

Daño vascular, inflamación crónica y disfunción endotelial en seropositivos al VIH.

Artículo original.

Autores:

Dr. Liodelvio Martínez Fernández. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Master en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesor e Investigador Auxiliar.

Dr. César Augusto Serrano Soler. Especialista de primer grado en Medicina Interna.

DrC. Héctor Manuel Díaz Torres. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Master en Infectología y Enfermedades Tropicales. Investigador Titular.

DrC. Lic. Liuber Yans Machado Zaldívar. Licenciado en Bioquímica. Máster en Bioquímica. Investigador Auxiliar.

DrC. Teddy Osmin Tamargo Barbeito. Especialista de segundo grado en Bioestadística. Profesor e Investigador Titular.

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” – Laboratorio de Investigaciones del SIDA (LISIDA).

Resumen

Introducción: La inflamación persistente y la disfunción endotelial, constituyen mecanismos proaterogénicos que generan la mayor incidencia de enfermedades vasculares en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana. Se realiza un estudio con el objetivo de comparar entre pacientes con estadios tempranos y avanzados de la enfermedad la frecuencia del daño vascular, la magnitud de la inflamación y la disfunción endotelial.

Materiales y métodos: Se compararon pacientes reclutados por métodos aleatorizados con diagnóstico precoz o en terapia antirretroviral con control virológico, con pacientes con presentación tardía a la atención o en falla terapéutica antirretroviral. Se buscó la presencia de placas ateromatosas y se les midió el grosor del complejo íntima – media (gCIM) por doppler carotídeo. Se consideró normal al inferior a $0,79 \pm 0,12$ mm en hombres y $0,72 \pm 0,10$ mm en mujeres. Se evaluó el daño endotelial por dilatación mediada por flujo de arteria braquial y la inflamación crónica a través de la eritrosedimentación.

Resultados: Se reclutaron 26 pacientes en estadios tempranos y 11 en el tardío. Tenían placas ateroscleróticas 5 (13,5%). 4 de ellos (15,4%) del grupo temprano y 1 (9,1%) del tardío. Presentaron lesiones subclínicas (placas ateroscleróticas y/o gCIM anormal) 9 pacientes

(24,32%). No hubo diferencias significativas en la presencia de lesiones, el gCIM ni en el porcentaje de pacientes con lesiones subclínicas. Se detectó un nivel significativamente superior de la mediana de la eritrosedimentación en el estadio tardío (49 mm/h /RI:89,3 vs 7 mm/h/RI: 35 p=0.046), sin diferencias en la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial (12 % /RI:14 vs 7,5 %/RI: 10 p=0.501). La inflamación crónica fue significativamente superior en los pacientes con lesiones subclínicas (43,0 mm/h /RI: 75,8 vs 7,0 mm/h/RI: 42,0 p= 0,048), pero el daño endotelial no tuvo diferencias (9 % /RI: 21,1 vs. 9,5 % /RI: 9,9 p=0,846).

Conclusiones: Se detectó una incidencia elevada de lesiones de aterosclerosis subclínicas sin diferencias entre los estadios de la enfermedad. Predominó la inflamación crónica sobre el daño endotelial como mecanismo fisiopatológico generador de la aterosclerosis en estadios tardíos de la enfermedad y también en los pacientes con lesiones subclínicas. Estos hallazgos refuerzan el papel de la inflamación crónica como mecanismo aterogénico en la infección por el VIH.

Introducción

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral combinada (TARVc), los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) viven más y por consiguiente se ha incrementado la frecuencia de enfermedades cardiovasculares (ECV).⁽¹⁾ Esto ha sido atribuido a que la infección por el VIH incrementa la inflamación sistémica, altera las vías de la coagulación, provoca malfuncionamiento vascular, y promueve la formación de placas ateroscleróticas con su desestabilización subsiguiente. También ha sido atribuido a otros factores, como el potencial aterogénico de algunos fármacos antirretrovirales como los inhibidores de proteasas y el Abacavir.⁽²⁾

Los mecanismos fisiopatológicos invocados para explicar los efectos proaterogénicos en el paciente viviendo con VIH (PVV) incluyen a la inflamación persistente, la disfunción endotelial, el estado protrombótico y la regulación inmune desordenada. En cada uno de ellos se han utilizado diferentes marcadores de medición de la magnitud de los mismos.

Entre ellos están la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad⁽³⁻⁸⁾ para medir la inflamación, y el porcentaje de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial (%DMFAB) para medir el daño endotelial.

Un estudio publicado recientemente, comparó la presencia de lesiones ateroscleróticas en pacientes de reciente diagnóstico con las de pacientes no infectados por el VIH y no se encontraron diferencias.⁽⁶⁾ Sin embargo, los pacientes presentaban un estadio inmunológico temprano, porque la media del conteo de linfocitos T CD4+ (CLTCD4+) estuvo elevado (439

céls/mL) y no se diferenciaron a los pacientes con presentación tardía a la atención de salud (PTAS) si existieron.

En otro estudio⁽⁹⁾ con un diseño a larga escala (4275 pacientes), se ofreció fuerte evidencia de que la infección por el VIH se asocia a un incremento del grosor de la íntima-media carotídea (gCIM), independientemente de los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (FRECV) tradicionales, lo que fue más evidente a edades más jóvenes. En términos de FRECV específicos al VIH, sólo estuvieron asociados a mayores valores de gCIM la duración de la infección por el VIH y la ausencia de utilización de la TARVc. Esto refuerza el papel de la infección por el VIH por sí mismo y no al de la TARVc en la patogénesis de la aterosclerosis subclínica. Sin embargo, no se observó una asociación entre el CLTCd4+ y la aterosclerosis subclínica, en parte porque la mayoría de los pacientes habían iniciado la TARVc muy tempranamente después del diagnóstico de la infección.

