



**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**  
**DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**COORDINACIÓN DE POSGRADO**



**TITULO**

**“ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN  
PACIENTES CON VIH”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA:  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**ERICK MORALES MONTESINOS**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. NICOLAS VALENCIA SERRANO**

**VILLAHERMOSA, TABASCO.**

**FEBRERO 2020**



**UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO**  
"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División  
Académica  
de Ciencias de  
la Salud

Jefatura del  
Área de Estudios  
de Posgrado



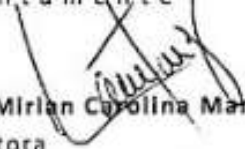
Of. No. 0089/DACS/JAEP  
13 de febrero de 2020

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Erick Morales Montesinos  
Especialidad en Medicina Interna  
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Francisco Olán, Dr. Éufrates Hernández Núñez, Dra. Zolla Morales Ramos, Dra. Hildemí Aguilar Mariscal y el Dr. Cristo Miguel Flores Padilla, impresión de la tesis titulada: "ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON VIH", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Interna, donde funge como Director de Tesis el Dr. Nicolás Valencia Serrano.

Atentamente,

  
Dra. Miriam Carolina Martínez López  
Directora



C.c.p. Dr. Nicolás Valencia Serrano - Director de Tesis  
C.c.p. Dr. Francisco Olán - Sinodal  
C.c.p. Dr. Éufrates Hernández Núñez - Sinodal  
C.c.p. Dra. Zolla Morales Ramos - Sinodal  
C.c.p. Dra. Hildemí Aguilar Mariscal - Sinodal  
C.c.p. Dr. Cristo Miguel Flores Padilla - Sinodal

C.c.p. Archivo  
DC/MO/L/MO/MACA/lkr\*

México CUMEX 2014  
Consejo de  
Universidades  
Nacionales  
Autónomas

Av. Cnel. Gregorio Méndez Mapasa, No. 2838-A,  
Col. Tamulté de las Barrancas,  
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx

www.dacs.ujat.mx

RFI DIFUSION DACS

BB DIFUSION DACS OFICIAL

@DACS/DIFUSION



**ACTA DE REVISIÓN DE TESIS**

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 12:00 horas del día 11 del mes de febrero de 2020 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

**"ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON VIH"**

Presentada por el alumno (a):

Morales	Montesinos	Erick
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)
	Con Matricula	


1	6	1	E	5	6	0	0	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---


Aspirante al Diploma de:

**Especialista en Medicina Interna**


Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

**COMITÉ SINODAL**


  
Dr. Nicolás Valencia Serrano  
Director de Tesis

  
Dr. Francisco Olán

  
Dr. Eufrales Hernández Muñoz

  
Dra. Zoila Morales Ramos

  
Dra. Hidemi Aguilar Mariscal

  
Dr. Cristo Miguel Flores Padilla



## Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 06 del mes de febrero del año 2020, el que suscribe, Erick Morales Montesinos, alumno del programa de la especialidad en Medicina Interna, con número de matrícula 161E560005 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: "ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON VIH", bajo la Dirección de Dr. Nicolas Valencia Serrano, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: [erickmontesinos@hotmail.com](mailto:erickmontesinos@hotmail.com). Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

  
Erick Morales Montesinos

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA  
DE CIENCIAS DE LA SALUD



DIRECCIÓN DEL ÁREA DE

Sello

## DEDICATORIAS

*A mis profesores, los cuales aportaron conocimientos, sabiduría. Siendo parte fundamental en mi formación, no solo como médico sino como persona.*

*A mi madre, por su paciencia, amor, consejos, por ser el apoyo incondicional, el ejemplo para mi vida, siempre demostrándome que con el esfuerzo y dedicación se pueden lograr los objetivos, siendo la persona fundamental en mi vida.*

*A mi familia y amigos, de quienes siempre tuve un consejo y apoyo cuando más lo necesité.*

*A todas las personas que me han influenciado en mi vida, dándome los mejores consejos, guiándome y haciéndome mejor persona.*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

# Índice

DEDICATORIAS.....	- 1 -
INDICE DE TABLAS.....	- 6 -
ABREVIATURAS.....	- 8 -
RESUMEN.....	- 9 -
ABSTRACT.....	- 10 -
INTRODUCCIÓN.....	- 11 -
MARCO TEÓRICO.....	- 14 -
Antecedentes.....	- 14 -
Definición.....	- 14 -
Clasificación.....	- 15 -
Fisiopatología.....	- 18 -
Epidemiología.....	- 24 -
Factores de riesgo.....	- 27 -
Impacto socioeconómico.....	- 28 -
Manifestaciones clínicas.....	- 29 -
Diagnóstico.....	- 31 -
Tratamiento.....	- 32 -
Tratamiento no farmacológico.....	- 32 -
Terapia farmacológica.....	- 33 -
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN).....	- 34 -
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN).....	- 36 -
Inhibidores de la proteasa (IP).....	- 37 -
Inhibidores de la fusión.....	- 39 -
Antagonistas de los correceptores CCR5.....	- 40 -
Inhibidores de la integrasa.....	- 41 -
Complicaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	- 42 -
Riesgo cardiovascular y el virus de la inmunodeficiencia humana.....	- 44 -
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	- 46 -
JUSTIFICACIÓN.....	- 48 -
OBJETIVOS.....	- 50 -
General.....	- 50 -
Específico.....	- 50 -
MATERIALES Y MÉTODOS.....	- 51 -
Diseño del estudio.....	- 51 -

Universo .....	- 51 -
Población.....	- 51 -
Muestra .....	- 51 -
Criterios de inclusión:.....	- 51 -
Criterios de exclusión: .....	- 51 -
Instrumento y método de recolección de datos .....	- 52 -
Instrumento.....	- 52 -
Método de recolección de datos .....	- 52 -
Análisis estadístico .....	- 52 -
Consideraciones éticas.....	- 53 -
RESULTADOS .....	- 54 -
DISCUSIÓN.....	- 58 -
CONCLUSIÓN .....	- 61 -
RECOMENDACIONES .....	- 62 -
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	- 63 -
ANEXOS .....	- 73 -

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1. Características generales de pacientes</b>	<b>p. 44</b>
<b>Tabla 2. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y puntuación de escala de riesgo (Framingham)</b>	<b>p. 45</b>
<b>Tabla 3. Prevalencia de riesgo cardiovascular asociado a características de los pacientes</b>	<b>p. 46</b>
<b>Tabla 4. Puntuación de escala de riesgo en relación con características de pacientes</b>	<b>p. 47</b>

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



## ABREVIATURAS

Abreviación	Significado
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
RCV	Riesgo cardiovascular
IP	Inhibidores de proteasa
ITINN	Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosido
ITAN	Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleosido
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
DE	Desviación estándar
RR	Riesgo relativo
DM	Diabetes mellitus
CAPACITs	Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión sexual
SAIH	Sistema integral de atención hospitalaria
PL	Perfil de lípidos
C TOTAL	Colesterol total
LDL	lipoproteínas de baja densidad
HDL	lipoproteínas de alta densidad
CDC	Centro para el control y prevención de enfermedades
HAS	Hipertensión arterial sistémica
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
TB	Tuberculosis pulmonar
ECV	Enfermedad cardiovascular

## RESUMEN

### Introducción

La información existente sobre el riesgo cardiovascular (RCV) de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en tabasco en el momento actual es limitada.

### Método

Análisis de una cohorte retrospectivo de pacientes con infección por el VIH entre enero de 2018 y junio de 2019. El RCV de los pacientes se evaluó con las escalas de Framingham.

### Resultados

Se incluyeron 510 pacientes (76% varones, edad media 40 años) procedentes de 2 centros de atención de VIH que representaban a 2 comunidades autónomas. El 65,4% estaba recibiendo tratamiento antirretroviral, el 36,7% con no análogos de nucleósidos, el 24% con inhibidores de proteasa (IP). El 56,2% tenía una carga viral del VIH <50 copias/ml. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular era: tabaquismo 46%, colesterol HDL (C-HDL) < 40 mg/dl 36,1%, colesterol total (C-total) > 200 mg/dl 27,8%, edad > 45 años 27,2%, síndrome metabólico 11,5%, hipertensión 9,4%, consumo de cocaína 7% y diabetes 2,9%. El tratamiento antirretroviral se asoció con concentraciones más elevadas de C-total y C-LDL, aunque también mayor C-HDL; los pacientes tratados con IP potenciados tuvieron los niveles más altos de C-total. Según Framingham cardiovascular el 3,9% de los pacientes, respectivamente, se clasificaron en el grupo de «riesgo moderado-alto».

### Conclusión

En los pacientes con infección por VIH, la prevalencia de factores de riesgo modificables es todavía elevada. Las escalas habituales identifican un número relativamente reducido de personas con RCV elevado.

## ABSTRACT

### Introduction

The existing information on cardiovascular risk (CVR) of patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection in Tabasco at the present time is limited.

### Methods

Analysis of a retrospective cohort of patients with HIV infection between January 2018 and June 2019. The patients' CVR was evaluated with the Framingham scales.

### Results

510 patients (76% male, mean age 40 years) from 2 HIV care centers representing 2 autonomous communities were included. 65.4% were receiving antiretroviral treatment, 36.7% with non-nucleoside analogs, 24% with protease inhibitors (IP). 56.2% had an HIV viral load <50 copies / ml. The prevalence of cardiovascular risk factors was: smoking 46%, HDL cholesterol (C-HDL) <40 mg / dl 36.1%, total cholesterol (C-total) > 200 mg / dl 27.8%, age > 45 27.2% years, 11.5% metabolic syndrome, 9.4% hypertension, 7% cocaine use and 2.9% diabetes. Antiretroviral treatment was associated with higher concentrations of C-total and C-LDL, but also higher C-HDL; patients treated with enhanced IP had the highest levels of C-total. According to cardiovascular Framingham, 3.9% of the patients, respectively, were classified in the "moderate-high risk" group.

### Conclusion

In patients with HIV infection, the prevalence of modifiable risk factors is still high. The usual scales identify a relatively small number of people with high CVR.

## INTRODUCCIÓN

La infección por VIH y el estadio más avanzado de dicha infección, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), tienen repercusiones sanitarias y sociales a nivel mundial y continúan planteando un verdadero reto al sistema de salud. Representa un gasto importante para el sector salud además del impacto para la economía por motivo de incapacidades laborales (Robb, 2016).

Dentro de la infección por VIH, no solo se habla de SIDA como causa de complicación en la actualidad existe múltiples comorbilidades en prácticamente todos los aparatos y sistemas del organismo pudiendo ocasionar la dependencia de los pacientes hacia un cuidador primario; secundario a una infección de linfocitos CD4, lo que finalmente ocasiona una depleción de esta línea de defensa y la subsecuente susceptibilidad a presentar infecciones y neoplasias en todo el organismo culminando con el desarrollo del SIDA (Deeks, Overbaugh, Phillips & Buchbinder, 2015).

Con el inicio de empleo de la terapia antiretroviral, la esperanza de vida ha aumentado considerablemente, hasta el punto de que se aproxima a la de la población general. Por tanto, en los países desarrollados, la morbilidad y la mortalidad en los pacientes infectados por VIH han dejado de depender exclusivamente de las manifestaciones características del sida (como las enfermedades oportunistas), tal cual ocurría en los primeros años, y en cambio, la enfermedad CV ha pasado a ser una causa importante de muerte (Hemkens & Bucher). Como consecuencia la esperanza de vida ha aumentado, y con ella la exposición de estos pacientes a los efectos propios de la edad, incluyendo los factores de riesgo ambientales que influyen en la población general y contribuyendo a la aparición de diabetes mellitus (DM), obesidad y con esto incremento en el riesgo cardiovascular (RCV) (Tate et al., 2012).

Se le conoce al RCV como a la probabilidad de sufrir ECV en un plazo determinado. Por lo tanto, en el cálculo del riesgo cardiovascular se incluyen dos componentes distintos. Por un lado, qué manifestaciones de la ECV se incluyen: la mortalidad cardiovascular, el conjunto de las complicaciones cardiovasculares letales y no letales, las complicaciones cardioisquémicas (ya sean objetivas como el infarto agudo

de miocardio o subjetivas como la angina de pecho), las cerebrovasculares u otras. (Wilson, ET. Al., 1998).

Los pacientes portadores del VIH, por la misma fisiopatología de la enfermedad, se encuentran en un estado proinflamatorio que por sí mismo acarrea un aumento en el riesgo cardiovascular y una alteración en el perfil de lípidos. Si a esto se le agrega el potencial que tienen algunos antirretrovirales de modificar el metabolismo de los lípidos y con esto inclusive la resistencia a la insulina, es esperado encontrar diferentes rangos en la incidencia de enfermedad cardiovascular en portadores del VIH, y quizá incluso diferentes perfiles de acuerdo a la terapia antirretroviral usada por cada paciente (Kiama et al., 2018).

Es por esto que en los últimos años a pesar de observarse una disminución en la mortalidad total de este grupo de pacientes, la mortalidad cardiovascular ha venido aumentando de manera significativa (Feinstein et al., 2016). Como se menciona previamente este aumento es una mezcla tanto de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales a los que se exponen los pacientes al tener mayor esperanza de vida; como al mismo efecto del virus y efectos adversos de los fármacos antirretrovirales.

Además, evidencia sugiere que en personas infectadas por VIH existe la menor posibilidad de recibir tratamiento para control de factores de riesgo cardiovascular comparado con personas no infectadas. (Freiberg et al., 2009).

El presente trabajo hace un análisis de el calculo de riesgo cardiovascular en pacientes portadores de VIH/SIDA en nuestra población que acude al Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual (CAPASITs) y Servicio de Atención Integral Hospitalaria (SAIH) y establecer si la enfermedad y la terapia antirretroviral con el riesgo cardiovascular en estos pacientes

Esto podrá contribuir al inicio de programas para el mejor medias utilizadas en otros escenarios, así como tener el conocimiento de cuáles son las mejores combinaciones de antirretrovirales para pacientes portadores de VIH en nuestro medio que no alteran

el riesgo cardiovascular de esta población. Así como conocer la necesidad del cribado para dislipidemias y el tratamiento o prevención de estos factores de riesgo.

Para lo cual el siguiente trabajo se inicia con una revisión de los conceptos relacionados al VIH/SIDA, su fisiopatología, clasificación, datos epidemiológicos y formas de transmisión, para finalmente hacer mención del tratamiento y la relación tanto de la enfermedad como de su manejo con el riesgo cardiovascular en pacientes que asisten al Centros de atención de VIH.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## MARCO TEÓRICO

### Antecedentes

Durante 1981 el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos identifica por primera ocasión la presencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. Carinii* previamente) en cinco homosexuales de Los Ángeles; así como casos de sarcoma de Kaposi en 26 homosexuales de Nueva York, todos estos previamente sanos. Se cataloga esto como los primeros casos reportados del Síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) (Sharp & Hahn, 2011).

