl)	193.9	190	2.34	0.834	-30.59 a 37.85

<i>HDL(mg/dl)</i>	42.62	38.22	0.21	0.014	0.905 a 7.9
<i>LDL(mg/dl)</i>	110.59	11.96	1.5	0.958	-14.398 a 13.66
<i>INL</i>	1.5	2.7	12.8	0.001	-1.94 a -0.50

Dx: Diagnostico; CV: Carga Viral; IT: Índice Tabáquico; IMC: Índice de Masa Corporal , INL: Índice Neutrófilo Linfocito, HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja Densidad.

Tabla 4. Modelo multivariadool ajustado con variables asoaciada al evento cardiovascular.

	<i>OR</i>	<i>p</i>	<i>IC</i>
<i>Edad (años)</i>	0.076	0.00	1.03 a 1.123
<i>DM (si/no)</i>	1.80	0.031	1.18 a 31.11
<i>IT (paquetes /año)</i>	0.127	0.013	1.02 a 1.25
<i>INL</i>	2.35	0.000	4.106 a 27.21

DM: Diabetes Mellitus IT: índice tabaquico, INL: Indice Neutrofilo Linfocito

14. DISCUSIÓN

En este estudio de casos y controles en el que se ve una fuerte asociación entre el índice neutrofilo linfocito mayor o igual a 2 y el desarrollar un evento cardiovascular 6 meses a un año previo a que ocurra el mismo. Un estudio de cohorte seguido por 14.1 años a traves de National Health and Nutrition Examination Survey III sugirió en sus resultados que este índice podría ser considerado como un biomarcador inflamatorio predictor de enfermedad, inclusive comparandolo con Proteína C Reactiva ajustando variables viendo que un INL mayor de 4,5 existia una mayor asociación entre enfermedad cardiovascular (Shah, Parikh, Patel, & Patel, 2014). En otro estudio en el que se obtenie el INL en una población adulta entre una media de 38 años con rangos de 21 a 66 años buen estado de salud se determina como un INL normal entre 0.78 y 3,53 (Forget, Khalifa, & Defour, 2017). Por ultimo otro de los estudios importantes se realiza ya en pacientes con VIH, determinando un INL mayor de 1,2 en estos pacientes para desallora un evento cardiovascular (Quiros, Raffetti, Donato, Magoni, & Pezzoil, 2016).

Con nuestros resultados y los antecedentes comentados se ve que existe asociacion entre un INL alto y los eventos cardiovasculares. También se prueba que en pacientes

con VIH, más que el tratamiento antiretroviral, que si bien se ha probado que existe una asociación con el aumento del riesgo cardiovascular, no es quien tiene el mayor peso, ya que per se la inflamación por las alteraciones que presenta el virus en la aumento de la activación plaquetaria, así como una alteración en los monocitos con una diferenciación a macrófagos aumentada, es tal vez la gran causa del aumento de riesgo cardiovascular en estos pacientes y con ello el aumento del INL y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Se quiso determinar la relación que tenía el INL mayor de 2,5 contra CD4 menos de 200 al diagnóstico observándose un riesgo de 1.68 (IC 95% 1.23 a 2.29), pero con una R cuadrada de 0.063, se vio un aumento de la r cuadrada a 0.40 si se consideraba valores de glucosa mayores y conteo de CD4 menor al diagnóstico para una relación causal con el aumento del índice neutrófilo linfocito. En el análisis por t de student con respecto a la DM de los 12 paciente en nuestra muestra el promedio del INL era de 2.7 ($p= 0.0003$)

15. CONCLUSIÓN

- El Índice Neutrófilo Linfocito es una medida simple y rápida, que se ha venido estudiando durante los últimos años, un marcador de inflamación en el cual puede ayudar a detectar de una manera fácil y sencilla de 6 meses a un año antes el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular.
- A parte del INL en el análisis ajustado se observó que el tabaquismo, la edad y la presencia de diabetes en esta población contribuye a presentar un Evento cardiovascular
- Se realizó una asociación mediante r cuadrada entre INL con otros factores de riesgo cardiovascular (HDL, IT, DM,) no se encontró ninguna asociación
- Se realizó una asociación entre INL y CD4 al inicio del diagnóstico y se encontró una débil asociación, que además si se le agregaba la variable glucosa aumentaba el valor de r cuadrada
- Se necesita un tamaño de muestra mayor para demostrar estas asociaciones. Y el papel de la glucosa
- En este estudio no se relacionó el TARV ni con un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares ni con el aumento del INL,