Estos hallazgos sugirieron que además de los factores generales, los relacionados específicamente con la propia infección por el VIH y la TARVc, (p. ej. El CLTCd4+ y la duración del tratamiento), la inflamación crónica y otros factores podrían ser importantes en el vínculo existente entre la infección por el VIH y la aterosclerosis subclínica, así como para la predicción del riesgo cardiovascular. Esto puede explicarse por múltiples mecanismos fisiopatológicos. Vale mencionar que varias proteínas estructurales y regulatorias/accesorias del propio VIH ejercen efectos proaterogénicos directos a través del daño endotelial.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, este estudio tuvo algunas limitaciones, como que las PVV que se mantienen irregularmente en seguimiento y son menos adherentes a la TARVc tienen menor probabilidad de haberse incluido en el estudio y pudiesen tener un cúmulo mayor de aterosclerosis subclínica.

No obstante, aún resulta incierto el mecanismo preciso subyacente en la asociación existente entre la infección por el VIH y los FRECV. La mayoría de los datos actuales que sugieren la existencia de un riesgo incrementado de padecer ECV entre los pacientes seropositivos al VIH vienen de estudios que no fueron diseñados para evaluar resultados a forma de eventos cardiovasculares y por lo tanto tienen limitaciones metodológicas importantes, incluidos períodos cortos de seguimiento, bajas tasas totales de eventos, establecimientos incompletos de FRECV y eventos cardiovasculares y ausencia de grupos de control adecuados. Aún más, la mayoría de los pacientes infectados por el VIH son relativamente jóvenes y se encuentran en un bajo riesgo de ECV a corto término, lo que limita el poder de estudios observacionales para cuantificar el riesgo cardiovascular en forma más certera, especialmente en el escenario de FRECV que pudiesen estar presentes por tiempo mayor que la propia infección por el VIH. No obstante, el peso de la evidencia sugiere que existe un grado moderado de riesgo

cardiovascular en exceso debido a la infección por el VIH, especialmente en individuos por encima de los 45 a 50 años de edad y que la propia infección crea un ambiente que predispone o acelera el desarrollo de FRECV tradicionales.⁽¹¹⁾ Pero a su vez, esto crea la necesidad de estudiar la asociación entre la infección por el VIH y los biomarcadores de inflamación, disfunción endotelial y estado protrombótico provocados por la propia infección, así como por los FRECV tradicionales.

Por lo tanto se han realizado múltiples investigaciones dirigidas a evaluar el peso de la TARVc como factor aterogénico, con especial énfasis en el uso de los inhibidores de proteasas (IP), el cúmulo de FRECV así como de la propia infección por el VIH a través de las coinfecciones, los factores inflamatorios,⁽¹²⁻¹⁴⁾ disfunción endotelial,^(10, 15-19) la disregulación inmunológica⁽²⁰⁾ y el estado protrombótico.⁽²¹⁻²³⁾

Para sopesar la importancia de la TARVc contra los efectos de la propia infección por el VIH se han comparado grupos de PVV con controles de pacientes sanos⁽²⁴⁾ y grupos de PVV en TARVc con PPV sin TARVc,⁽²⁵⁾ así como grupos de PVV en TARVc con IP y PVV en TARVc sin IP.⁽²⁵⁾ Sin embargo, no se ha controlado la duración de la infección en ninguno de los grupos, pero particularmente en los no tratados, lo que podría determinar en forma importante la aparición de lesiones ateroscleróticas y por ende, de las ECV. A su vez, se han medido en dichos grupos eventos cardiovasculares y aterosclerosis subclínica por medios imagenológicos como el ultrasonido doppler carotídeo y el braquial para medir la prueba de reactividad arterial braquial [Dilatación Mediada por Flujo de la Arteria Braquial (DMFAB)],⁽¹⁹⁾ la angiografía, la tomografía axial computarizada cardíaca a través del calcioscore (calcio de arteria coronaria) y la angiotomografía, la resonancia magnética nuclear y más recientemente la tomografía de emisión de positrones. Entre ellos el método más utilizado ha sido el ultrasonido carotídeo.⁽²⁶⁾

Este método permite detectar placas ateroscleróticas y medir el gCIM. El incremento en el gCIM y las placas en esa zona, sean o no estenóticas, se asocian a un aumento del riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular⁽²⁷⁾ en forma proporcional a su valor. Se considera anormal un valor $>0,9$ mm, como un marcador de lesión de órgano diana y de paciente en alto riesgo. Aunque se han establecido valores de cortes diferentes según el sexo. Se considera paciente en riesgo si valor máximo $>0,91$ en hombres y $>0,82$ en mujeres.

La medición del gCIM se considera un marcador de aterosclerosis de todo el sistema vascular.⁽²⁸⁾ Constituye el factor de riesgo que más predice la aparición de ictus e infarto agudo de miocardio y es un marcador sensible al cambio, válido para evaluar la progresión y regresión de enfermedad aterosclerótica.⁽²⁹⁾

La hipótesis del efecto de la propia infección por el VIH, que actúa a través de coinfecciones, inflamación, disregulación inmunológica, la disfunción endotelial y el estado protrombótico debe tener mayor peso cuando la infección es de más larga duración, y ha sido encontrada incluso en personas con largos períodos de supresión de la replicación viral a través del uso de la TARVc. Pero se ha demostrado una reducción de este efecto con el inicio temprano de la TARVc,⁽³⁰⁾ por lo cual debe ser mayor en pacientes con infección crónica por larga fecha sin TARVc, en estadios avanzados de la enfermedad como en los casos de PTAS donde es de suponer que los efectos de la propia infección son mayores y de mayor duración. Incluso, si el período de recepción del tratamiento con supresión viral total fuese largo, la diferencia pudiese ser mayor. En las PVV en TARVc pero con falla terapéutica (FT) hay también una elevada CV y un bajo CLTCD4+ y por lo tanto están elevados también esos factores involucrados en la infección por el VIH.

Por tanto, si la hipótesis de la inflamación y demás efectos aterogénicos producidos directamente por la infección tiene mayor peso que los efectos aterogénicos de la TARVc, las PVV con PTAS deberían tener mayor presencia de lesiones ateroscleróticas clínicas o subclínicas que las PVV en TARVc por larga fecha.