Posteriormente, en 1983, se aísla el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) estableciéndose como el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), este se encuentra en la familia de los retrovirus humanos (retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus (Fauci & Lane, 2017). Se han identificados dos virus de la inmunodeficiencia humana, el VIH-1 y VIH-2. La causa más frecuente de enfermedad por VIH a nivel mundial está dada por el VIH-1, el cual cuenta con varios subtipos distribuidos por todo el mundo. El VIH-2 se identificó inicialmente en pacientes africanos durante 1984; inicialmente se mantuvo confinado a dicha región, sin embargo, actualmente se han descrito casos en todo el mundo (Ídem).

### Definición

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), está definida como una patología causada por un lentivirus de la familia retroviridae; esta es una infección con evolución crónica, la cual tiene como blanco principal el sistema inmune. (Ídem) El causante principal de esta infección n por VIH, como ya se ha mencionado, es el VIH-1 con una distribución geografía importante y muy marcada. De acuerdo al CDC definimos como Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, al paciente con infección por VIH en etapas avanzadas que cumple con criterio ya sea bioquímico (Recuento de linfocito T CD4) o clínico patológico (Portador de enfermedad oportunista definitoria de SIDA) (Center for Disease Control, s.f.).

## Clasificación

Actualmente se continúa utilizando el sistema de clasificación dado por los CDC de los Estados Unidos (EU) con base en Atlanta, el cual ubica a adolescentes y adultos portadores de VIH de acuerdo a su recuento de linfocitos CD4 y a las enfermedades asociadas a la infección por el mencionado virus. (12,13). Cabe mencionar que estos criterios propuestos por los CDC de EU, comprenden una clasificación la cual viene al mundo exclusivamente para mantener una vigilancia epidemiológica adecuada (Ídem).

La clasificación se divide en categorías clínicas A, B y C, en combinación con una categoría de acuerdo al recuento de linfocitos T CD4 que podrá ser 1, 2 o 3; lo que finalmente nos da subgrupos desde el A1 hasta el C3. Se considera que aquellas personas en los subgrupos A3, B3 y C3 cumplen criterio inmunológico y aquellas en C1, C2 y C3 cumplen criterio clínico para casos definitorios para vigilancia de SIDA. (Ídem)

La categoría inmunológica 1 se refiere al paciente con recuento de linfocitos T CD4 mayor a 500 cel/mm<sup>3</sup>, la categoría 2 a un recuento entre 499 a 200 cel/mm<sup>3</sup>, y la categoría 3 a aquellos pacientes con menos de 200 cel/mm<sup>3</sup>. Los subgrupos clínicos inician con el A, pacientes asintomáticos, con linfadenopatía o un síndrome retroviral agudo que no presenta enfermedades pertenecientes al grupo B o C; la categoría B se refiere a enfermedades relacionadas al VIH o a defectos en la inmunidad celular, pero que no se encuentran listadas en el grupo C; finalmente la categoría C incluye condiciones clínicas que se consideran definitorias de SIDA, una vez que el paciente se encuentra en categoría C, y por fines puramente de clasificación, se considera en categoría C de por vida (Ídem).

Algunos ejemplos de las entidades definitorias de SIDA que se encuentran en el grupo C son los siguientes:

- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
- Síndrome de desgaste por VIH
- Candidiasis en tráquea, bronquios o pulmones



- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Retinitis por citomegalovirus
- Encefalopatía relacionada a VIH
- Histoplasmosis pulmonar o diseminada
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primario en sistema nervioso central
- Neumonía por Pneumocystis jirovecci
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Toxoplasmosis cerebral

EL médico tratante de pacientes seropositivos a VIH, debe centrar la atención en la identificación del estadio de la enfermedad; esto quiere decir, diferenciar si el paciente se encuentra cursando con un síndrome retroviral agudo, enfermedad crónica asintomática o se encuentra en una etapa de SIDA ("HIV/AIDS | CDC", s.f.), esto se refiere a:

1. La infección aguda por VIH: La infección aguda es la fase inicial de infección por el VIH, puede presentarse como un síndrome retroviral agudo, manifestándose a las 2 a 4 semanas después de que una persona ha contraído la infección. Durante esta etapa, muchas pacientes presentan manifestaciones similares a los de la influenza (gripe), como fiebre, cefalea y erupción cutánea. Un cuadro que se puede confundir con mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein Barr.

En esta fase, el VIH se replica rápidamente propagándose por todo el organismo. El virus ataca y destruye a los linfocitos CD4, es transmisible durante cualquiera de las fases de la infección, sin embargo el riesgo es mayor durante la infección aguda por el alto grado de replicación y la carga viral tan marcada (Ídem).

2. La etapa asintomática: Sucede durante las primeras etapas de la infección por el VIH, posterior a la infección aguda, el estado clínico básico es mínimo o inexistente. Suele haber migración del virus hacia ganglio linfáticos por lo que pacientes pueden

cursar con una linfadenopatía generalizada persistente, la cual puede fluctuar y suele ser indolora (Ídem).

Debido a esto, los paciente en esta etapa requieren de un abordaje basado en la historia clínica previa, investigando la presencia de enfermedades crónicas como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), enfermedades hepáticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), afectación renal, enfermedades de transmisión sexual (ETS), tuberculosis (TB), alteraciones psiquiátricas y otras enfermedades endémicas; además del uso previo de medicamentos, para de esa forma poder iniciar un seguimiento y manejo adecuado. Todas estas son situaciones que pueden llegar a complicar o agravar el desarrollo de la enfermedad por VIH (Centers of Disease Control and Prevention et al., 2014).

Por otro lado la infección por VIH puede igualmente contribuirá a la progresión o presentación de muchas de estas patologías. Los antecedentes familiares, estilo de vida del paciente, así como la evaluación psicosocial y su nivel de entendimiento, orientación y aceptación acerca de la enfermedad que cursa sin igualmente polares fundamentales para asegurar un buen control.

En lo que respecta a la evaluación por exámenes de laboratorio durante esta etapa, existe una amplia variedad que contribuyen tanto para establecer el grado de afectación en diferentes órganos en etapas tempranas, como para descartar la presencia de infección por diferentes microorganismos; y de esta forma, mejorar el pronóstico y diagnóstico de los pacientes. Algunos de estos estudios de laboratorio con: citometría hemática completa, química sanguínea (establecer función hepática y renal, glucosa, deshidrogenasa láctica, amilasa), serología para sífilis, virus de la hepatitis, toxoplasmosis, citomegalovirus y herpes, derivado proteico purificado (PPD) para TB latente, carga viral y conteo de CD4, radiografía de tórax y Papanicolaou (Ídem).

3. Enfermedad avanzada (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida): Es la fase final de la infección por el VIH. EN esta etapa el virus ha mermado con uno de los efectores más importantes del sistema inmune, el linfocito T CD4, afectando la

inmunidad celular; por lo que el cuerpo no puede luchar contra ciertas infecciones oportunistas y algunos tipos de cáncer ("HIV/AIDS | CDC", s.f.).

Se establece el diagnóstico del SIDA, como se mencionó previamente, cuando un paciente portador del VIH presenta un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> o una o más de las infecciones oportunistas declaradas por la CDC como definitorias de la enfermedad. Normalmente los pacientes cursando con SIDA que no se encuentran bajo tratamiento antirretroviral tienen una supervivencia de aproximadamente 3 años (Centers of Disease Control and Prevention et al., 2014).

## **Fisiopatología**

El VIH se puede transmitir por tres mecanismos bien establecidos:

- Transmisión sexual. Exposición directa a secreciones y mucosas de personas infectadas como semen, secreciones vaginales, el epitelio de la uretra o el prepucio, e

inclusive colon y recto.

- Transmisión sanguínea. Exposición a sangre o sus derivados, ya sea por

transfusiones y trasplantes o por vía parenteral debido al uso de agujas contaminadas.

- Transmisión perinatal. Transmisión de una madre infectada a su producto, esto se ha llamado transmisión vertical. La infección del producto se puede dar durante el embarazo, durante el parto o durante la lactancia (Lu et al., 2015) (Shaw & Hunter, 2012).

Una vez que el virus ha logrado ingresar al organismo, la proteína gp 120 localizada en la envoltura viral se unirá a cual célula que exprese en su membrana el receptor para CD4 (serie linfocitaria), entre las que destacan linfocitos T CD4<sup>+</sup>, macrófagos, células dendríticas y monocitos; todas estas con moléculas CD4 en la superficie de sus membranas (Fauci & Lane, 2017).

Posteriormente la unión de la GP-120 con el receptor CD4, se realiza un cambio conformacional de este receptor permitiendo que los correceptores CCR5 y CXCR4

estabilicen a la GP-120, la acerquen al receptor CD4 y de esta forma se exponga por debajo de GP-120 a la GP-41. La proteína GP-41 se encargara de perforar la membrana de los linfocitos T permitiendo la entrada de la cápside viral. Una vez dentro de la celular las enzimas proteolíticas del mismo paciente degradaran la cápside viral del VIH, exponiendo su contenido y liberando el RNA viral (RNAv). Se realizara una copia del RNAv hacia una cadena de DNA por medio de la DNA polimerasa dependiente de RNA/DNA y de la transcriptasa reversa del VIH, después el RNA será degradado por la ribonucleasa H logrando de esta manera sintetizar la cadena complementaria de DNA para generar DNA de doble cadena (provirus); este provirus será integrado al genoma celular del huésped a través de la enzima viral integrasa (Ídem).

El provirus ya integrado podrá permanecer latente por tiempo indefinido o utilizar a la maquinaria celular del paciente para que realice su proceso normal de traducción y transcripción, y sin darse cuenta, realizar la producción de un polipéptido viral, el cual será transformado, por acción de la proteasa viral, en las diferentes enzimas necesarias para que el nuevo virus pueda repetir este ciclo de replicación. Eventualmente, las células infectadas se lisan y finalmente los nuevos viriones se liberan. Debido a la capacidad de mutación del virus, es posible obtener diversas variantes antigénicas (Ídem).

El VIH-1 tiene la capacidad de infectar diferentes grupos celulares en el organismo. Sus blancos principales son el linfocito T CD4+ y los macrófagos, mas sin embargo es capaz de dañar otros linfocitos, células de gliales del sistema nervioso central y neuronas, células del intestino como las enterocromafines y células dendríticas dentro de las que se incluyen las células de Langerhans, así como precursores hematopoyéticos.

La entrada a estas células siempre dependerá de la identificación del receptor específico CD4 además de los más recientemente descubiertos correceptores, CCR5 y CXCR4. El primero es un correceptor encontrado en macrófagos y el segundo se encuentra en linfocitos T. El contacto del VIH-1 con el receptor y correceptor ocasiona una serie de modificaciones en la estructura del virus, a nivel de las glicoproteínas de

superficie que llevara a cabo la fusión de la membrana del VIH con la del linfocito y de esta forma la internalización del virión ("AIDSinfo", s.f.).

Por otra parte, el mayor entendimiento en el proceso de fusión, el cual es independiente de pH y llevado a cabo por un polipéptido (trimérico) de la gp-41, ha permitido el desarrollo de inhibidores de fusión (que impiden la unión de las membranas), uno de los más recientes tratamientos en contra de esta enfermedad, a pesar de que en la actualidad se cursa con un importante problema con el desarrollo de resistencia por mutaciones en el VIH (Ídem).

Posterior al internamiento de la cápside viral se lleva a cabo la formación de DNA a partir de RNA<sub>v</sub> por medio de la transcriptasa reversa, esta enzima no solo realiza una copia del material genético viral para convertirlo en una cadena simple de DNA; sino que de igual manera producirá otra nueva cadena complementaria para tener un DNA de doble cadena, el cual podrá agregarse al material genético en el núcleo del huésped (integración) en donde se le conoce como provirus. Es por esto que la transcriptasa reversa se convirtió en uno de los blancos terapéuticos más usados en la actualidad, ya que esta enzima puede ser inhibida de forma competitiva por los análogos nucleósidos y de forma no competitiva por los no nucleósidos (Ídem).

Al realizar este ciclo de replicación la propia enzima produce un error de copia en cada uno de los genomas que genera, logrando una serie de mutaciones y con esto poblaciones virales cada vez más diferentes de la cepa inicial que predominaba, a la cual se le conoce como cepa silvestre. Cuando existen variedades diferentes en un paciente se les llamara cuasi especies, pudiendo llegar a haber cientos de miles de variedades virales coexistentes en un solo huésped; estas van a correlacionar con la patogenicidad y la susceptibilidad o resistencia a los fármacos antirretrovirales.

Anteriormente se consideraba que existía una relación entre la latencia clínica con una latencia virológica; no obstante se ha observado que la gran mayoría de los linfocitos infectados puede llegar a producir hasta un billón de nuevos viriones cada día, siendo llevado a cabo todo este proceso por el provirus. Es importante destacar que desde el inicio de la infección por el VIH, ya sea VIH-1 o VIH-2, existe un reservorio, un "pool" constante de linfocitos T CD4 las cuales permanecen infectadas

con las partículas virales en estado latente y que muy probablemente solo replican en forma esporádica, todo esto por razones que aún no se conocen en su totalidad (Chun et al., 1998).

Se teoriza que es este reservorio uno de los principales factores que llevan a un fracaso terapéutico con el uso de los antirretrovirales para lograr una cura, debido a que a pesar de encontrarse el paciente con una carga viral indetectable por un largo periodo de tiempo, si se le suspende el tratamiento o se realizan modificaciones, puede aparecer un rebote en la carga viral ocasionando aumento en la replicación el cual proviene de estas células T latentes (Ídem).

Las proteínas estructurales de gag y pol son fabricadas a partir de un mismo precursor, de igual manera que las dos glicoproteínas de la cubierta son creadas de otro precursor llamado gp-160. La asimilación del precursor gag-pol sucede como resultado de la acción de la proteasa viral y usualmente se lleva a cabo ya dentro de la partícula viral, probablemente cuando está ya ha sido exocitada. Esta proteasa viral es también blanco terapéutico de otro de otra de las principales familias de antirretrovirales, la familia de los inhibidores de proteasa cuya mecanismo de acción tendrá como efecto el producir partículas virales que no podrán ser infectantes para otros nuevos linfocitos T blanco, a pesar de poder pasar al sistema circulatorio (Wang, Lv & Chu, 2015).