16. REFERENCIAS

- [1] Rafieian-Kopaei, M. Atherosclerosis: Process, indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int J Prev Med.* 2014;927-946.
- [2] Gibellini, D. HIV-related mechanisms in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Med.* 2013;780-790.
- [3] Catapano, A. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management Of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the especial contribution of the European. *Eur Heart J.* 2016;281-344.
- [4] Hat, T., Afari, M., Garcia, L. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;871-875.
- [5] Teperman, J., Carruthers, D., Guo, Y., Barnett, M., Harris, A. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and severity of lower extremity peripheral artery disease. *Int J Cardiol.* 2017;201-204.
- [6] Afari, M. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;55-59.
- [7] Shah, N., Parikh, V., Patel, N., Patel, N. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction for coronary heart disease mortality: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Int J Cardiol.* 2014;390-397.
- [8] Deeks, S., Ho, J., Hecht, F., Xie, Y., Schenell, A. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS.* 2010;1897-1905.
- [9] Deeks, S. HIV infection, Inflammation, Immunosenscence and Aging. *Ann Rev Med.* 2011;141-155.
- [10] Fris Moller, N., Ryom, L., Smith, C., Weber, R., & Reiss, P. An update prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;214-223.

-
- [11] Lundgren, J., Weber, R. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infraction. *N Engl J Med.* 2007;1723-1725.
- [12] Hsue, P., Hunt, P., Schnell, A., Kalapus, C. Role of viral replication, antiretroviral therapy and immunodeficiency in HIV associated atherosclerosis. *AIDS.* 2009;1059-1067.
- [13] Freiberg, M., Chang, C.-C., Kuller, L., Lowy, E. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infraction. *JAMA Internal Med.* 2013;614-622.
- [14] Allan, G. Variation among cardiovascular risk calculators in relative risk increases with identical risk factor increases. *BMC Res Notes.* 2015;417-425.
- [15] Gibellini, D. HIV-related mechanisms in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Med.* 2013;780-790.
- [16] Law, M., Friis Moller, N., El Sadr, W., Weber, R., Reiss, P. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med.* 2006;218-230.
- [17] Balta, S., Celik, T., Mikhailidis, D., Ozturk, C., Demirkol, S., Aparci, M. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;405-411.
- [18] Goff, D. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013: 49-73.
- [19] Parra, S., Coll, B., Aragones, G., Marsillach, J., Beltran, R. Concordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationship with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med.* 2010;225-231.
- [20] Siontis, G. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ.* 2012;3318-3330.
- [21] Weyler, M., Turchi, C. M., Aparecida, E., Alencar de Sousa, C., de Olivera, M. Cardiovascular Risk Assessment: A comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD Equations in HIV-Infected Persons. *Scientific World Journal.* 2013;1-9.
- [22] Currier, J. Epidemiological Evidence for Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients and Relationship to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Circulation.* 2008;29-35.

-
- [23] Quaglini, S. Cardiovascular Risk Calculators: Understanding Differences and Realising Economic Implications. IOS Press. 2003;617-622.
- [24] Kiiciik, E., Kocayigit, I., Gunel, C., Duzenli, H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in occlusive vascular diseases: the literature review of the past 10 years. *World J Emerg Med.* 2016;165-172.
- [25] D'Agostino, R. Cardiovascular Risk Estimation in 2012: Lessons Learned and Applicability to the HIV Population. *Infect Dis.* 2012;362-367.
- [26] Frelberg, M., So Armah, S. HIV and Cardiovascular Disease: We need a Mechanism and We need a Plan. *J AHA.* 2018;1-2.
- [27] Quiros, E., Raffetti, E., Donato, F., Magoni, M., Pezzoli, C. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Incidence in HIV-Infected Patients: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2016;1-11.
- [28] Forget, P., Khalifa, C., Defour, J.-P. What is the normal value of the neutrophil to lymphocyte ratio. *BMC Res Notes.* 2017;10-12.
- [29] Shrestha, S., Irvin, M., Grunfeld, C., Arnett, D. HIV, Inflammation, and Calcium in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;244-250.

14. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital General Regional #1 "Carlos MacGregor Sánchez Navarro"
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
Hoja de recolección de datos basales

Hoja #: _____ Fecha de recolección inicial: _____

Datos generales

Nombre		Sexo	M	F
Afiliación		Edad		
Datos contacto		F. nacimiento		

Antecedentes personales de importancia conocidos (si están presentes agregar tiempo de evolución)

Hipertensión arterial sistémica	Síndrome de Zollinger Ellison
Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad de Chron
Dislipidemia	Colitis ulcerativa crónica inespecífica
Alcoholismo	Cáncer (tiroides, gástrico, intestinal, renal, pulmonar)
Tabaquismo	Sedentarismo
Hiperuricemia	

Historia cardiovascular de alguno de los siguientes eventos, señale cual y mencione el año en que ocurrió:

Evento vascular cerebral	Trombosis venosa profunda
Infarto agudo de miocardio	Tromboembolia pulmonar

En caso de que sea mujer, se encuentra usted embarazada: **SI** **NO**

Estudio	Fecha	Hallazgos
Neutrofilo		
Linfocito		
Índice neutrófilo linfocito		

Exploración física:	Paraclínicos:	
Peso	Glucosa	Tasa de filtrado glomerular
Talla	Hematocrito	LDL
IMC	Hemoglobina	Ac. úrico
	Albúmina sérica	Colesterol
	Proteínas	Triglicéridos
	Urea	HDL
	BUN	
	Creatinina sérica	
	Albuminuria	

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	CORRELACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA						
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno						
Lugar y fecha:	Hospital General Regional No.1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro Fecha ___/___/___						
Número de registro:							
Justificación y objetivo del estudio:	Se realizará un estudio de casos y controles a partir de la base de datos que se tiene de la clínica del VIH (CLISIDA) del Hospital General Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro se revisará y se tomará como casos a pacientes con VIH y enfermedad cardiovascular diagnosticada (ataque isquémico transitorio previo, enfermedad vascular cerebral, infarto agudo al miocardio y enfermedad arterial periférica) se determinará el índice neutrófilo/linfocito con una biometría hemática, las cuales se solicitan a los pacientes como parte de su seguimiento. Los controles serán pacientes con VIH sin Enfermedad Cardiovascular. Determinar la correlación del índice Neutrófilo/Linfocito y la Enfermedad Cardiovascular en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana del Hospital Carlos MacGregor Sánchez Navarro						
Procedimientos:	En caso de aceptar participar en el estudio en una primera fase se le realizarán algunas preguntas sobre mis antecedentes, llenando un historial médico breve, con respecto a mi historial se evaluará si tengo antecedentes de Enfermedades Cardiovasculares: Enfermedad Vasculat Cerebral, Infarto Agudo al Miocardio, Enfermedad Arterial Periférica.						
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se espera ampliar y contribuir a la prevención de eventos cardiovasculares, al establecer si existe una asociación importante entre los factores estudiados. En caso de encontrar alteración o presencia de enfermedad se derivará al área correspondiente para iniciar acciones oportunas.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	El reporte de resultados para fines del estudio es confidencial, sin embargo, aquél informe que se encuentre en valores anormales y que implique riesgo para la salud del paciente, será derivado a la especialidad correspondiente, sugiriéndose acciones oportunas para evitar posibles complicaciones.						
Participación o retiro:	Mi decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para mí en caso de no aceptar la invitación. Si decido participar en el estudio puedo retirarme en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de mi decisión, la cual será respetada en mi integridad.						
Privacidad y confidencialidad:	La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							

Beneficios al término del estudio:

El estudio en el que yo estoy participando, pretende esclarecer la asociación entre las enfermedades cardiovascular y el índice neutrofilo linfocito como predictor del mismo previo al evento, para ofrecera acciones oportunas y tratamientos tempranos.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Nayey Y. Ortega Zaragoza. Matricula 98322977. Adscripción: Servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional No. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Celular 044 55 27 071962. Correo electrónico: dra.nayelyortega@gmail.com

Colaboradores:

Juan Pablo Alvarez Mendoza. Matricula 3497658. Adscripción: Servicio de Medicina Interna e Infectología del Hospital General Regional No.1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Celular 04455 7505 7794. Correo electrónico: jpam06@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

NAYELY YAIR ORTEGA ZARAGOZA

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013



Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección Regional Centro
Delegación Sur
Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas

Ciudad de México a 22 de octubre del 2018

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
Delegación sur Ciudad de México
Presente

Por medio del presente, manifiesto de no existe inconveniente en que se lleve a cabo el proyecto “Correlacion del índice neutrófilo linfocito y el riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH” en la unidad a mi cargo, bajo la responsabilidad del investigador Nayely Yair Ortega Zaragoza y colaboradores.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Francisco Javier Padilla del Toro
Director