Se necesita conocer cuáles son los mecanismos preponderantes en la elevada incidencia de ECV en las PVV para establecer mejores estrategias de cuidado y prevención a estos pacientes y diseñar nuevos tratamientos, que pudiesen estar dirigidos a diferentes etapas de la infección. Resulta necesario entonces realizar estudios que comparen la incidencia del daño vascular y la magnitud de sus mecanismos fisiopatológicos en sus diferentes estadios de la enfermedad.

Se realiza este trabajo para determinar la frecuencia del daño vascular en pacientes seropositivos al VIH, así como la magnitud de la inflamación y la disfunción endotelial relacionados con estadios avanzados de la enfermedad.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio explicativo, observacional, analítico, transversal y prospectivo, en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hermanos Ameijeiras con datos de PVV atendidos en el protocolo de atención a pacientes seropositivos al VIH entre el primero de enero del 2020 y el 31 de diciembre del 2021.

Universo

Criterios de inclusión

PVV con edad igual o superior a 19 años atendidos en el Hospital Hermanos Ameijeiras en el protocolo de atención a pacientes seropositivos al VIH, que dieron su consentimiento para participar en el estudio que cumpliesen alguna de las condiciones siguientes:

Pacientes que cumplieran criterios de PTAS.

PVV en TARVc en falla terapéutica.

PVV en TARVc con dos años o más de control virológico.

Pacientes con diagnóstico de infección temprana y reciente de infección por el VIH.

Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes de haber presentado eventos clínicos de ECV más de 10 años antes del diagnóstico de la seropositividad al VIH.

Pacientes que fallecieron en el período de tiempo que transcurrió durante la realización de los exámenes complementarios o que no culminaron los mismos.

Muestra

Fue una muestra de tipo probabilístico seleccionados en forma aleatoria y constituida por 37 PVV atendidos en el protocolo de atención a pacientes seropositivos al VIH entre el primero de enero del 2020 y el 31 de diciembre del 2021. Para la aleatorización de los pacientes fueron incluidos sólo los terceros pacientes que se detectaron en ingreso o en consulta y que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.

Para el análisis comparativo de la incidencia de los factores inflamatorios crónicos y del daño endotelial en estadios tempranos y tardíos de la enfermedad, se dividieron los pacientes en dos grupos. El primero estuvo constituido por los pacientes considerados en estadios tempranos de la enfermedad que incluyó a los diagnosticados precozmente y a las PVV en TARVc en control virológico (26 pacientes). El segundo grupo estuvo constituido por los pacientes considerados en estadios tardíos que incluyó a las PVV con PTAS y las PVV en TARVc en FT (11 pacientes).

Medidores de salida del estudio (ECV)

La ECV fue medida a través de la detección de lesiones ateroscleróticas subclínicas. Esto se realizó mediante la búsqueda de placas ateroscleróticas y el grosor del complejo íntima – media en las arterias carotídeas a través del ultrasonido doppler pulsado.

Abordaje de los mecanismos fisiopatológicos pro-aterogénicos

La magnitud de la inflamación crónica fue abordada mediante la medición de la VSG. La dimensión del daño endotelial fue medida a través de la realización de la DMFAB.

Definición y operacionalización de las variables.

1. Tipo de enfermedad: Tipo de enfermedad según al grupo que pertenezca en la investigación. Se refiere a si se trata de un paciente que fue diagnosticado precozmente o una PVV en TARVc en control virológico, o si se trata de una PVV en TARVc en FT o una PVV PTAS.
2. EDAD: Edad del paciente en años cumplidos al momento de la inclusión en el estudio.
3. SEXO: Sexo biológico del paciente especificado como femenino o masculino al momento del nacimiento.
4. CLTCD4+ al momento de la inclusión: Determinación de CLTCD4+ realizado al momento de la inclusión en el estudio dado en número de linfocitos por mL.
5. CV al momento de la inclusión: Determinación de CV realizada al momento de la inclusión en el estudio dado en número de cop/ μ L.
6. VSG: Velocidad de sedimentación globular dado en mm/h en el momento de la inclusión en el estudio.
7. Diámetro pico de la arteria braquial en la hiperemia: Diámetro pico de la arteria braquial en la hiperemia determinado durante la realización de la DMFAB dado en cm.
8. Porcentaje de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial: Porcentaje de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, determinado mediante la realización de la DMFAB.
9. Placa de Ateroma: Presencia de placa de ateroma carotídeo detectada por ultrasonido carotídeo.
10. Número de placas de ateromas: Número de placas de ateromas detectadas por ultrasonido carotídeo.
11. Placas de ateromas carotídeas bilaterales: Presencia de placas de ateromas bilaterales detectadas por ultrasonido carotídeo.
12. Grosor del complejo intima-media medida: Grosor del complejo intima-media medida por ultrasonido carotídeo dado en mm.

Definiciones de términos

- I. Diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH: Paciente con diagnóstico conocido de infección por VIH confirmada según el algoritmo diagnóstico nacional según

el momento del diagnóstico que haya sido previo al año 2019,⁽³¹⁾ de acuerdo al cual se deben tener dos resultados repetidamente positivos de ELISA para VIH, una encuesta epidemiológica de segunda muestra y dos resultados repetidamente positivos de Western-blot para VIH y que consiguientemente ya le ha sido asignado un número de caso índice en la base de datos epidemiológica nacional. En el caso de que el diagnóstico haya sido realizado posteriormente al 2018,⁽³²⁾ de acuerdo al cual se deben tener dos resultados repetidamente positivos de pruebas rápidas o de ELISA para VIH y una encuesta epidemiológica de segunda muestra y que consiguientemente ya le ha sido asignado un número de caso índice en la base de datos epidemiológica nacional.