La investigación de múltiples secuencias genéticas aisladas del virus de la inmunodeficiencia humana alrededor del mundo, ha facilitado la diferenciación y agrupación en tres conjuntos para el VIH-1 denominados M, N y O. Se le llama al grupo M de esa manera por ser el principal (Main en inglés) y consta de por lo menos ocho subtipos los cuales están denominados con las letras: A, B, C, D, F, G, H y J. En cuanto a los otros dos grupos, el N y el O, son filogenéticamente distintos del grupo M, por lo que son situados inclusive en un punto intermedio entre el grupo M y el VIH-2 (Fauci & Lane, 2017).

La gran variedad genómica que se presenta puede de igual manera verse manifestada en la expresión de varios antígenos, de tal forma que los ensayos inmunoenzimáticos actuales (ELISA) pueden no contar con la capacidad para

detectar infección por los grupos O y N; por lo que ya se han desarrollado nuevos métodos, algunos inclusive en uso como ELISA de cuarta generación con detección de antígeno P24, estos nuevos ensayo presentan mayor sensibilidad y especificidad (Ídem).

Igualmente es de gran fortuna para nuestra población que los grupos O y N se encuentra confinados principalmente a regiones de África Central y Oeste; y que hasta el momento solo se han diagnosticado en casos aislados con pacientes a los cuales se les ha podido relacionar de forma epidemiológica con dicha zona geográfica (Ídem).

Existe evidencia de que los diferentes tipos y subgrupos de VIH-1 lograron introducirse en el huésped humano por vías de transmisión muy específicas, desde los primates hacia los humanos. Con el tiempo cada una de estas variedades ha llevado un proceso evolutivo particular y distintivo desde el punto de vista filogenético.

A pesar de lo anterior, en tiempos recientes se ha venido hablando sobre la presencia de variantes que parecieran pertenecer filogenéticamente a dos diferentes subtipos del virus. A estas variaciones se les viene catalogando como recombinantes, esto se ha logrado observar en parte por la obtención de secuencias del genoma del VIH completo, lo que facilita el estudiar la existencia de diferentes secuencias (inclusive dos o tres diferentes subtipos) en un mismo genoma viral (Tongo, Dorfman & Martin, 2015).

En vías de que este proceso pueda ser llevado a cabo, se requiere que dos diferentes subtipos logren convivir no solo en un mismo sujeto infectado, sino que en un mismo linfocito T para que de esta manera ambos materiales genéticos pudieran ser recombinados, lo que es un fenómeno muy típicamente observado en todos los retrovirus, y así se adquieran las secuencias mixtas. Al final como desenlace de todas estas recombinaciones lo que se obtiene es una mayor variación viral que puede ocasionar mayor transmisibilidad o replicabilidad (Ídem).

Finalmente, vale la pena mencionar que existen cepas virales recombinaciones las cuales también se asocian con características particulares. Así por ejemplo, en

subtipos recombinantes A-D o A-C en África, se ha encontrado que cuando es la secuencia del subtipo C la que predomina en la región variable 3 (V3) de la cubierta, la transmisión del virus de la madre hacia el hijo es mucho más frecuente que cuando esto no ocurre (Ídem).

Al observar las secuencias de genomas enteros del VIH. La presencia de recombinaciones es mucho mayor a lo que se pensaba y en diferentes regiones, lo que dificulta aún más el poder crear una vacuna universal. Más aún, se ha puesto en evidencia como en África existen dos patrones de distribución de subtipos, predominando las recombinantes en África Central y del Oeste, cada uno de ellos relacionado con diferencias en la diseminación de la epidemia, reafirmando la importancia de estas variantes en el comportamiento de las epidemias en diferentes regiones geográficas. En contraparte a esta información se ha evidenciado que muchos de los nuevos candidatos a vacunas están basados solo en virus subtipo B predominantes en países industrializados (Bonsignori et al., 2017).

La infección por VIH es un proceso crónico el cual conlleva una producción permanente y alta de nuevos viriones, la cual de manera consecuente se ve acompañada de la destrucción de linfocitos CD4 por efecto citopático. Esta eliminación celular se verá compensada durante varios años, haciendo uso de las reservas corporales, hasta que finalmente no se logre más y culmine inevitablemente en una depleción de los mencionados linfocitos, los cuales tienen un papel muy importante como coordinadores de la respuesta inmune de tipo celular, esta es la razón por la que se produce una inmunodeficiencia adquirida. El proceso fisiológico principal en la progresión de la enfermedad es la replicación viral, mientras que el proceso que determina el desarrollo de inmunodeficiencia es la depleción en el recuento de los linfocitos T CD4 (Fauci & Lane, 2017).

Desgraciadamente no todos los mecanismos específicos por los cuales se produce este efecto son conocidos a detalle, aunque existen múltiples publicaciones al respecto. Una de las teorías dictamina que como consecuencia de la exocitosis llevada a cabo por cada nuevo virus, cada uno usando una porción de la membrana celular del linfocito T CD4, ocasionara por un simple efecto mecánico lesión en la



célula con alteración en la regulación osmótica y finalmente la destrucción del linfocito (Ídem).

Otra posibilidad está en el acumulo de moléculas nocivas para la homeostasis de la célula, moléculas como podría ser el DNA viral no integrado. In vivo, la fusión de células con el VIH gracias a la expresión en la pared linfocitaria del receptor CD4 y la presencia de la gp120 en conjunto con la gp41, las cuales permanecen en la pared celular después de la entrada del virus, formaran sincitios y acúmulos importantes de células fusionadas que se destruirán (Galloway et al., 2015).

Existen otros mecanismos propuestos como la apoptosis, la susceptibilidad a diversos mediadores como Fas y la eliminación celular por efecto citotóxico mediada por el sistema inmune. Será muy importante trabajar en la precisión de estos mecanismos puesto que el bloquearlos se convertiría en uno de los acercamientos más interesantes en la terapia antirretroviral (Ídem).

La respuesta inmune activada por el huésped es heterogénea, no obstante la respuesta mediada por los linfocitos CD8+ (linfocitos T citotóxicos) es considerada la más importante. Para que se lleve a cabo esta respuesta inmune de tipo citotóxica es necesaria la presencia y adecuada función de los linfocitos T CD4+, por lo que al encontrarse afectadas estas células se ve igualmente comprometida la capacidad del cuerpo para luchar contra organismos virales (Lu et al., 2015).

## **Epidemiología**

El VIH continua siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial, contando con más de 35 millones de muertes hasta ahora, en el año 2015, el VIH fue causante de 1,1 millones de fallecimientos a nivel mundial; con una prevalencia para finales del año 2017 de 36,9 millones de personas en todo el mundo, de los cuales 1,8 millones fueron casos nuevos; lo cual a pesar de haber disminuido comparado con años previos, continua siendo una cantidad mayor a la esperada (UNAIDS, 2017).

La región más afecta a nivel mundial sigue siendo el África subsahariana, con alrededor de 20 millones de personas viviendo actualmente con el VIH; lo que representa poco más del 50% de las personas afectadas. Si tomamos a

consideración todo el continente africano, podemos encontrar que tres cuartas partes de las personas viviendo con el virus se encuentra ahí (UNAIDS 2018 Estimates, s.f.).

La infección por el VIH se diagnostica mediante estudios del suero sanguíneo en los que se detecta la presencia o ausencia de anticuerpos contra el virus o antígenos específicos. En términos generales los resultados de estas pruebas, o por lo menos los cribados iniciales, se encuentran disponibles para el mismo día en que se realizan, esto es esencial para el tratamiento y la atención más precoz.

De acuerdo a datos de ONUSIDA 2018, para finales del año 2017 del total de pacientes viviendo con VIH se calcula que solo 27,5 millones conocen su estatus de portadores; de estos, solo 21,7 millones se encontraban bajo tratamiento antirretroviral, y únicamente 17,5 millones contaba con una carga viral suprimida.

Entre los años 2000 y 2015, se logró una reducción en las nuevas infecciones por el VIH de un 35% y las muertes relacionadas con el SIDA en un 28%, lo que se traduce en 8 millones de vidas. Este logro se ha dado como resultado de grandes esfuerzos realizados en los últimos años a través de diferentes programas internacionales contra el VIH llevados a cabo tanto por la ONU como por la OMS con el apoyo de la sociedad civil y múltiples instituciones privadas y no gubernamentales (Ídem).

ONUSIDA estimó que para el año 2016 México tuvo una incidencia de casos de VIH por 1000 habitantes de 0.10, manteniéndose una tendencia a la baja con lo encontrado en 2005 (0.12) y 2010 (0.11); lo que contrasta con lo que se logró registrar por parte de la Dirección General de Epidemiología, que en ese mismo año de acuerdo al número de casos que se lograron registrar en todo el país se llegó a una incidencia de 6 casos por cada 100 000 habitantes (UNAIDS, 2017).

En cuanto a las metas establecidas por la ONU que establece que por lo menos el 90% de los portadores debe conocer su estatus de seropositivo, más del 90% deben recibir tratamiento y más del 90% deben tener una carga viral suprimida, para el último reporte con estimaciones del 2016 en México solo se cuenta con información con respecto a pacientes seropositivos recibiendo tratamiento, un 60%; y, aquellos

bajo tratamiento que tengan una carga viral suprimida son únicamente el 50%. Lo que demuestra que aún queda mucho por hacer para el control de esta pandemia (Ídem).

En México de acuerdo al Registro Nacional de Casos de SIDA, el cual inicio en 1983 y se encuentra actualizado hasta el segundo trimestre del 2018, existe un total de 198 598 casos de SIDA correspondiendo el 82.1% a hombres y el 17.9% a mujeres; y un total de 78 067 casos registrados como seropositivos a VIH, 77.1% de hombres contra un 22.9% de mujeres. Cabe mencionar que de que se realiza este registro histórico se mantienen registrados como vivos 39.8% de los casos de SIDA (79 223) y el 97.4% de los registrados como seropositivos a VIH (76 053); encontrándose con un estado de “desconocido” el 7.5 y 2.4% respectivamente (Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología & Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA, 2018).

El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 20 y los 49 años de edad con el 83.4% de todos los casos registrados con SIDA en el país; siendo la vía de transmisión más común la sexual, con 2 502 casos en lo que va del año 2018, sin haberse presentado algún caso de transmisión sanguínea (casos postransfusionales o por exposición laboral) y con 35 casos para usuarios de drogas intravenosas, 20 perinatales y 87 bajo el rubro de no especificado (Ídem).

Para el estado de Tabasco, desde 1984 hasta la última actualización, el número de casos notificados que continúan registrados como seropositivos a VIH es de 2 984, 2 077 hombres y 907 mujeres, lo que representa el 3.8% con respecto al total de casos en el país; esto nos deja en noveno lugar en prevalencia a nivel nacional (Ídem).

Por otra parte la mortalidad por cada 100 000 habitantes a nivel nacional había presentado una tendencia a la alta desde que se tiene un registro adecuado en 1990, con 1.73, hasta el punto más alto en 2008, con 4.66; ya habiendo previamente presentado fluctuaciones en los valores, por ejemplo 4.56 en 1996 posteriormente 4.18 en el año 2000. Sin embargo en los últimos tres años registrados parece presentarse una tendencia a la baja: 3.93 en 2015, 3.79 en 2016 y 3.45 en 2017 (Ídem).

## Factores de riesgo

Se habla de que todo adulto debería realizarse por lo menos en una ocasión a los largo de su vida una prueba para VIH; sin embargo, la población con mayor riesgo de adquirir la infección por VIH son:

- Hombres y mujeres con vida sexual activa, quienes independientemente de su preferencia sexual, no utilicen algún método de barrera mecánica como protección (condón).
- Hombres y mujeres que padezcan cualquier enfermedad de transmisión sexual y realizan prácticas sexuales sin protección.

Parejas sexuales de:

- Portadores del VIH.
- Personas que, a su vez, tienen varios compañeros sexuales.
- Transfundidos con sangre o hemoderivados que no fueron sometidos a la prueba de detección del VIH

Usuarios de drogas inyectables que comparten agujas o jeringas contaminadas

- Personas expuestas a condiciones de riesgo, diversas de la actividad sexual: Transfundidos con sangre o hemoderivados, que no hayan sido sometidos a la prueba de detección del VIH.
- Hijos nacidos de madres ya portadoras del VIH.
- Personal de salud o cuidadores que atienden a pacientes portadores del VIH.
- Personas que tengan punción con agujas potencialmente contaminadas con sangre (acupuntura, perforaciones, tatuajes) (Branson et al., 2006).

## Impacto socioeconómico

La infección por VIH y el SIDA, como con muchas otras enfermedades, vas a más allá de lo individual y el efecto que tiene en el portador, trascendiendo y teniendo un

con la familia y la comunidad en la que habita el portador; sin embargo, no existen suficientes estudios en el ámbito médico, psicológico y sociológico que tenga como objeto primario a los familiares de los enfermos (Kalichman, DiMarco, Austin, Luke & DiFonzo, 2003).

Resulta sumamente primordial el conocer las diferentes reacciones y conductas familiares que se van dando frente a los pacientes con VIH y SIDA, sobre la base del apoyo o rechazo que pueda desarrollar toda la familia o alguno de sus miembros para con el paciente. El SIDA se encuentra revestido de una carga de diferentes mitos supersticiones por parte de la población como resultado de la falta de educación al respecto de esta enfermedad en todos los niveles de la población. Esto facilita que las familias y la sociedad en general se puedan convertir en el terreno perfecto para el desarrollo de diferentes crisis al momento de llevarse a cabo el diagnóstico de algún familiar (Ídem).

El impacto del diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se basa en los puntos siguientes:

- Cambios en los roles afectivos como dependencia o exclusión y rechazo de un miembro de la familia sobre otro.
- Modificación de la dinámica familiar al no ser aceptado socialmente el paciente portador de VIH.
- Trauma familiar dado al conocer la enfermedad de un ser amado.
- Marginación de la familia en diferentes aspectos como reuniones, o eventos sociales.
- Incremento de la orfandad (Danziger, 1994).

Una proporción importante de la carga económica en los pacientes con VIH/SIDA es el costo del tratamiento. El gasto promedio anual del tratamiento de pacientes con VIH en la era de antirretrovirales fue estimado en \$19, 912 dólares; con un estimado a lo largo de la vida en \$367,134 dólares (Gebo et al., 2010). En México el gasto total

en VIH durante el año 2013 se estimó en \$692 730 026 dólares; provenientes de aportaciones del servicio público interno (\$623 004 602 dólares), servicio privado interno (\$67 838 159 dólares), e internacional (\$1 887 265 dólares) (UNAIDS, 2017).

### **Manifestaciones clínicas**

Un número importante de personas que contraen la infección por el VIH no suele presentar sintomatología en la fase aguda de la infección, es decir, se mantienen asintomáticos. En aquellos que presentan clínica se le conoce como síndrome retroviral agudo, aparece entre dos y seis semanas posteriores a la infección y asemeja al de una mononucleosis infecciosa con fiebre, mialgias, linfadenopatía, sudoración nocturna, náuseas, vómitos y diarrea; tendrá una duración de pocos días a una semana (Cohen, Shaw, McMichael & Haynes, 2011).

Un conjunto de manifestaciones clínicas que se ve compartida por varias enfermedades, lo que hace que la mayoría de los pacientes seropositivos no reciban el diagnóstico oportuno en el momento del cuadro agudo de la infección.

Durante la fase aguda de la infección, las técnicas de cribado usuales darán negativo debido a que no detectan directamente el virus, sino los anticuerpos que serán producidos como respuesta del sistema inmune, lo que suele llevarse a cabo alrededor de la décimo segunda semana después de la exposición. Al contrario, las pruebas de carga viral, que contabilizan el número de copias del ARN del virus en la sangre, pueden dar como resultado en las etapas finales del síndrome retroviral agudo un recuento elevado de copias (Cohen, Gay, Busch & Hecht, 2010).

La fase crónica de la infección por VIH se suele llamar también de latencia clínica porque el portador es asintomático, es decir, no presenta síntomas que puedan asociarse con la infección; esto no quiere decir que el virus se encuentre inactivo, por el contrario, durante la fase crónica el VIH se multiplica incesantemente. Se calcula que diariamente se producen entre mil y diez mil millones de nuevas partículas virales y son destruidos alrededor de cien millones de linfocitos T CD4 (Dahabieh, Battivelli & Verdin, 2015).

Los pacientes son asintomáticos gracias a que el sistema inmune tiene una gran capacidad para regenerar las células destruidas por el virus, pero pueden presentar adenopatías y la disminución del conteo de plaquetas en la sangre. La reacción ante la presencia del virus termina por desgastar al sistema inmunológico; en ausencia de tratamiento, la mayoría de los portadores del virus desarrollan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en un plazo de 5 a 10 años (Fauci & Lane, 2017).

El SIDA constituye una etapa crítica durante la infección por VIH, durante esta fase de la infección el portador del VIH posee un sistema inmunológico demasiado deprimido el cual ha perdido casi toda capacidad para reponer los linfocitos T CD4+ que ha ido perdiendo durante la replicación del VIH; de esta forma, el portador del virus es susceptible a una gran cantidad de infecciones oportunistas las cuales podrían conducir a su fallecimiento. La neumonía por *P. jirovecii*, el sarcoma de Kaposi, la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, la candidiasis bronquial y la retinitis por citomegalovirus son algunas de las infecciones más recurrentes que afectan a los pacientes seropositivos con un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Ídem).

La mayoría de los portadores de VIH que llegan a desarrollar SIDA y no reciben tratamiento antirretroviral tienen alta mortalidad a corto plazo; sin embargo, incluso en las etapas más críticas de la enfermedad la terapia antirretroviral puede llegar a controlar la enfermedad. Estos medicamentos pueden darle al paciente una mejor calidad de vida y aumentan de manera importante la sobrevivencia, no obstante, a pesar de todos los avances y buenos resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos sobre diferentes dianas terapéuticas, la infección por el VIH persiste como uno de los más graves problemas en salud pública a nivel mundial y es considerado un tema prioritario en los programas de salud de la Organización Mundial de la Salud (Montaner et al., 2014).

Para disminuir la morbimortalidad derivada de la infección por el VIH, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la incidencia de los casos es de esencial importancia homogenizar los criterios y procedimientos para la vigilancia epidemiológica de este padecimiento. En este contexto la vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA es un elemento fundamental en la lucha contra la enfermedad.

## Diagnóstico

De acuerdo a las guías de práctica clínica vigentes en nuestro país, todas las personas pertenecientes a grupos vulnerables, o aquellos con signos y síntomas de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, se debe realizar siempre una prueba de escrutinio con ELISA y confirmar en caso de ser positiva con Western-Blot. La sensibilidad y especificidad de una prueba de ELISA se aproxima a 99.5% y 96.3% respectivamente, siendo la prueba de cuarta generación la más indicada (Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida, 2018).

Las pruebas de laboratorio confirmatorias utilizadas de manera más frecuente son el Western Blot (WB) y el inmunoblot recombinante o inmunoensayo en línea (LIA) que tienen por lo menos, dependiendo de la generación, el mismo nivel de sensibilidad que el ELISA y una especificidad superior. Ambas técnicas pueden incorporar antígenos de envoltura de VIH-2 lo que permite diagnosticar este tipo vírico (Ídem).

El Western Blot es una metodología en la que las diferentes proteínas víricas se logran separar de acuerdo a su peso molecular a través de electroforesis en gel de poliacrilamida y se transfieren a una membrana de nitrocelulosa a la cual se le añade e incuba el suero del paciente, ya habiendo realizado esto se da la visualización mediante la marcación de proteínas con el uso de anticuerpos primarios, si el suero posee anticuerpos frente a una proteína se produce una banda coloreada que define la reactividad (Ídem).

Detecta así anticuerpos frente a las glicoproteínas de envoltura gp160, gp120 y gp41, las codificadas por el gen gag p55, p24 y p17 y las proteínas enzimáticas p66, p51 y p31; existen casas comerciales que incluyen al menos una proteína del gen env de VIH-2 lo que permite identificar las infecciones producidas por dicho tipo vírico (Papadopoulos-Eleopoulos, Turner & Papadimitriou, 1993).

Se puede entonces concluir que en el protocolo diagnóstico de la infección por el VIH, para considerar un resultado como positivo, se recomienda el uso de dos a tres técnicas con distinto principio o base antigénica; siendo obligado que para la confirmación una de ellas sea el inmunoblot o Western Blot. Las técnicas serológicas



de cuarta generación acortan el periodo ventana a 13-15 días, debido a que incluyen la detección de antígeno-p24.

La detección del genoma-VIH (ADN proviral/ARN) complementara el diagnóstico serológico en situaciones complejas; y, la viremia plasmática (carga viral) tiene utilidad en el seguimiento de los pacientes seropositivos, para comprobar la adecuada respuesta y control de la enfermedad o el fallo virológico al régimen antirretroviral en uso, pero no debe usarse como prueba de escrutinio. Las pruebas de resistencia se deben utilizar para establecer la necesidad de modificaciones en el tratamiento, y detectar la presencia de cepas resistentes en los nuevos diagnósticos (Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida, 2018).

## **Tratamiento**

El objetivo principal del tratamiento es mejorar la calidad de vida de los individuos afectados por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana; para esto se requiere de un equipo multidisciplinarios, que incluye médicos, psicólogos, especialistas en nutrición. Tener éxito en el tratamiento de esta compleja enfermedad es reflejo no solo del apego que tienen los pacientes al mismo, sino también de su capacidad de reintegrarse a una vida laboral y social adecuada (Department of Health and Human Services, 2018).

## **Tratamiento no farmacológico**

Nutrición: La desnutrición severa y la pérdida de peso han sido problemas comunes desde el inicio de la epidemia de VIH/SIDA. En un estudio de cohorte realizado en Boston, denominado NHFL (Nutrition for Healthy Living), se incluyeron a 466 pacientes, de los cuales el 18% tenían una pérdida de peso >10% desde su primera visita, el 21% una pérdida de peso >15% sostenida durante 6 meses y un 8% un IMC <20%. Otro problema nutricional que enfrentan los pacientes con VIH es el sobrepeso, la obesidad y la lipodistrofia, debido a los efectos de los medicamentos retrovirales. Con respecto a esto, el estudio NFHL mostró que el 27% de las mujeres con VIH presentaban sobrepeso y 31% obesidad, mientras que el 33% de los

hombres tenían sobrepeso y 21% obesidad (Hendricks, Mwamburi, Newby & Wanke, 2008).

Existen números consensos que emiten recomendaciones nutricionales a la población infectada por el VIH; en general, estas guías para el manejo nutricional nos dicen que la ingesta calórica diaria para pacientes con VIH/SIDA requiere un 10 a 15% más energía por día para mantener el metabolismo basal (aproximadamente 400 Kcal adicionales para hombres y 300 Kcal adicionales para mujeres; así como alrededor de 50 a 100% más proteínas para un total 85 gramos/día en hombres y 72 gramos/día en mujeres. Finalmente, las calorías totales se ajustan en función de otras variables como estilo de vida, actividad física, presencia de fiebre, etc. y, en caso de anabolismo, se pueden añadir otras 5-10 cal/kg (Food and Nutrition Technical Assistance Project, Academy for Educational Development & World Health Organization, 2001).

Atención psicológica a los pacientes afectados: Cuando se le acaba de comunicar a una persona que está infectada por el VIH, esta suele pasar por un cambio importante en sus percepciones, proyectos, relaciones, vivencias y expectativas, que requiere un gran esfuerzo de adaptación psicológica. Pueden aparecer sentimientos de culpabilidad o de arrepentimiento, sufrimiento personal o por la familia temor o tristeza y miedo a perder autonomía personal; sin embargo, los sentimientos depresivos, o de culpabilidad, pueden persistir en todo el curso de la enfermedad, condicionando conductas sociopatológicas, entre ellas, aislamiento, conductas de regresión,

### **Terapia farmacológica.**

El tratamiento antirretroviral ha transformado a la infección por el VIH y al SIDA, de una enfermedad que se consideraba como mortal a una enfermedad crónica que les permite a las personas en tratamiento incorporarse a una vida productiva. Desde 1996, con la introducción de la terapia antirretroviral en nuestro país, el pronóstico se ha modificado de tal forma que, antes de la era de antirretrovirales, la sobrevivencia de un paciente diagnosticado con VIH era menor a dos años.

El tratamiento antirretroviral (TAR) está recomendado para todas las personas que viven con VIH, independientemente de la cuenta de células CD4 y de la presencia o no de síntomas, con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión del VIH (Department of Health and Human Services, 2018).

La descripción de la terapia antirretroviral, no es el objetivo de esta tesis, más bien se centra en dar importancia del inicio de la terapia antirretroviral de forma oportuna, es decir para todas las personas que viven con VIH, independientemente de la cuenta de células CD4 y de la presencia o no de síntomas, con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión del VIH.

Corresponde al médico especialista en VIH, la decisión de la combinación de terapia antirretroviral de acuerdo las guías de práctica clínica y a la normativa vigente, tomando en cuenta, las comorbilidades del paciente, la tolerancia a los medicamentos, las posibles reacciones adversas, y la disponibilidad de antirretrovirales (Ídem). A continuación, describo las principales familias de antirretrovirales:

### **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)**

Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo competitivo con los nucleósidos/nucleótidos fisiológicos, de los que difieren únicamente en pequeños cambios en la molécula de ribosa; se incorporan a la cadena de DNA viral, interrumpiendo la elongación de la misma y, como consecuencia, la replicación viral. Se dividen en análogos de bases púricas: adenosina (didanosina) y guanosina (abacavir) y análogos de bases pirimidínicas: timidina (zidovudina y estavudina) y citidina (emtricitabina, lamivudina) (Breckenridge, 2009).

Algunos ITIAN se glucuronidan, por lo que otros fármacos que afecten la glucuronidación pueden modificar sus concentraciones. Sin embargo, las interacciones de los análogos de nucleósidos se deben fundamentalmente a la

potenciación de su toxicidad, por ejemplo: anemia con la asociación de AZT a ribavirina, cotrimoxazol, o ganciclovir, entre otros (Department of Health and Human Services, 2018).

No se recomienda la asociación de ribavirina y didanosina por aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial (pancreatitis, acidosis láctica); en lo posible se evitará también el uso simultáneo de ribavirina con ZDV o d4T por toxicidad hematológica o mitocondrial. Lamivudina, emtricitabina, estavudina y tenofovir se eliminan principalmente por vía renal (Ídem).

Se ha descrito aumento del riesgo de toxicidad renal al asociar tenofovir a algunos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, de la misma forma la combinación de tenofovir con otros fármacos nefrotóxicos debe evitarse en lo posible. La resistencia de clase más característica del VIH a los ITIAN se debe a la aparición de combinaciones variables de las mutaciones denominadas TAM o NAM (thymidine or nucleoside associated mutations) (Ídem).

Son 6 mutaciones en la región del gen pol del VIH que codifica la transcriptasa inversa: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E, el grado de resistencia a los diferentes ITIAN depende del número y de las mutaciones presentes; además existen unas mutaciones en aquel mismo gen que confieren resistencia concreta a uno o varios ITIAN. Así, la mutación M184 V/I, por ejemplo, confiere resistencia completa a lamivudina y emtricitabina, la L74 V es característica de didanosina y la K65R disminuye la sensibilidad a los ITIAN no timidínicos (Johnson et al., 2011).

Con muy poca frecuencia pueden seleccionarse complejos de multiresistencia a los ITIAN. El complejo de la 151 (A62 V, V75I, F77L, F116Y, Q151 M) afecta a todos los nucleósidos a excepción del tenofovir. El complejo de inserción 69 (M41L A62 V, 69 inser, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) afecta a todos los ITIAN (Ídem).

Los efectos adversos más característicos de los ITIAN aparecen a largo plazo y se relacionan con su toxicidad mitocondrial; aunque por su mecanismo de acción todos los análogos pueden producir toxicidad mitocondrial, se produce con más frecuencia con los análogos de timidina. Dependiendo del fármaco y del tejido implicado, las

manifestaciones clínicas pueden ser muy variables: miopatía (zidovudina), neuropatía (estavudina, didanosina, zalcitabina), esteatosis hepática y acidosis láctica (didanosina, estavudina, zidovudina), pancreatitis (didanosina, estavudina) y lipoatrofia periférica (posiblemente todos los análogos pero predominantemente con estavudina y también zidovudina) (Department of Health and Human Services, 2018).

Se han comercializado un total de 8 ITIAN, uno de los cuales (zalcitabina, ddC) se retiró del mercado por su toxicidad y compleja posología. Actualmente están disponibles 7, que por orden alfabético son: abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir y zidovudina (Department of Health and Human Services, 2018).

### **Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)**

Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo no competitivo, constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista molecular y se unen directamente y de manera reversible al centro catalítico de la transcriptasa inversa o en un lugar cercano al mismo, provocando un cambio conformacional en la enzima e inhibiendo su actividad DNA polimerasa, tanto la dependiente del DNA como del RNA (Breckenridge, 2009).