II. Presentación tardía a la atención de salud.⁽³³⁾ Pacientes con o sin antecedentes conocidos de diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales^(31, 32) que se presentan a iniciar atención médica en un estadio avanzado de la enfermedad. Se clasifica en dos variantes:

- a. Presentación tardía: Personas con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales^(31, 32) realizado previamente o al momento en que se presentan a iniciar atención médica y tienen un conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 350 céls/ μ L o con una enfermedad marcadora de sida, independientemente del conteo de linfocitos T CD4+.
- b. Presentación con enfermedad avanzada (EA) por VIH: Personas con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales^(31, 32) realizado previamente o al momento en que se presentan a iniciar atención médica y tienen un conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 céls/ μ L o con una enfermedad marcadora de sida, independientemente del conteo de linfocitos T CD4+.

En Cuba se ha utilizado en varias publicaciones el concepto de Debut Clínico de sida que ha sido conceptualizado como al paciente en quien se realiza diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales^(31, 32) en presencia ya en ese momento de una o varias enfermedades marcadoras de sida.

III. Estado Clínico de la infección por el VIH al momento de la presentación a la atención de salud

- Infección por VIH: Incluye a los pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales^(31, 32) sin diagnóstico de enfermedad

marcadora de sida realizado previo al momento de la presentación a la atención de salud o durante el mismo, que en ningún momento de la infección hayan tenido valores de conteo de linfocitos T CD4+ inferiores a 200 células por mm³.

- Caso sida: Incluye a los pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales,^(31, 32) con diagnóstico de enfermedad marcadora de sida realizado previo al ingreso o durante el mismo, o que en algún momento de la infección hayan tenido valores de conteo de linfocitos T CD4+ inferiores a 200 células por mm³ o ambas condiciones.

- I. PVV diagnosticada precozmente: pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales^(31, 32) que ha sido diagnosticado precozmente, antes de que presente una caída del CLTCD4+ por debajo de 350 céls/mm³ y/o presente enfermedad oportunista marcadora de sida.
- IV. PVV en TARVc con buen control virológico: pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales^(31, 32) que se encuentra bajo régimen de TARVc en el cual las determinaciones de CV realizadas en el transcurso del último año han mostrado ser indetectables o mostrar valores iguales o inferiores a 100 copias/μL.
- V. PVV en TARVc en FT: pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales^(31, 32) que se encuentra bajo régimen de TARVc en el cual las determinaciones de CV realizadas en el momento de la inclusión en el estudio mostraron valores iguales o superiores a 1000 copias/μL.

Técnica de recogida de la información

Los pacientes fueron incorporados a la investigación en forma consecutiva en el intervalo de tiempo arriba expuesto, pero aleatorizados según el método probabilístico utilizado. Fueron incorporados tanto pacientes de nuevo diagnóstico o de retorno a la atención de salud como pacientes en tratamiento antirretroviral desde tiempo atrás. La información de diagnósticos recientes realizados en el hospital fue obtenida a través del departamento de serologías del laboratorio de microbiología y que por tanto han sido enviadas muestras de su sangre al LISIDA para su estudio y confirmación, tanto de casos ingresados o de la atención ambulatoria. Todos los casos diagnosticados en el hospital fueron analizados para ver si cumplían los criterios de PTAS, pero todos fueron considerados para ser incorporados al estudio incluyendo a los diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad. Los casos fueron contactados por el investigador principal ya sea al acudir a la sala de ingreso hospitalario o a través del contacto

al médico de asistencia que indicó el estudio serológico del VIH que resultó positivo. Los que cumplieran los criterios de inclusión fueron entrevistados para la obtención de los datos que se debían recolectar. Esto se realizó a través de la planilla de recolección de datos a través del seguimiento de las instrucciones para su llenado. Los casos de PVV con PTAS con diagnóstico previo conocido fueron detectados a través de ingresos en el hospital por algún otro motivo que no fuese el diagnóstico de la infección por el VIH o también porque acudieron a la consulta del protocolo de atención a personas con retrovirocrosis humanas del Hospital "Hermanos Ameijeiras" solicitando incorporación a la atención de salud.

En el protocolo de atención a pacientes seropositivos al VIH del hospital se dispone de una base de datos con todos los pacientes PVV atendidos y particularmente los que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral. Se incluyeron pacientes PVV en TARVc que cumplieran todos los criterios de inclusión en el estudio. Todos los pacientes fueron seleccionados por un método de aleatorización que ya fue explicado. Este grupo de pacientes fue seleccionado como el tercero de cada paciente que acudió a consulta de seguimiento.

Todos los pacientes que fueron reclutados por medio de ayuda del laboratorio de microbiología o durante su hospitalización por motivos que llevo a su diagnóstico de la infección por el VIH en forma tardía fueron citados para una consulta médica del protocolo de atención a personas con retrovirocrosis humanas del hospital "Hermanos Ameijeiras", para recoger los datos clínicos del interrogatorio y la toma de la muestra de sangre del protocolo. Otros datos fueron tomados a través de la revisión por el investigador, en la sala de hospitalización o en el archivo del hospital, de las historias clínicas de los pacientes que resultaron reportados por cualquiera de las vías arriba mencionadas como haber estado ingresados en el hospital.

Los datos se obtuvieron también de las historias clínicas ambulatorias en los que habían sido atendidos en esta forma, o por planilla recolectora de datos en la entrevista con el enfermo para la toma de los datos necesarios. Además fue consultada la base de datos online de tratamiento antirretroviral (SIDATRAT) y se revisó la historia de seguimiento de PVV en el protocolo de atención a retrovirocrosis humanas del Hospital Hermanos Ameijeiras, que hubiesen iniciado la TARVc entre el primero de febrero del 2008 y el 31 de agosto del 2019 y se hayan incluido en el estudio.