Son metabolizados fundamentalmente a nivel hepático, con intervención de diferentes isoenzimas del citocromo P450, especialmente de CYP3A4, y también por glucuronoconjugación; además, son potentes inductores de CYP3A4 y de otras enzimas, pudiendo producirse interacciones metabólicas muy relevantes. En algunos casos pueden comportarse además como inhibidores de algunas isoenzimas, dando lugar a interacciones complejas y difícilmente predecibles (Ídem).

El efecto inductor de los no nucleósidos sobre el CYP3A4 puede dar lugar a reducción de la eficacia de muchos fármacos, como anticonceptivos orales, estatinas o antimicrobianos como claritromicina, itraconazol o ketoconazol. En el caso de efavirenz, la competición por el CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y

posible aparición de efectos adversos graves y/o potencialmente mortales con algunos fármacos como cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides ergóticos, por lo que no deben emplearse en combinación (Department of Health and Human Services, 2018).

Efavirenz y etravirina también pueden comportarse como inhibidores de las isoenzimas 2C9/19 y es por ello que podrían aumentar el efecto de los fármacos que se eliminan por estas vías como el voriconazol. En otras ocasiones son los fármacos asociados los que modifican los niveles del antirretroviral, como es el caso de carbamacepina, que podrían reducir la eficacia de estos ARV (Ídem).

Los ITINN de primera generación son fármacos de baja barrera genética, de manera que en los fallos virológicos muy a menudo aparecen mutaciones de resistencia y una sola mutación confiere resistencia de alto grado. Las reacciones de hipersensibilidad, especialmente en forma de exantema cutáneo, son los efectos adversos más frecuentemente asociados al tratamiento con ITINN, especialmente a nevirapina y etravirina; la hepatotoxicidad también aparece con cierta frecuencia, particularmente con nevirapina. Las alteraciones del SNC son características de efavirenz (Ídem).

### **Inhibidores de la proteasa (IP)**

Los IP bloquean la proteasa del VIH, impidiendo la maduración de las proteínas virales e inhibiendo de forma potente la replicación viral; la proteasa es una enzima que actúa fragmentando las proteínas precursoras de gag y gag-pol para formar los componentes polipeptídicos virales funcionales. La inhibición de la proteasa no impide que se sinteticen los grandes polipéptidos virales codificados por gag y gag-pol, pero al no fragmentarse no son funcionales y no se producen virus con capacidad infectiva (Breckenridge, 2009).

Los IP tienen una estructura química parecida a los péptidos virales sustrato de la proteasa, con una elevada afinidad para el dominio activo de la misma, inhibiendo su actividad catalítica; Actúan de forma directa sin necesitar ninguna transformación en la célula. Los primeros IP tenían grandes inconvenientes (efectos secundarios,

concentraciones plasmáticas en el límite inferior del rango terapéutico, posología compleja) que limitaban enormemente su eficacia terapéutica (Flexner, 1998).

Con el advenimiento del ritonavir a dosis bajas como potenciador de los otros IP cambió radicalmente la eficiencia de los fármacos de esta familia, tiene su efecto al inhibir al sistema enzimático del citocromo P450 aumentando sus concentraciones plasmáticas. Por este motivo se producen interacciones farmacocinéticas muy relevantes con importantes aumentos de las concentraciones de fármacos tales como los inmunodepresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), las estatinas o los antagonistas del calcio, entre otros (Von Moltke et al., 1998).

Por otro lado, ritonavir también tiene un efecto inductor de varias isoenzimas del citocromo P450 como el CYP1A2 o 2C9/19, así como de la glucuronidación; por este motivo, puede reducir la eficacia de algunos fármacos que se eliminan por estas vías como el voriconazol. En pacientes coinfectados por VIH y tuberculosis, no debe emplearse rifampicina si están recibiendo IP por riesgo de reducción de la eficacia del tratamiento antirretroviral (ídem).

Algunos IP pueden dar una reacción de tipo Antabus® cuando se asocian a disulfiram, metronidazol o sulfonilureas, por su contenido en etanol: RTV en solución oral (43% v/v) y en cápsulas (12% p/p), TPV en cápsulas de (7% p/p) y LPV/r en solución oral de (42% p/p). A diferencia de la solución oral, ni las cápsulas ni los comprimidos de Kaletra® (LPV/r) contienen etanol (Mangum & Graham, 2001).

Una característica importante de los IP potenciados es su elevada barrera genética para el desarrollo de resistencias, debiendo acumularse múltiples mutaciones para que el virus sea resistente; esta elevada barrera genética conduce a dos hechos destacables: 1) en los pacientes que presentan fallo virológico tras un tratamiento inicial con IP en ausencia de mutaciones basales (naive) el virus no suele seleccionar ninguna mutación en la proteasa, y 2) en determinadas situaciones resulta eficaz la monoterapia con un IP potenciado, hecho impensable con otras familias de ARV (Wang, Lv & Chu, 2015b) (Department of Health and Human Services, 2018).

Cuando ya existen mutaciones de resistencia en la proteasa la barrera genética se reduce y en los fallos virológicos pueden aparecer nuevas mutaciones; en esta situación se ha observado que los IP de última generación, especialmente DRV, ofrecen una barrera genética más elevada que los otros IP34 (Wang, Lv & Chu, 2015b).

Algunos efectos adversos de los IP se han considerado de clase, especialmente las alteraciones digestivas (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal) y metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus); a pesar de ello, existen diferencias notables entre los diferentes IP. Los IP que con mayor frecuencia se asocian con diarrea y otras alteraciones digestivas de intensidad moderada a grave son nelfinavir, lopinavir/ritonavir (LPV/r), fosamprenavir/r (FPV/r) y tipranavir/r (TPV/r), mientras que con saquinavir/r (SQV/r), atazanavir/r (ATV/r) o darunavir/r (DRV/r) la incidencia es considerablemente inferior (Department of Health and Human Services, 2018).

Asimismo, los IP con un mejor perfil metabólico son ATV/r y DRV/r. También se considera un efecto secundario de clase de los IP un aumento del riesgo de hemorragias que se ha observado en los pacientes con hemofilia. La familia de los IP es la que más ARV nuevos ha aportado a lo largo de la última década, mejorando notablemente la tolerabilidad y la posología (Ídem).

Actualmente están comercializados 9 IP, que por orden alfabético son: ATV, DRV, FPV, indinavir, LPV, nelfinavir, ritonavir (RTV), SQV y TPV. IDV y NFV ya prácticamente no se utilizan en ningún escenario clínico y no se comentaran. Actualmente RTV tampoco se utiliza como fármaco ARV, pero se utiliza a pequeñas dosis infraterapéuticas como potenciador de prácticamente todos los IP (Ídem).

### **Inhibidores de la fusión.**

Inhibe la fusión de la cubierta viral del VIH con la membrana celular, impidiendo la penetración del contenido viral en los linfocitos. El fármaco más representativo de este grupo es enfuvirtida (ENF), su actividad frente al VIH es independiente de correceptor utilizado (CCR5 y/o X4) y su perfil de resistencias es completamente



diferente al de los otros ARV; su disponibilidad fue muy importante para los pacientes con virus multirresistentes, especialmente cuando apareció TPV/r, que permitió elaborar un régimen con al menos dos fármacos plenamente activos (Breckenridge, 2009).

La barrera genética de ENF es baja y si no se acompaña de otros fármacos activos rápidamente aparecen mutaciones de resistencia, perdiendo su eficacia. ENF se comercializa como Fuzeon® en jeringas de 90 mg y debe administrarse por vía subcutánea, no está aprobado en niños menores de 6 años (Department of Health and Human Services, 2018).

La biodisponibilidad tras su administración subcutánea es del 80%. Se elimina mediante catabolismo de sus aminoácidos constituyentes y no es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros ARV, por lo que no es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes (Department of Health and Human Services, 2018).

### **Antagonistas de los correceptores CCR5**

Disponemos de un inhibidor de los correceptores CCR5: maraviroc; está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH- 1 con tropismo CCR5 detectable mediante test tropismo validado y en combinación con otros fármacos ARV. Actúa bloqueando la entrada del VIH a las células humanas y no es eficaz frente a virus con tropismo dual, mixto o X445 (Kanmogne & Woollard, 2015).

En pediatría no se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 16 años. MVC es sustrato de CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor del mismo, los inhibidores e inductores de CYP3A4 alteran profundamente los parámetros farmacocinéticos de MVC, recomendándose cambios en su dosis, sin que este modifique significativamente las concentraciones de otros fármacos. En general se ajustarán las dosis cuando se administra con inhibidores del CYP3A4 como por ejemplo IP/r (con excepción de TPV/r y FPV/r), cuando se administra con fármacos inductores como EFV o rifampicina (Giaquinto et al., 2018).

MVC requiere ajuste de dosis en falla renal en caso de asociarse a inhibidores potentes del CYP3A4 y se han descrito aumentos de sus concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática, aunque se desconoce la posible importancia clínica que ello pueda suponer. El perfil de resistencias de MVC es completamente diferente al de los otros ARV, hasta el momento se han descrito dos mecanismos principales de resistencia (Kanmogne & Woollard, 2015).

El primero y más frecuente es la emergencia de virus con tropismo X4 preexistentes como población minoritaria al inicio del tratamiento. El segundo mecanismo resulta de la selección de mutaciones en diferentes regiones de la envoltura (gp 120) que impiden la interacción entre el virus y el receptor CCR5. Es un fármaco habitualmente muy bien tolerado, con un excelente perfil metabólico y de tolerabilidad digestiva y sin efectos adversos particulares (Ídem).

### **Inhibidores de la integrasa**

Actúan bloqueando la actividad de la enzima integrasa, evitando la integración del virus en el DNA celular (Breckenridge, 2009). Raltegravir, y recientemente dolutegravir por ejemplo está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1, VIH-2, tropismo R5, X4 y dual, en combinación con otros fármacos ARV; No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 16 años y puede tomarse con o sin comidas (Department of Health and Human Services, 2018).

RAL no es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P450, se metaboliza por glucuronidación (UGT1A1), sin inhibir ni inducir esta enzima; Los inhibidores e inductores de UGT1A1 modifican los parámetros farmacocinéticos de RAL, pero en la mayoría de los casos no se recomiendan cambios en su dosificación por el amplio margen terapéutico de este fármaco. Solo debería valorarse aumento de dosis de RAL en caso de asociación con rifampicina, sin requerir ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada (Ídem).

Tiene un perfil de resistencias completamente diferente al de los otros ARV. La resistencia aparece por mutaciones en el gen de la integrasa en posiciones próximas al centro catalítico, por tres vías: Q148HKR, N155HS o Y143R. Para que se produzca

una disminución significativa de la sensibilidad al fármaco debe asociarse alguna otra mutación complementaria a cualquiera de las anteriores. RAL es un fármaco habitualmente muy bien tolerado, con un excelente perfil metabólico y de tolerabilidad digestiva (Castillo, Corio, Garritano, Amaya & Gutierrez, 2018).

### **Complicaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.**

El VIH es un virus predador y altamente evolucionado que elude los intentos de nuestro sistema inmune para defendernos, la evolución desde la adquisición del virus hasta el desarrollo de SIDA es muy variable para cada individuo e independiente de la vía de transmisión. La gran variabilidad en el curso de la infección por VIH-1 resulta de una compleja relación entre factores del huésped y del virus que desemboca en diferentes formas y tiempos de progresión desde el momento de la infección al desarrollo de SIDA (Fauci & Lane, 2017).

El entendimiento de las causas de estas diferencias en progresión será de gran ayuda para establecer un manejo preventivo y terapéutico óptimo y para ello es necesario comprender diferentes aspectos del binomio implicado, es decir, tanto del huésped como del virus. La magnitud en que cada uno de estos dos protagonistas influye en el desarrollo de enfermedad y en la velocidad en que esta ocurre es muy difícil de precisar y en la literatura existen como consecuencia aquellos que consideran que es prácticamente un evento regulado por el huésped y otros que lo atribuyen directamente al virus (Langford, Ananworanich & Cooper, 2007).

Existen diferentes tipos de progresión determinados por el tiempo que ocurre desde la infección hasta el desarrollo de SIDA, denominado también periodo de latencia clínica. Los progresores típicos constituyen a 80-85% de las personas infectadas por VIH y desarrollan SIDA en una mediana de tiempo de siete a 10 años mientras que los progresores rápidos (10-15%) lo hacen en tres años o menos y los lentos progresores (5-10%) en más de 10 años (Ídem).

En este grupo se incluyen también una serie de individuos denominados No progresores a largo plazo (NPLP), que son alrededor de 2% y que abarca individuos que no han desarrollado SIDA por más de 13 años y en algunos casos han permanecido asintomáticos hasta 23 años. La definición de estos dos grupos aún no es clara y se usa no sólo el tiempo mencionado, sino éste combinado con las cuentas de células CD4+ que generalmente se mantienen constantes ( $=$  o  $>$  600/mm<sup>3</sup>) aunque en niveles por debajo de los normales y los niveles de carga viral, que generalmente son bajos ( $<$  10,000 copias/mL) (Ídem).

Las complicaciones médicas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, se pueden resumir en:

- Infecciones oportunistas: Se define como una infección oportunista (IO), aquella causada por un patógeno, que habitualmente no causa enfermedad en individuos inmunocompetentes, sino a individuos con sistema inmunológico comprometido. En la infección por virus de inmunodeficiencia humana, las IO representan dos terceras partes de los fallecimientos en pacientes no tratados con ARV, o con inicio en etapas tempranas (Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health & HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2018).
- Autoinmunidad: Los fenómenos de autoinmunidad en la infección por VIH y en el SIDA, son comunes; las patologías las enfermedades autoinmunes pueden ser la primera manifestación de una inmunodeficiencia, por lo que deben más frecuentemente asociadas son las citopenias autoinmunes y las enfermedades reumatológicas (Calabrese, Kirchner & Shrestha, 2005).
- La presencia de inflamación crónica en pacientes VIH contribuye a la patogénesis de muchas otras condiciones médicas ubicadas en la cronicidad, incluyendo la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, diabetes, enfermedad renal crónica y cáncer. Varios estudios sugieren que estas enfermedades ocurren con mayor frecuencia o presentan síntomas a edades más tempranas por la combinación de factores que incluyen la propia inflamación, el tratamiento antirretroviral, los cambios fenotípicos inmunológicos (Barbaro, Fisher & Lipshultz, 2001).

## **Riesgo cardiovascular y el virus de la inmunodeficiencia humana**

A medida que la epidemia del VIH ha evolucionado con el tiempo, el enfoque de la atención clínica ha cambiado de una manera que rara vez ocurre para una enfermedad específica. En las primeras etapas de la epidemia, predominaron las infecciones y enfermedades oportunistas relacionadas con un estado inmunocomprometido, y se desarrolló un amplio cuerpo de investigación y práctica clínica en torno a estas complicaciones. Los pacientes con VIH que reciben terapia antirretroviral supresiva en la era del tratamiento actual enfrentan un nuevo conjunto de complicaciones. Estas enfermedades crónicas no infecciosas, incluidas las enfermedades cardiovasculares (ECV), merecen estrategias de manejo que difieren significativamente de aquellas para complicaciones infecciosas. Además, el manejo óptimo de la enfermedad cardiovascular y otras complicaciones no infecciosas para un paciente infectado con VIH puede diferir del de un individuo sin infección por VIH.

El enfoque cambiante de la atención para pacientes infectados por el VIH tratados de forma estable requiere una nueva investigación en epidemiología, fisiopatología, prevención y tratamiento de complicaciones de enfermedades crónicas, y la traducción de dicha investigación en el desarrollo de directrices y políticas.

Nuestro conocimiento del mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la infección por VIH se ha movido a un ritmo rápido en los últimos años, con una amplia investigación en epidemiología y una comprensión cada vez mayor del mecanismo. Se sabe mucho menos sobre el manejo clínico de las enfermedades cardiovasculares para las poblaciones con VIH. Las pautas desarrolladas para la población general pueden no traducirse en un manejo óptimo en el contexto del VIH. El próximo paso crítico en el campo del VIH y las enfermedades cardiovasculares será traducir nuestra comprensión de la epidemiología y el mecanismo al desarrollo de estrategias de gestión clínica específicas del VIH.

Los pacientes infectados por el VIH enfrentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Datos recientes han reforzado estos hallazgos. En un estudio de más

de 27,000 pacientes predominantemente masculinos infectados con VIH de la Cohorte Virtual del Estudio de Cohorte de Veteranos, las tasas de IAM adjudicados fueron más altas para los pacientes infectados con VIH en cada grupo de edad en comparación con los pacientes controles. En el control de modelos multivariados para covariables sociodemográficas y cardiovasculares potencialmente confusas, la razón de riesgo de IAM asociada con el estado del VIH fue de 1,48, y una asociación significativa entre el VIH y el IAM en un análisis restringido a pacientes con supresión virológica (Freiberg. Et al. 2013).

Además, cuando se limita a pacientes infectados por el VIH en terapia antirretroviral, el riesgo relativo de ECV se mantuvo 2 veces mayor en comparación con los pacientes no infectados por el VIH y 1,5 veces en comparación con los pacientes infectados por el VIH sin tratamiento previo. Los grupos de control inadecuados no infectados por el VIH en los estudios originales, la confusión no medida y los riesgos competitivos representan limitaciones de este análisis (Althoff, 2013).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para el año 2017 se encontraban 36.9 millones de personas que viviendo con el VIH, de los cuales 21.7 millones se encuentran bajo tratamiento antirretrovírico lo cual es una cifra record de acuerdo a información dada por la Organización de las Naciones Unidas. Se habla de una incidencia total en ese mismo año de 1.8 millones de casos nuevos a nivel mundial, 5000 nuevas infecciones cada día (UNAIDS, 2017).

Gracias en parte al advenimiento de nuevos fármacos y blancos terapéuticos, y a la mayor disponibilidad de estos para la población mundial, se ha observado una disminución en el número de muertes por año (Ídem).

América Latina lleva varios años con una cobertura de tratamiento alta y mortalidad baja, logrando acercarse a las metas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con un 90% de pruebas, tratamiento y metas terapéuticas. Para el caso particular de México se habla de una incidencia de 0.12 casos por cada 1000 habitantes para el 2017 (previamente se encontraba en 0.11 por cada 1000 habitantes). En total se encontraron 230 000 personas portadoras del VIH, en su amplia mayoría hombres mayores de 15 años; además de 4000 fallecimientos relacionados al SIDA (Ídem).

Desde el 2010 en nuestro país ha habido un aumento del 12% en el número de casos nuevos de infección por el VIH; sin embargo, las muertes relacionadas a SIDA han caído un 3%. Finalmente, esto nos da un índice de incidencia: prevalencia de 0.06 (Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA, s.f.).

En el año 2017, el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CENSIDA), publicó los resultados del registro nacional de casos de SIDA, en dicha publicación se detallan los estados de la república mexicana que cuentan con la mayor tasa de casos nuevos diagnosticados tanto del VIH como de SIDA (tasa por 100,000 habitantes) (Ídem).

El estado de Tabasco se encuentra ubicado en el cuarto lugar para incidencia, con una tasa de 7.6 por cada 100,000 habitantes; solo por debajo de los estados de Campeche, Yucatán y Quintana Roo (Ídem).

A pesar de esto los últimos resultados preliminares de CENSIDA reflejan el mismo patrón expuesto previamente en las estadísticas nacionales, regionales y mundiales: que existe una disminución en la tasa bruta de mortalidad, y que esta disminución se está dando de forma más rápida y marcada que la disminución en la incidencia de las infecciones por el VIH, lo que ocasiona que el número de personas viviendo con la enfermedad aumente, así como su esperanza de vida (Ídem).

Debido a todos estos datos era de esperarse el cambio en el paradigma de la infección por VIH y el desarrollo de SIDA. Ahora tenemos pacientes con mayor edad los cuales conviven con la enfermedad lo que se asocia a un mayor número de enfermedades crónico degenerativas. Si a esto le agregamos que la misma infección por el VIH puede traer consigo un estado proinflamatorio y daño endotelial, es normal intuir un nuevo aumento en la presencia de síndrome metabólico y sus respectivas consecuencias.

Por todo lo anterior, se plantean las siguiente preguntas ¿Cuál es el riesgo cardiovascular de pacientes portadores del VIH pertenecientes al CAPASITs de Casablanca y SAIH del Hospital general de Comalcalco? Y ¿Existe relación entre el el riesgo cardiovascular y sus componentes con la terapia antirretroviral en la población de pacientes portadores del VIH pertenecientes el CAPASITs de Casablanca y SAIH del Hospital general de Comalcalco?



## JUSTIFICACIÓN

A partir de la llegada del tratamiento antirretroviral, y la subsecuente prolongación de la supervivencia en estos pacientes, la infección por el VIH puede llegar a considerarse y tratarse como una enfermedad crónica; y como tal, se relaciona cada vez más con afecciones crónicas que de manera inicial no eran inherentes a este padecimiento, como enfermedad cardiovascular. Esto cobra más importancia si se agregan las múltiples complicaciones atañidas al uso de fármacos antirretrovirales (Deeks, Lewin & Havlir, 2013).

Existen múltiples efectos adversos implicados al tratamiento con terapia antirretroviral, se ha encontrado, como la alteración de lípidos donde existe 2.11 veces más riesgo de ser presentado por aquellos que utilicen fármacos inhibidores de proteasa, debido a las alteraciones en las lipoproteínas circulantes que estos producen. Este fenómeno tiene gran repercusión en la mortalidad y morbilidad de estos pacientes y un incremento de los costos de salud (Echecopar-Sabogal, D'Angelo-Piaggio, Chanamé-Baca & Ugarte-Gil, 2017).

Dentro de la implicación a nivel nacional de infección por VIH se ha encontrado que el estado de Tabasco tiene la mayor tasa de mortalidad en pacientes con VIH a nivel Nacional, esto de acuerdo a cifras publicadas por la Dirección General de Epidemiología en el Manual de Procedimientos para Vigilancia Epidemiológica (septiembre, 2012); donde presenta una tasa de 12.3 defunciones por cada 100 000 habitantes, seguido en segundo lugar por Quintana Roo con una tasa de 9.8.

Por lo cual se habla de dos entidades que no solo se consideran primeros lugares en morbilidad, mortalidad y costos para los servicios de salud. Es por esto que debe considerarse primordial el iniciar las medidas necesarias para conocer la prevalencia del síndrome metabólico en nuestra población y su relación con el tratamiento antirretroviral.

Este será el primer paso para iniciar programas en los servicios de salud con el fin de dar un adecuado seguimiento y control a los paciente con VIH/SIDA que cursen con un aumento en el riesgo cardiovascular, ya que actualmente no existe una guía por

parte del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA relacionada a este tema. De igual manera se podrán realizar ajustes en la terapia antirretroviral, en pacientes seleccionados, hacia medicamentos que no alteren el riesgo cardiovascular.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## OBJETIVOS

### General

Identificar los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por el VIH bajo seguimiento y control por el Sistema de Atención integral Hospitalario del Hospital General de Comalcalco durante el periodo febrero 2018 a junio 2019.

### Específico

- Establecer el riesgo cardiovascular en pacientes con VIH
- Describir si existe relación entre un fármaco antirretroviral y aumento del riesgo cardiovascular
- Conocer cuales son lo factores cardiovasculares más comúnmente asociado al VIH/SIDA en nuestra población

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

La investigación es de tipo descriptivo, transversal y observacional incluyendo 510 pacientes portadores del VIH, cabe mencionar que se los pacientes contaban con un historial médico que oscilaba desde los seis meses hasta los 30 años.

### Universo

Pacientes en la consulta externa de la clínica para la atención de SIDA e infecciones de transmisión sexual y Sistema de atención integral Hospitalario.

### Población

Todos los pacientes provenientes de la consulta matutina del Centro Ambulatorio Para Atención en Sida y otras Infecciones de Transmisión Sexual y Sistema de Atención Integral Hospitalario en Tabasco.

### Muestra

Todos los pacientes provenientes de la consulta matutina del Centro Ambulatorio Para Atención en Sida y otras Infecciones de Transmisión Sexual y Sistema de Atención Integral Hospitalario en Tabasco.

### Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años, portadores del virus de inmunodeficiencia humana sin importar su clasificación por la CDC, bajo tratamiento antirretroviral.

### Criterios de exclusión:

Pacientes con mal apego al tratamiento y aquellos que no quisieran formar parte del estudio.

## **Instrumento y método de recolección de datos**

Las variables antropométricas se registraron con el paciente descalzo, en una balanza previamente calibrada con estadímetro, el cual se empleó para determinar la estatura con el paciente en bipedestación, con estos resultados se calculó el IMC. Con los pacientes sentados, con reposo previo de 20 minutos se registró la tensión arterial con un esfigmomanómetro manual.

### **Instrumento**

Elaboramos una hoja de recolección de datos en Microsoft Excel que abarca: nombre, número de expediente, edad, género, estado civil, escolaridad, ocupación, factor de riesgo para la infección, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, talla, peso, cifras tensionales, niveles de glucosa, creatinina, urea, colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos, año de diagnóstico, carga viral inicial y actual; así como recuento de CD4 actual; tratamiento antirretroviral; y si cumple criterio para SIDA.

### **Método de recolección de datos**

Se obtuvo recolección de datos de acuerdo al sistema de información proporcionado por la dirección del hospital, así como revisión de expedientes clínicos, el periodo de revisión cubrió cuatro meses, asistiendo de lunes a viernes.

### **Análisis estadístico**

Se realizaron análisis de riesgo cardiovascular mediante la tabla de Framingham. Los criterios evalúan los siguientes datos: edad, sexo, tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL, presión sistólica.

Se realizó el análisis estadístico con el programa STATA 15. Para evaluar el cumplimiento de la normalidad en la distribución de los datos, se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes y se compararon con el cálculo de Chi cuadrada.

Con el objetivo de comparar las variables cuantitativas, que resultaron no paramétricas, se calcularon las medianas y aplicó la prueba U de Mann-Whitney. Finalmente se utilizó un modelo de regresión multivariante para determinar la asociación de las variables independientes con el Riesgo cardiovascular.

### **Consideraciones éticas**

Se trata de un estudio observacional y descriptivo, se basó en la información de los expedientes clínicos además de la toma de datos mediante el test previamente expuesto, se informó al comité de ética hospitalaria y hubo apego a los lineamientos establecidos por la Institución hospitalaria en materia de manejo de información del expediente clínico e investigación médica y a la ley general de salud en materia de investigación en el título segundo, capítulo 1, artículo 14 fracción VI y artículos 16 y 18 de la misma ley.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## RESULTADOS

Se recolectó información de 510 pacientes con diagnóstico de infección por VIH atendidos en el CAPASITS de la Colonia Casablanca y SAIH del Hospital General de Comalcalco, quienes tuvieron una edad media de 39.64 años (DE=10.38) para un rango de 14 a 63 años. Las pacientes del género femenino representaron el 25.3%, a la vez que los hombres fueron el 74.7%. Se encontró que la gran mayoría (84.8%) cuenta con algún grado de estudios.

Como principal factor de transmisión de la infección de VIH se encontraba practicas homosexuales (45.8%), seguidas de practicas heterosexuales de riesgo. Con una cuenta de CD4 en promedio de 499. Como principales fármacos antirretrovirales encontramos que el principal fuero los pertenecientes a la familia de Inhibidores de transcriptasa inversa. (Tabla 1)

**Tabla 1. Características generales de pacientes**

Variable	n=510
Edad, años (DE)	39.64 (10.38)
Sexo, hombres	310 (74.7)
Nivel de estudios	
Sin estudios	78 (15.2)
Primaria	158 (30.9)
Secundaria	179 (35)
Superiores	95 (18.6)
Categoría de transmisión	
Uso de drogas vía parenterales	64 (12.4)
Hombre con prácticas homosexuales/bisexuales	234 (45.8)
Exposición heterosexual de riesgo	196 (38.6)
Otras (Tatuajes, transfusiones)	6 (0.01)
No sabe/no consta	10 (0.01)
Estadio A CDC	411 (80.5)
Linfocitos CD4, Células/mm <sup>3</sup> , mediana (RIC)	499 (372-691)

Tiempo de diagnóstico de VIH, años, mediana RIC	3.1 (1.6-5.2)
<b>Tratamiento antiretroviral</b>	
Inhibidores de proteasa potenciados	127 (24.9)
Inhibidores no nucleósido de transcriptasa inversa	196 (38.4)
Inhibidores nucleósidos análogos de transcriptasa inversa	135 (26.4)
Inhibidores de la integrasa	52 (10.1)
Fuente: Riesgo cardiovascular en pacientes con infección de VIH. Elaboración propia.	