A todos los pacientes incluidos en el estudio, previa obtención de consentimiento informado se les realizó una extracción de una muestra de sangre para la determinación de la CV al VIH y CLTCD4+ y la VSG. Para ello fueron remitidos a la consulta de toma de muestras del protocolo de atención a personas con retrovirocrosis humanas del Hospital "Hermanos Ameijeiras" los miércoles a las 9:00 a.m. en la consulta de la sección X. Sus resultados fueron entregados al

paciente en consultas posteriores y les fueron tomados datos de los requeridos en la planilla de recolección de datos según las instrucciones para su llenado. En esa consulta también se les indicó la realización del estudio doppler carotídeo y braquial.

El investigador principal fue el responsable del llenado de la documentación a lo largo de todo el estudio, con el máximo de calidad y fidelidad de la información. Toda la información fue revisada y clasificada por dos revisores para ser sometida después a las distintas etapas de análisis estadísticos.

Descripción de las técnicas y procedimientos más importantes

Determinación de la carga viral plasmática

La carga viral plasmática se determinó mediante el empleo de la tecnología COBAS Ampliprep/COBAS Taqman HIV-1 Test (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).⁽³⁴⁾ Los resultados de la carga viral plasmática se expresaron en UI/mL.

Conteo de subpoblaciones linfocitarias

Las determinaciones del CLTCD4+ se realizaron en el Hospital Municipal de San José con un citómetro de flujo con equipo BD FacsprestoTM^(35, 36) La sangre obtenida en la consulta del protocolo de atención a retrovirusos humanas del hospital fue trasladada al Laboratorio Nacional de Investigaciones del SIDA (LISIDA) y de aquí al hospital de San José.

Ultrasonografía carotídea

A todos los pacientes se les realizó un estudio ultrasonográfico carotídeo para lo cual se utilizó un equipo de ultrasonido de modo B Aloka Prosound Alfa 5 SX con un transductor de 7,5 MHz lineal UST – 5410 y de multifrecuencia, equipado con imagen de flujo a color y Doppler pulsado.⁽³⁷⁾ Los pacientes fueron estudiados en posición supina, en una habitación semioscura, con el cuello en posición de 45 grados respecto al cuerpo. Se realizaron cortes longitudinales y coronales de todos los vasos de los troncos supraórticos. Particularmente se evaluaron las porciones distales de las arterias carótidas comunes derecha e izquierda (1 centímetro antes de la bifurcación) y los segmentos proximales (2 centímetros antes de la bifurcación) de ambas arterias carótidas internas. La exploración de todos los casos fue realizada por un especialista en imagenología.

Fue informado el número y tamaño de placas ateroscleróticas. Las mismas fueron establecidas por la presencia de una estructura focal, que se extendiera al menos 0,5 mm hacia el lumen arterial, y que midiera más del 50% del valor de gCIM adyacente, y/o un gCIM que diera superior a 1,5 mm.

El complejo íntima media se midió por la distancia entre las dos líneas ecogénicas determinadas por la interfase lumen-íntima y la interfase media-adventicia de la pared posterior de los vasos.^(38, 39) Se tomaron tres medidas de las arterias carótidas comunes derecha e izquierda. El gCIM total en las carótidas comunes se calculó con el promedio de todas las mediciones derechas e izquierdas y analizadas como una variable continua. En relación con el sexo, el gCIM combinado presenta valores menores en las mujeres a los de los hombres. El gCIM se consideró como anormal cuando fue igual o superior a $0,79 \pm 0,12$ mm para los hombres y $0,72 \pm 0,10$ mm para las mujeres.

Dilatación de la arteria braquial mediada por flujo

La DMFAB se midió por ultrasonografía, con el mismo equipo utilizado para la ultrasonografía carotídea, con la técnica que ha sido reportado previamente, en el brazo no dominante, con el paciente en posición supina, después de 10 a 20 minutos de reposo. La arteria braquial se escaneó longitudinalmente justamente por encima del surco antecubital, con un transductor lineal multifrecuencia de 5 – 12 MHz. El diámetro de la arteria braquial se midió en la onda R del electrocardiograma, en la interfase entre la media y la adventicia de la pared anterior y posterior. La ganancia se optimizó para identificar la interface de la luz y la pared vascular y no fue modificada durante el examen. La hiperemia fue inducida a través de la inflación de un manguito neumático de 12,5 cm de ancho, hasta los 230 a 250 mmHg por 4 minutos en la porción más proximal del antebrazo. La medición del diámetro arterial se repitió 45 a 60 segundos después de haberse desinflado súbitamente el manguito.

Técnicas de procesamiento

Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de Microsoft Office 2013, que posteriormente se exportó al sistema SPSS versión 21.0 para su análisis. El procesamiento de la información se realizó por el investigador a cargo del estudio con ayuda de un bioestadístico, para lo cual se utilizaron las planillas de recolección de datos de los pacientes incluidos.

Análisis estadístico

Se realizaron medidas de resumen para variables cualitativas (porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar para las variables que se distribuyeron normal y mediana y rango intercuantil para las variables que no se distribuyeron normal).

Para la comparación de los dos grupos de estudio según variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y para las cuantitativas la t de Student si las variables tienen una distribución normal. En caso contrario la prueba U de Mann-Whitney.

Consideraciones Éticas

El proyecto de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico del hospital. La investigación se realizó de acuerdo a los Principios de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, con el ánimo de beneficencia y nunca maleficencia. Se requirió por tanto la obtención de un consentimiento informado a los pacientes para la ejecución de la investigación, debido a la realización de exámenes complementarios y a que se utilizaría información de sus expedientes clínicos.

Bajo ningún concepto se reveló en el pasado ni se revelará en el futuro la identidad de los pacientes en ningún foro científico o publicación. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los enfermos, por lo que los datos fueron manejados a través de las iniciales de los mismos. Ningún dato individual de los pacientes fue o será divulgado a terceros ni publicado, que permitiese la identificación individual de los casos ni traer consecuencia alguna para los participantes.

Resultados

En la tabla 1 se pueden ver las características basales de los pacientes. Del total de casos incluidos en el estudio, 26 (70,3%) eran pacientes que se encontraban en estadios tempranos de la enfermedad (con diagnóstico precoz o se encontraban en TARVc con control virológico). En estadios tardíos (PTAS o en TARVc en FT) se encontraban 11 pacientes (29,7%). La edad media de los pacientes en estadios tempranos era de $47,7 \pm 11,4$ años, mientras que en los tardíos la misma fue de $40,0 \pm 10,7$ años. No hubo diferencias significativas en cuanto a estas dos variables en ambos grupos.

La mayoría de los pacientes eran del sexo masculino en ambos grupos, 21 - 80,9% en los tempranos y 8 - 72,7% en los tardíos. El CLTCD4+ y la CV se comportaron de acuerdo con los criterios diagnósticos que definen a ambos grupos. Los pacientes en estadios temprano tuvieron niveles significativamente mayores del CLTCD4+ ($445,5 \pm 213,9$ céls/ μ L) y menores de CV ($0,0$ /RI: $85,0$ cop/ μ L) que los de los que se encontraban en etapas tardías (CLTCD4+: $262,91 \pm 228,8$ céls/ μ L y CV: $25100,0$ /RI: 89470 cop/ μ L).

Tabla 1: Características basales de los pacientes.

	Estadios tempranos de la enfermedad	Estadios tardíos de la enfermedad	Valor de <i>p</i>
Nº total de casos [n (%)]	26 (70,3 %)	11 (29,7 %)	
Edad (media \pm DE; años)	$47,7 \pm 11,4$	$40,0 \pm 10,7$	0,064 ^a

Sexo masculino [n (%)]	21 (80,8 %)	8 (72.7 %)	0,672 ^b
CLTCD4+ (media ± DE céls/μL)	445,5 ± 213,9	262,91 ± 228,8	0,014^a
Carga Viral (mediana/RI cop/μL)	0,0 /RI: 85	25100,0 /RI: 89470	<0,001^c

Fuente de datos: Planilla de recolección de datos. DE: desviación estándar, RI: rango intercuartílico, a: Prueba t de Student, b: Prueba exacta de Fisher, c: Prueba U de Mann-Whitney

De los 37 pacientes incluidos en el estudio (tabla 2), se encontraron placas ateroscleróticas en el estudio ultrasonográfico carotídeo en 5 (13,5%). 4 de ellos (15,4%) eran del grupo temprano y 1 (9,1%) del grupo tardío. De ellos, 1 caso en cada grupo (3,8% vs. 9,1%) tenía placas ateroscleróticas bilaterales. En ambos grupos la mediana del número de placas fue de 0,0 /RI: 0,0. En el grupo que se encontraba en estadios tempranos el gCIM tuvo una media de 0,62 /RI: 0,2 mm y en los del grupo en estadios tardíos, tuvo una media de 0,73 /RI: 0,18 mm. En total, en el primer grupo se encontraron 5 pacientes (19,2 %) con lesiones ateroscleróticas subclínicas, que son los casos que presentaron placas ateroscleróticas carotídeas y/o un valor de gCIM por encima del valor normal para su sexo, mientras que en el segundo grupo se encontraron 4 pacientes (36,4%). En ninguno de estos aspectos se hallaron diferencias de significación estadística. En total, se encontraron lesiones de ateromatosis subclínica en 9 de 37 pacientes (24,32%).

Tabla 2: Presencia de lesiones ateroscleróticas subclínicas.

	Estadios tempranos de la enfermedad	Estadios tardíos de la enfermedad	<i>p</i>
Presencia de placas ateroscleróticas [n (%)]	4 (15,4%)	1 (9,1%)	1,000 ^a
Presencia de placas bilaterales [n (%)]	1 (3,8%)	1 (9,1%)	0,512 ^a
Número de placas ateroscleróticas carotídeas (mediana/RI)	0,0 /RI: 0,0	0,0 /RI: 0,0	0,806 ^b
gCIM (mediana/RI, mm)	0,62 /RI: 0,2	0,73 /RI: 0,18	0,384 ^b
Lesiones ateroscleróticas subclínicas [n (%)]	5 (19,2 %)	4 (36,4%)	0,404 ^a

Fuente de datos: Planilla de recolección de datos. Lesiones ateroscleróticas subclínicas: pacientes con presencia de placas ateroscleróticas y/o gCIM por encima de los valores normales para cada sexo

RI: rango intercuartílico, a: Prueba exacta de Fisher, b: Prueba U de Mann-Whitney

En la tabla 3 se puede ver la comparación de la magnitud de los mecanismos fisiopatológicos pro-aterogénicos en los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad con los pacientes en estadios tardíos.

Las medianas de la VSG y la DMFAB en todos los casos fueron respectivamente de 10,0 /RI: 45,0 mm/h y 9,0 /RI: 11,0 %, que son valores considerados dentro del rango de la normalidad. Sin embargo, la primera fue significativamente superior y dentro de rangos anormalmente elevados para el grupo de pacientes en estadios tardíos de la enfermedad (49,0 /RI: 89,3 mm/h vs. 7,0 /RI: 35 mm/h en los pacientes en estadios tempranos, que mostró una mediana dentro del rango de la normalidad). No hubo diferencia entre los grupos en relación a la DMFAB (7,5 /RI: 10,0 % en el de pacientes en estadios tempranos vs. 12,0 /RI: 14,0 % en los tardíos).

Tabla 3: Comparación de la magnitud de los mecanismos fisiopatológicos pro-aterogénicos en los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad con los pacientes en estadios tardíos.

Mecanismo fisiopatológico proaterogénico		Todos los casos	Estadios tempranos de la enfermedad	Estadios tardíos de la enfermedad	p^a
Inflamación crónica	VSG (mediana/RI, mm/h)	10,0 /RI: 45,0	7,0 /RI: 35	49,0 /RI: 89,3	0,046
Disfunción endotelial	DMFAB (mediana/RI, %)	9,0 /RI: 11,0	7,5 /RI: 10,0	12,0 /RI: 14,0	0,501

Fuente de datos: Planilla de recolección de datos. VSG: velocidad de sedimentación globular, DMFAB: % de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, RI: rango intercuartílico, a: Prueba U de Mann-Whitney.