La prevalencia de tabaquismo en nuestra población era de alta con un 24%. Además el 6.4% eran portadores de hipertensión arterial sistémica y 2% de diabetes mellitus tipo 2. Cabe destacar que al calcular el riesgo cardiovascular en dicha población era bajo según la escala de Framingham con un promedio de 4.25%. (Tabla 2)

Tabla 2. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y puntuación de escala de riesgo (Framingham)

Fumador/a	123 (24%)
Hipertensión arterial	33 (6.4%)
Diabetes mellitus	15 (2%)
Edad >45 años	138 (27%)
síndrome metabólico	34 (6.6%)
consumo de cocaína	22 (4%)
Glucemia mg/dl	93 (85-100)
Colesterol total mg/dl	178 (154-205)
colesterol HDL mg/dl	43 (35-54)
Colesterol LDL mg/dl	107.5 (87-131)
Triglicéridos mg/dl	130 (90-230)
Presión arterial sistólica, mmHg	124(114-116)
Presión arterial diastólica, mmHg	77 (70-84)
IMC	24.3 (20.5-26.2)



Framingham cardiovascular RIC, %	4.25 (2.14-7.71)
<5%, número (%)	267 (52.3)
<b>Fuente:</b> Riesgo cardiovascular en pacientes con infección de VIH. Elaboración propia.	

En la característica de pacientes se encontró que no contaban con algún grado de estudios tendría una edad de más de 45 años, mayor consumo de tabaco y mayor prevalencia de diabetes mellitus que la población con mayor grado de estudios. (Tabla 3)

**Tabla 3. Prevalencia de riesgo cardiovascular asociado a características de los pacientes**

Variable	Sexo, hombres	Edad >45 años	Colesterol total >200 mg/dl	Colesterol HDL >40 mgDI	Tabaco	PA sistólica >140	Diabetes mellitus
Sin estudios o primarios	63.60%	30.60%	27.90%	34.3	51.50%	13.60%	3.90%
Estudios superiores	85.70%	22.80%	26.60%	38.20%	44.70%	20.20%	2.20%
OR (0.95%)	0.29 (0.21-0.41)	0.67 (0.5-0.91)	0.94 (0.69-1.28)	1.19 (0.89-1.57)	0.76 (0.58-1.0)	1.61 (1.11-2,33)	0.56 (0.25-1.25)
Transmisión Homosexual	48.70%	32.30%	32.90%	23.90%	39.70%	14.20%	2.50%
Resto	92.70%	24%	24.60%	43.60%	50.20%	19.30%	3%
OR (0.95%)	13.3 (9.3-19)	1.52 (1.15-2.01)	1.5(1.14-1.99)	0.41 (0.31-0.54)	0.65 (0.51-0.85)	0.69 (0.49-0.98)	0.83 (0.38-1.8)
Tiempo de diagnóstico >5 años	72.70%	37.10%	34.20%	29.90%	57.40%	13.70%	2.90%
Tiempo de diagnóstico < 5 años	76.90%	23.50%	25.40%	38.20%	41.80%	18.80%	2.80%
OR (0.95%)	1.25 (0.91-1.71)	1.92 (1.42-2.58)	1.52 (1.13-2.05)	0.7 (0.49-1.0)	1.88 (1.42-2.48)	0.69 (0.46-1.01)	1.02 (0.45-2.32)
<b>Carga Viral</b>							
>50 copias/ml	75%	33.50%	35.40%	27.10%	46%	18%	3%
<50 copias/ml	76.40%	19.10%	18%	47.30%	46.20%	16.60%	2.70%
OR (0.95%)	1.08 (0.81-1.44)	0.36 (0.25-0.52)	2.5 (1.86-3.37)	0.41(0.32-0.54)	0.99 (0.73-1.26)	1.1 (0.79-1.53)	1.09 (0.52-2.31)

**Fuente:** Riesgo cardiovascular en pacientes con infección de VIH. Elaboración propia.

Dentro de las características de pacientes que se evaluaron y aplico la escala de Framingham se encontró que paciente con mas de 5 años de evolución tenían un riesgo de 5.36% de presentar eventos cardiovasculares, sin embargo, por la demás característica de los pacientes el riesgo cardiovascular no fue mayor.

Tabla 4. Puntuación de escala de riesgo en relación con características de pacientes

	Framingham	p
Nivel de estudios		0.046
Sin estudios o primarios	4.01 (2.0-7.57)	
Secundarios o universitarios	4.63 (2.6-7.93)	
Estadio CDC		0.09
A	4.1 (2.19-7.17)	
Resto	5.02 (2.09-9.43)	
Categoría de transmisión		<0.001
UDI	4.38 (2.44-7.47)	
HSH	4.49 (2.72-7.98)	
Heterosexual	3.53 (1.38-7.52)	
otros	0.16 (0.01-1.28)	
Años de diagnóstico		<0.001
<5 años(n=370)	3.93 (2.1-7.33)	
>5 años (n=139)	5.36 (2.78-9.65)	
Carga viral		0.002
< 50 copias/ml	4.8 (2.23-8.7)	
>50 copias/ml	3.71 (2.02-6.97)	
Tratamiento antiretroviral		0.001
Inhibidores de la proteasa	4.78 (2.32-8.55)	
ITINN	3.56 (2.0-6.55)	
ITINAN	4.63 (2.2-7.5)	
Inhibidores de la integrasa	3.55 (2.0-7.0)	

Fuente: Riesgo cardiovascular en pacientes con infección de VIH. Elaboración propia.

## DISCUSIÓN

En este estudio de pacientes con infección por el VIH incluidos en dos centros de atención para pacientes con VIH, los factores de RCV más frecuentes fueron el tabaquismo, presente en casi la mitad de los casos, y la dislipemia, detectada en aproximadamente una tercera parte de los pacientes. La evaluación del RCV global con las escalas comúnmente empleadas en la práctica clínica identificó una proporción relativamente pequeña de personas con riesgo moderado o alto. El principal responsable de la mayor puntuación en la escala de Framingham fue la edad, seguida de las concentraciones de C-total.

La prevalencia de algunos factores de RCV fue relativamente elevada, aunque con diferencias significativas en relación con las características sociodemográficas e inmunoviológicas de los pacientes y con el TAR que recibían. El tabaquismo continúa siendo el factor de RCV más frecuente, por el contrario, más bajo en las personas que habían adquirido el VIH por vía heterosexual. Otro hábito tóxico habitualmente más frecuente entre los pacientes con infección por el VIH y que no está reflejado en las escalas de riesgo, a pesar de su relevancia en la ECV, es el consumo de cocaína, que fue del 7% en nuestra cohorte y significativamente mayor en hombres que en mujeres.

La dislipemia, definida por niveles bajos de C-HDL o elevados de C-total, fue el segundo factor de riesgo más frecuente en este estudio. Más de una tercera parte de los pacientes tenía niveles bajos de C-HDL. Es interesante destacar que el análisis por grupos de tratamiento puso de manifiesto diferencias en los lípidos entre las diferentes pautas de TAR. Los pacientes que recibían IP potenciados con dosis altas de ritonavir tenían niveles más altos de C-total que el resto de los pacientes tratados, incluso a pesar de la mayor proporción de mujeres en este grupo. Estas alteraciones lipídicas no se detectaron en los pacientes tratados con ITINAN. Aunque en la interpretación de los resultados del colesterol y sus fracciones hay que tener en

cuenta que no se recogió información sobre la terapia hipolipemiente, en este estudio los datos sugieren que el TAR, especialmente algunas pautas, podría asociarse con un perfil lipídico más favorable que el no recibir tratamiento. El uso creciente de los nuevos antirretrovirales con un perfil metabólico más benigno y de IP potenciados con bajas dosis de ritonavir es probable que conduzca en el futuro a un claro efecto neto beneficioso del TAR sobre los lípidos.

La prevalencia de otros factores de RCV, como hipertensión arterial y diabetes, fue más baja. Como era de esperar, dadas las características de la cohorte, aunque el 11% de los pacientes presentaba síndrome metabólico. Por tanto, a pesar de que el control de algunos de los factores de RCV haya mejorado, puede ser necesaria una intervención más enérgica sobre los factores modificables para mejorar el pronóstico de los pacientes.

El RCV medido por la escala de Framingham de riesgo cardiovascular, en general, bajo en los pacientes de esta cohorte. No obstante, es importante reconocer que ninguna de las ecuaciones de riesgo incorpora variables que pueden influir en el RCV asociado a la infección por el VIH, como el grado de replicación vírica, el estado proinflamatorio y la activación inmune asociados. En un estudio Elaborado por Martínez, et al, después de ajustar por todos los factores de RCV y por la raza, la infección por el VIH seguía asociándose con un mayor riesgo de desarrollo de infarto de miocardio. En diversos estudios como los presentados por Sobrino-Vegas y Caro-Murillo han llamado la atención sobre la importancia y las posibles consecuencias de la inflamación asociada a la infección por VIH en la aterogénesis, y surgieron que determinados marcadores biológicos de inflamación, activación endotelial y trombosis podrían tener utilidad para evaluar el riesgo y predecir la existencia de arteriosclerosis preclínica.

Aunque algunas características de los pacientes se asociaron con una mayor puntuación en las escalas de riesgo, cuando se ajustó por los factores tradicionales

se encontró que la edad era el principal determinante en todos los grupos del riesgo más elevado en la escala de Framingham.

Una limitación del estudio es que la cohorte no es representativa de todo el espectro de pacientes que se atienden habitualmente en nuestro entorno, ya que no se incluyen personas con enfermedad de larga evolución, expuestos durante mucho tiempo al TAR y, en general, de mayor edad que los pacientes con diagnóstico más reciente. Por tanto, la puntuación en las escalas podría ser mayor en los pacientes con infección por VIH. Por otro lado, la selección de los pacientes incluidos fue consecutiva en función del interés de determinados investigadores sin predeterminedar el tamaño muestral de cada centro y de cada comunidad autónoma. No obstante, la muestra incluida en el estudio tiene una distribución geográfica amplia e incluye un número elevado de pacientes en TAR y un espectro amplio en lo referente a la situación inmunológica y virológica, que ha permitido caracterizar grupos diferenciados en cuanto a sus características de RCV.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes con infección por VIH, la prevalencia de factores de riesgo modificables es todavía elevada. Predominan el tabaquismo y la dislipemia, fundamentalmente a expensas de un C-HDL bajo y un C-total alto. El principal determinante del RCV elevado evaluado por las escalas es la edad. Dado que se está produciendo un envejecimiento gradual en el colectivo de personas con infección por el VIH, es esperable que la enfermedad cardiovascular adquiera una relevancia progresivamente mayor con el tiempo y que, por tanto, el control de los factores de riesgo modificables sea crucial para prevenir el desarrollo de futuras complicaciones.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## RECOMENDACIONES

El manejo integral de los pacientes con VIH, debe incluir una de riesgo cardiovascular.

Canalizar oportunamente a los pacientes con riesgo cardiovascular elevado y factores de riesgo para prevenir complicaciones y decisiones fatales por parte de los pacientes.

Modificar el tratamiento farmacológico tanto de VIH, como los usuales para prevenir enfermedad cardiovascular.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIDSinfo. (s.f.). Recuperado 26 julio, 2018, de <https://aidsinfo.nih.gov/understandinghiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>

Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059–1062.

Althoff K, Gange S. A critical epidemiological review of cardiovascular disease risk in HIV-infected adults: the importance of the HIV-uninfected comparison group, confounding, and competing risks. *HIV Med.* 2013;14(3):191–192.

Barbaro, G., Fisher, S. D., & Lipshultz, S. E. (2001). Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *The Lancet Infectious Diseases*, 1(2), 115–124.

Bonsignori, M., Liao, H., Gao, F., Williams, W. B., Alam, S. M., Montefiori, D. C., & Haynes, B. F. (2017). Antibody-virus co-evolution in HIV infection: paths for HIV vaccine development. *Immunological Reviews*, 275(1), 145–160.

Branson, B. M., Handsfield, H. H., Lampe, M. A., Janssen, R. S., Taylor, A. W., Lyss, S. B., & Clark, J. E. (2006). Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings (55(RR14);1-17). Recuperado de <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm>

Breckenridge, A. (2009). Pharmacology of drugs for HIV. *Medicine*, 37(7), 374–377.

Calabrese, L. H., Kirchner, E., & Shrestha, R. (2005). Rheumatic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection in the Era of Highly



Active Antiretroviral Therapy: Emergence of a New Syndrome of Immune Reconstitution and Changing Patterns of Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 35(3), 166–174.

Calza, L., Colangeli, V., Magistrelli, E., Rossi, N., Rosselli Del Turco, E., Bussini, L., Viale, P. (2017). Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients naïve to antiretroviral therapy or receiving a first-line treatment. *HIV Clinical Trials*, 18(3), 110–117.

Caro-Murillo A.M., Castilla J., Pérez-Hoyos S., Miró J.M., Podzamczar D., Rubio R., *et al.* Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 25 (2007), pp. 23-31

Carr, A., Samaras, K., Thorisdottir, A., Kaufmann, G. R., Chisholm, D. J., & Cooper, D. A. (1999). Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The Lancet*, 353(9170), 2093–2099.

Castillo, S., Corio, C., Garritano, G., Amaya, L. C., & Gutierrez, M. (2018). Mutational pathways of resistance to inhibitors of integrase (INIs) in patients treated with first generation INIs and their impact in Dolutegravir sensitivity.. *International Journal of Infectious Diseases*, 73, 100.

Center for Disease Control. (s.f.). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Recuperado 14 agosto, 2018, de [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm?c\\_cid=journal\\_search\\_promotion\\_2018](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm?c_cid=journal_search_promotion_2018) Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, & HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. (2018).

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents (reviewed May 29, 2018). Recuperado de [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)

Centers of Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, American Academy of HIV Medicine, & International Association of Providers of AIDS Care. (2014).

Chun, T., Engel, D., Berrey, M. M., Shea, T., Corey, L., & Fauci, A. S. (1998). Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15), 8869–8873.

Cohen, M., Gay, C., Busch, M., & Hecht, F. (2010). The Detection of Acute HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(S2), 270–277.

Cohen, M. S., Shaw, G. M., McMichael, A. J., & Haynes, B. F. (2011). Acute HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, 364(20), 1943–1954.

Dahabieh, M. S., Battivelli, E., & Verdin, E. (2015). Understanding HIV Latency: The Road to an HIV Cure. *Annual Review of Medicine*, 66(1), 407–421.

Danziger, R. (1994). The social impact of HIV/AIDS in developing countries. *Social Science & Medicine*, 39(7), 905–917.

Deeks, S. G., Lewin, S. R., & Havlir, D. V. (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*, 382(9903), 1525–1533.

Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35> Department of Health and Human Services. (2018).