En la tabla 4 se puede observar la comparación de la magnitud de los mecanismos fisiopatológicos proaterogénicos en los pacientes con lesiones ateroscleróticas subclínicas con los que no las presentan. La inflamación crónica medida a través de la VSG mostró una mediana significativamente superior en los pacientes con lesiones ateroscleróticas subclínicas (43,0 /RI: 75,8 mm/h) que en los pacientes sin éstas (7,0 /RI: 42,0 mm/h). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los valores de la mediana de la DMFAB entre ambos grupos (9,0 /RI: 21,1 % en los que la tenían vs. 9,5 /RI: 9,9 % en los que no).

Tabla 4: Comparación de la magnitud de los mecanismos fisiopatológicos proaterogénicos en los pacientes con lesiones ateroscleróticas subclínicas con los que no las presentan.

Mecanismo fisiopatológico proaterogénico		Pacientes con lesiones ateroscleróticas subclínicas	Pacientes sin lesiones ateroscleróticas subclínicas	p
Inflamación crónica	VSG (mediana/RI, mm/h)	7,0 /RI: 42,0 mm/h	43,0 /RI: 75,8 mm/h	0,048^a

Disfunción endotelial	DMFAB (mediana/RI, %)	9,5 /RI: 9,9 %	9,0 /RI: 21,1 %	0,846 ^b
-----------------------	-----------------------	----------------	-----------------	--------------------

Fuente de datos: Planilla de recolección de datos. VSG: velocidad de sedimentación globular, DMFAB: % de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, RI: rango intercuartílico, a: Prueba de T de student para variables dependientes, b: Prueba U de Mann-Whitney.

Discusión

La fortaleza de este trabajo radica en la comparación de dos grupos en los que deben diferir ostensiblemente la incidencia y magnitud de los mecanismos fisiopatológicos generadores de aterosclerosis. La principal limitación de este trabajo es el número pequeño de casos reclutados. Esto está determinado primero que todo, por la incidencia de la pandemia de la Covid-19 que provocó una reducción de los ingresos hospitalarios y de la atención por consulta externa de estos enfermos. Pero el mayor peso en estas razones radica en la frecuencia relativamente baja de presentación de la PTAS y la FT en la práctica clínica en este medio, a pesar de ser un fenómeno frecuente en el diagnóstico de nuevas infecciones por el VIH. Afirmamos esto a pesar de que se estima que globalmente, hasta la mitad de las PVV no conocen su estado serológico⁽⁴⁰⁾ y hasta la mitad de las diagnosticadas se presentan a la atención de salud con EA y por tanto, con un C LT CD4+ < 200 céls/μL o un estadio III o IV de la OMS,⁽⁴¹⁾ Sin embargo, Cuba como país mantiene la prevalencia más baja de la región del Caribe⁽⁴²⁾ y una de las más bajas del hemisferio occidental.⁽³²⁾

Por lo tanto, el número de casos nuevos que se diagnostican por período de tiempo es bajo y la política de escrutinio ha permitido que cada año se realicen más de 2,5 millones de pruebas de VIH, lo que ha hecho que el 82,5% de las PVV conozcan su estado de VIH.⁽³²⁾ De esta forma queda un número bajo de personas por diagnosticar y uno aún menor de PVV con PTAS. Para lograr un escrutinio de un número superior de casos, se deberá realizar en un período mayor de tiempo.

Otra limitante del trabajo es que la conformación de los grupos se basó en dos condiciones que se entremezclan (estadios de la enfermedad y respuesta terapéutica). Este diseño de los grupos pudo sesgar los resultados, pues pueden haberse incluido pacientes con falla terapéutica que se encuentren aún en estadios tempranos de la enfermedad y esto sesga los resultados. Este diseño se tomó ante la imposibilidad de tomar sólo pacientes en PTAS por su escaso número para el tiempo de reclutamiento de los mismos. Los autores reconocen que hubiese sido más conveniente comparar grupos de enfermos con PTAS vs diagnósticos precoces, pero el reclutamiento de este tipo de pacientes es muy difícil realizarlo en un periodo de tiempo relativamente corto. No obstante, el grupo de pacientes en control virológico por

efecto de la TARVc por un tiempo superior a los dos años unidos a los diagnósticos precoces, pudiese ser más homogéneo en cuanto a la limitación de los mecanismos inflamatorios.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, el predominio del sexo masculino observado en este estudio guarda relación con la existencia de una mayor proporción de hombres con infección por VIH en Cuba que alcanza el 81%.⁽³²⁾ De esta forma se comporta de manera similar a lo reportado en dos estudios previos realizados en Cuba en los que se reporta predominante este sexo en pacientes con PTAS, con el 86,2%⁽⁴³⁾ y 70%⁽⁴⁴⁾ de los casos. En un estudio realizado con pacientes de Mozambique y Suazilandia, el 68,1% de los hombres tuvo un CLTCD4+ inferior a 350 céls/ μ L, mientras que sólo el 49,6% de las mujeres tenían esa condición. El 55% de los pacientes con este fenómeno eran del sexo masculino.⁽⁴⁵⁾ En un estudio realizado en Italia, el 71,2% de los pacientes con PTAS eran masculinos.⁽⁴⁶⁾ En otra investigación realizada en Georgia el 74,4% de los casos eran de ese sexo. Esta cifra es muy similar a la mostrada en esta serie.⁽⁴⁷⁾ Por último, resulta útil mencionar que en un estudio realizado en pacientes con menos de 100 céls/ μ L en España el 79% de los casos era masculino.⁽⁴⁸⁾ Este predominio podría estar también determinado al menos en parte por otros determinantes sociales, como los patrones conductuales de género y otros que tendrían que ser abordados en otros estudios.