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV (reviewed May 30, 2018). Recuperado de <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Duro, M., Manso, M., Barreira, S., Rebelo, I., Medeiros, R., & Almeida, C. (2018). Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *International Journal of STD & AIDS*, , 095646241877518.

Echecopar-Sabogal, J., D'Angelo-Piaggio, L., Chanamé-Baca, D. M., & Ugarte-Gil, C. (2017). Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of STD & AIDS*, 29(5), 443–452.

Fauci, A., & Lane, H. (2017). Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana: SIDA y trastornos relacionados. In D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, & J. Localzo (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (19<sup>a</sup> ed., pp. 1506–1587). Ciudad de México, México: Mc Graw Hill.

Feinstein, M. J., Bahiru, E., Achenbach, C., Longenecker, C. T., Hsue, P., So-Armah, K., Lloyd-Jones, D. M. (2016). Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. *The American Journal of Cardiology*, 117(2), 214–220.

Flexner, C. (1998). HIV-Protease Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 338(18), 1281–1293.

Food and Nutrition Technical Assistance Project, Academy for Educational Development, & World Health Organization. (2001). *HIV/AIDS: A Guide For Nutrition, Care and Support*. Recuperado de <http://www.who.int/hac/techguidance/pht/8518.pdf>

Freiberg, M. S., Leaf, D. A., Goulet, J. L., Goetz, M. B., Oursler, K. K., Gibert, C. L., Justice, A. C. (2009). The Association Between the Receipt of Lipid Lowering Therapy and HIV Status Among Veterans Who Met NCEP/ATP III Criteria for the Receipt of Lipid Lowering Medication. *Journal of General Internal Medicine*, 24(3), 334–340.

Freiberg M.S., et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA internal medicine*. 2013;173(8):614–22.

Galloway, N., Doitsh, G., Monroe, K., Yang, Z., Muñoz-Arias, I., Levy, D., & Greene, W. (2015). Cell-to-Cell Transmission of HIV-1 Is Required to Trigger Pyroptotic Death of Lymphoid-Tissue-Derived CD4 T Cells. *Cell Reports*, 12(10), 1555– 1563.

Gebo, K. A., Fleishman, J. A., Conviser, R., Hellinger, J., Hellinger, F. J., Josephs, J. S., Moore, R. D. (2010). Contemporary costs of HIV healthcare in the HAART era. *AIDS*, 24(17), 2705–2715.

Giaquinto, C., Mawela, M. P., Chokephaibulkit, K., Negra, M. D., Mitha, I. H., Fourie, J., Heera, J. (2018). Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Maraviroc in Treatment-experienced Pediatric Patients Infected With CCR5-Tropic HIV-1. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(5), 459–465.

Grinsztejn, B., Luz, P. M., Pacheco, A. G., Santos, D. V. G., Velasque, L., Moreira, R. I., Veloso, V. G. (2013). Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. *PLoS ONE*, 8(4), 59768.

Hendricks, K. M., Mwamburi, D. M., Newby, P., & Wanke, C. A. (2008). Dietary patterns and health and nutrition outcomes in men living with HIV infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(6), 1584–1592.

Jacobson, D. L., Tang, A. M., Spiegelman, D., Thomas, A. M., Skinner, S., Gorbach, S. L., & Wanke, C. (2006). Incidence of Metabolic Syndrome in a Cohort of HIV-Infected Adults and Prevalence Relative to the US Population (National Health and Nutrition Examination Survey). *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 43(4), 458–466. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000243093.34652.41>

Johnson, V. A., Calvez, V., Günthard, H. F., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R., Richman, D. D. (2011). 2011 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV1. *Topics in Antiviral Medicine*, 19(4), 156–164.

Kalichman, S. C., DiMarco, M., Austin, J., Luke, W., & DiFonzo, K. (2003). Stress, Social Support, and HIV-Status Disclosure to Family and Friends Among HIVPositive Men and Women. *Journal of Behavioral Medicine*, 26(4), 315–332.

Kanmogne, G., & Woollard, S. (2015). Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Design, Development and Therapy*, , 5447.

Kaur, J. (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>

Kiama, C. N., Wamicwe, J. N., Oyugi, E. O., Obonyo, M. O., Mungai, J. G., Roka, Z. G., & Sum, A. M. (2018). Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in an urban population of adults living with HIV in Nairobi, Kenya. *Pan African Medical Journal*, 29.

Krishnan, S., Schouten, J. T., Atkinson, B., Brown, T., Wohl, D., McComsey, G. A., Jacobson, D. L. (2012). Metabolic Syndrome Before and After Initiation of Antiretroviral Therapy in Treatment-Naive HIV-Infected Individuals. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 61(3), 381–389.

Laskey, S. B., & Siliciano, R. F. (2014). A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nature Reviews Microbiology*, 12(11), 772–780.

Langford, S. E., Ananworanich, J., & Cooper, D. A. (2007). Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Research and Therapy*, 4(1), 11.

Lu, W., Mehraj, V., Vyboh, K., Cao, W., Li, T., & Routy, J. (2015). CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir

size in virologically suppressed HIV-positive patients. *Journal of the International AIDS Society*, 18(1), 20052.

Mangum, E. M., & Graham, K. K. (2001). Lopinavir-Ritonavir: A New Protease Inhibitor. *Pharmacotherapy*, 21(11), 1352–1363.

Marincowitz, C., Genis, A., Goswami, N., De Boever, P., Nawrot, T. S., & Strijdom, H. (2018). Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. *The FEBS Journal*, . Medical Foundation for AIDS & Sexual Health, British Psychological Society, & British HIV Association. (2011). Standards for psychological support for adults living with HIV. Recuperado de <http://www.medfash.org.uk/uploads/files/p17abjjlhe7as89k45i1icg1f121.pdf>.

Martinez E, Arribas J.R, Lopez-Aldeguer J., F. Gutierrez, Miralles C., Lozano F., *et al*. Factors associated with a high cardiovascular risk in HIV-infected patients in Spain: A multicenter, nation-wide, cross-sectional study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.

Mondy, K., Overton, E. T., Grubb, J., Tong, S., Seyfried, W., Powderly, W., & Yarasheski, K. (2007). Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients from an Urban, Midwestern US Outpatient Population. *Clinical Infectious Diseases*, 44(5), 726–734.

Montaner, J. S., Lima, V. D., Harrigan, P. R., Lourenço, L., Yip, B., Nosyk, B., . . . Kendall, P. (2014). Expansion of HAART Coverage Is Associated with Sustained Decreases in HIV/AIDS Morbidity, Mortality and HIV Transmission: The “HIV Treatment as Prevention” Experience in a Canadian Setting. *PLoS ONE*, 9(2), 87872.

Moore, J. X., Chaudhary, N., & Akinyemiju, T. (2017). Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012.

Preventing Chronic Disease, 14. <https://doi.org/10.5888/pcd14.160287> Nguyen, K. A., Peer, N., Mills, E. J., & Kengne, A. P. (2016). A Meta-Analysis of the Metabolic

Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. PLOS ONE, 11(3), 0150970.

Nolan, P. B., Carrick-Ranson, G., Stinear, J. W., Reading, S. A., & Dalleck, L. C. (2017). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. Preventive Medicine Reports, 7, 211–215.

Ogbera, A. O. (2010). Prevalence and gender distribution of the metabolic syndrome. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2(1), 1.

Pacheco-Armenta, M. C., & Jáquez-Torres, J. A. (2017). Prevalencia síndrome metabólico en la consulta externa. Revista de Sanidad Militar, 71, 264–275.

Papadopoulos-Eleopoulos, E., Turner, V. F., & Papadimitriou, J. M. (1993). Is a Positive Western Blot Proof of HIV Infection? Nature Biotechnology, 11(6), 696–707.

Raposo, M. A., Armiliato, G. N. A., Guimarães, N. S., Caram, C. A., Silveira, R. D. S., & Tupinambás, U. (2017). Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 50(5), 598–606.

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0258-2017>

Robb M.L., Eller L.A., Kibuuka H., Rono K., Maganga L., Nitayaphan S., RV 217 Study Team, *et al.* Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in East Africa and Thailand. N Engl J Med., 374 (2016), pp. 2120-2130

Samaras, K., Wand, H., Law, M., Emery, S., Cooper, D., & Carr, A. (2006a). Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. Diabetes Care, 30(1), 113–119.

Samaras, K., Wand, H., Law, M., Emery, S., Cooper, D., & Carr, A. (2006b). Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*, 30(1), 113–119.

Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, & Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA. (2018). Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México (Actualización segundo trimestre 2018). Recuperado de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/391168/RN\\_2do\\_trim\\_2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/391168/RN_2do_trim_2018.pdf).

Sobrino-Vegas P., Gutiérrez F., Berenguer J., Labarga P., García F., Alejos-Ferreras B., *et al.* The cohort of the Spanish HIV research network (CoRIS) and its associated biobank; organizational issues, main findings and losses to follow-up. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29 (2011), pp. 645-653.

Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), 006841–006844.

Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV Transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), 006965.

Tate, T., Willig, A. L., Willig, J. H., Raper, J. L., Moneyham, L., Kempf, M., . . . Mugavero, M. J. (2012). HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antiviral Therapy*, 17(7), 1281–1289.

Tongo, M., Dorfman, J. R., & Martin, D. P. (2015). High Degree of HIV-1 Group M (HIV-1M) Genetic Diversity within Circulating Recombinant Forms: Insight into the Early Events of HIV-1M Evolution. *Journal of Virology*, 90(5), 2221–2229.



UNAIDS 2018 Estimates. (s.f.). Epidemic transition metrics. Recuperado 5 agosto, 2018, de <http://www.unaids.org/es/topic/data> UNAIDS. (2017). UNAIDS DATA 2017 (UNAIDS/JC2910E). Recuperado de [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf)

Von Moltke, L. L., Greenblatt, D. J., Grassi, J. M., Granda, B. W., Duan, S. X., Fogelman, S. M., Shader, R. I. (1998). Protease Inhibitors as Inhibitors of Human Cytochromes P450: High Risk Associated with Ritonavir. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 38(2), 106–111.

Wang, Y., Lv, Z., & Chu, Y. (2015a). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, , 95.

Wang, Y., Lv, Z., & Chu, Y. (2015b). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, , 95.

Weiss, U. (2001). *AIDS. Nature*, 410(6831), 961.

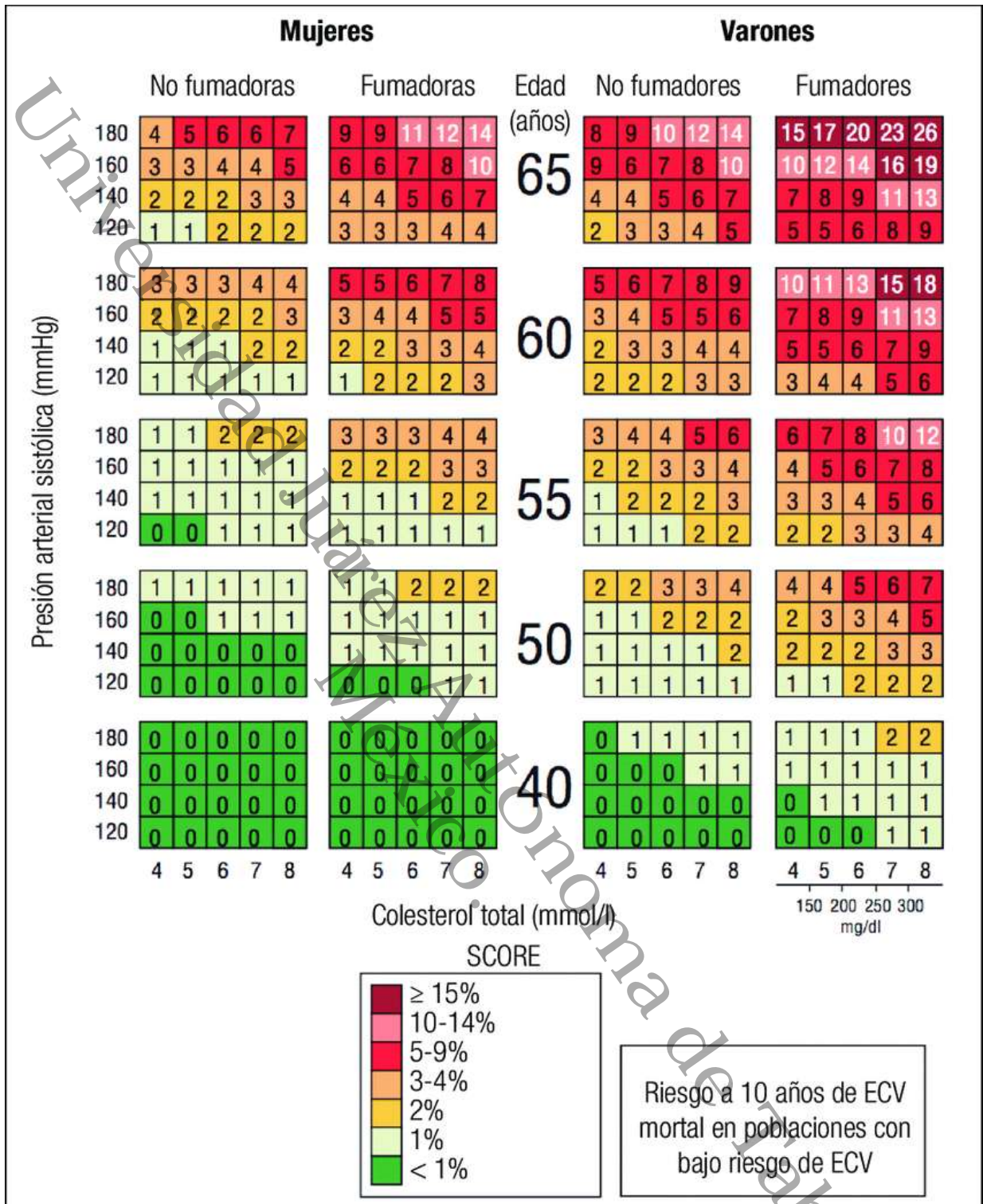
Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., A.M. Belanger, Silbershatz H., Kannel W.B.. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97 (1998), pp. 1837-1847.

Worm, S., Sabin, C., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., Dabis, F., Lundgren, J. (2010). Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(3), 318–330.

Young, J., Weber, R., Rickenbach, M., Furrer, H., Bernasconi, E., Hirschel, B., Bucher, H. C. (2005). Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy Journal*, 10, 585–591.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

**ANEXOS**



Escala de Framingham para riesgo cardiovascular. Anderson K. M. et al, Circulation 1991.83;356-362.