La mediana de la edad es similar en ambos grupos y está también en consonancia con lo anterior en lo relacionado a las características de la epidemia en Cuba. En cinco años recientes, el grupo etario que más ha aportado pacientes de nuevo diagnóstico en este país es el de 40 a 49 años.⁽³²⁾ Similar fue lo reportado en uno de los trabajos cubanos. El 80% de la serie tenía más de 40 años de edad en el momento del DC y el 50% tenía más de 50 años.⁽⁴⁴⁾ En el grupo de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, hay una mayor proporción de casos de PVV en TARVc con control virológico que llevan varios años ya en tratamiento y que por tanto tienen una edad superior a la media de la edad en que se diagnostican los casos en el país. Esto constituye una razón adicional para que la mediana de la edad en ese grupo sea de 47 años.

Algo similar se informó en la otra publicación cubana: el 47,6% de los casos tenía más de 40 años, aunque el grupo etario más afectado fue el de 30 a 39 años con el 36,5% de los casos de DC contenidos en esa franja etaria.⁽⁴⁹⁾ Sin embargo, en un estudio con casos de DC recogidos entre 1996 y 2008, se reporta predominio de la faja etaria de 20 a 29 años con un 32,8% y sólo el 36,2% tenía más de 40 años.⁽⁵⁰⁾ Estas variaciones han ocurrido a lo largo de la epidemia. Este comportamiento en edades al diagnóstico ha variado en relación con períodos previos, en los que predominaban las edades más jóvenes.⁽³²⁾ En el ámbito internacional y

específicamente en reportes de series de PTAS, vemos que en un estudio italiano ya mencionado anteriormente la edad promedio fue de 46 años.⁽⁴⁶⁾ muy similar a la del grupo de PVV en estadios tardíos en este trabajo, mientras que, en otro fue de 37,1 años.⁽⁴⁷⁾ aun similar. En general, cabe esperar que la edad de este grupo de pacientes sea superior a la edad promedio del momento del diagnóstico de la epidemia en general, tanto a nivel global, como local. Esto es así, porque adquirieron la infección como promedio entre 8 y 10 años antes de su diagnóstico o su presentación a recibir atención médica, pues llegan en estadio avanzado de inmunodeficiencia, que son los estadios tardíos en la historia natural de la enfermedad. También esto puede estar influenciado, porque la tendencia al silencio del probable contagio esté influenciada con mayor fuerza en las personas que adquieren la enfermedad en edades más avanzadas, por condicionantes sociales de tipo laboral, familiar, comunitaria y otras que a su vez son las más damnificadas por el estigma, el prejuicio y la discriminación a que son sujetos estos individuos portadores de la infección.

Los valores más bajos de CLTCD4+ y más elevados de la CV en el grupo de pacientes en estadios tardíos de la enfermedad es lo esperado, pues forman parte de los criterios diagnósticos de las dos condiciones que incluye, o sea, la PTAS y la FT, por lo que no tiene que ser discutida. Su determinación se significación sólo valida la pertinencia de la muestra y de la clasificación de los grupos.

Las lesiones de aterosclerosis subclínicas detectadas por ultrasonografía carotídea se presentaron en una frecuencia similar a la reportada en otros estudios. En este estudio se presentaron casi en la cuarta parte de los pacientes. Se reporta que se presenta entre la tercera parte y la mitad de los casos. En dos realizados en Brasil se informó que estaban presentes en el 37% de las PVV⁽⁵¹⁾ y 51,51% pero en éste último se tomó un valor de corte inferior del gCIM como límite superior de la normalidad (0,61 mm).⁽⁵²⁾ En un estudio italiano se reportó un 52,7% de esta alteración en pacientes con terapia con inhibidores de proteasas y sólo un 14,9% en los que no cumplían ese tipo de tratamiento.⁽⁵³⁾ En este estudio tampoco se controló esta variable.

Las expresiones de lesiones subclínicas de enfermedad cardiovascular ocurren con mayor frecuencia en las PVV que las no infectadas independientemente de que cumplan TARVc o no.^(9, 51, 54) Las PVV en TARVc tienen mayor gCIM que los controles no infectados por el VIH con similares factores de riesgo cardiovascular.⁽²⁴⁾ Esto se ha descrito también en PVV estables, sin TARVc.⁽¹⁹⁾ Cabía esperar entonces que se encontrasen placas ateromatosas carotídeas al estudio doppler, tanto unilaterales como bilaterales, y engrosamiento del CIM en ambos grupos de estudio, lo cual fue lo acontecido en esta serie.

No se encontraron diferencias en cuanto a este aspecto entre los pacientes en estadios tempranos y tardíos de la enfermedad. Esto no era lo esperado según la hipótesis científica, que suponía un mayor nivel en los pacientes en estadios tardíos. La causa de esta falta de diferencia significativa la atribuimos principalmente al pequeño tamaño de la muestra, aunque podría ser que no existiese diferencia entre ambos. Pudiese ser que la TARVc y la duración de la enfermedad a pesar de un adecuado control virológico igualen el nivel proaterogénico de la propia infección sin TARVc en PVV con PTAS o en los pacientes en FT. En este sentido se puede argumentar que se ha encontrado asociación entre CLTCD4+ bajos y la incidencia de placas ateromatosas y engrosamiento del CIM en estudios Doppler carotídeos en PVV con supresión de la replicación viral mayores de 50 años de edad.⁽⁵⁵⁾ Cabe mencionar que los PVV en TARVc con supresión viral pueden haber comenzado su tratamiento en estadios tardíos de la enfermedad y mantener bajos niveles de CLTCD4+.

No se puede descartar tampoco que la propia infección por el VIH, aunque estable por tener control virológico a través de la supresión de la replicación con la TARVc sea responsable por sí sola de la generación de aterosclerosis. No encontramos trabajos previos que hayan abordado esta comparación, por lo cual resulta imposible contrastar lo encontrado en este trabajo. Este resultado garantiza la necesidad de continuar el estudio con mayor número de casos de ambos grupos.

Sin embargo, incluso en el supuesto de que existiese una igualdad o una disparidad inversa a la esperada en la hipótesis de este trabajo en relación a la frecuencia de lesiones ateroscleróticas, la magnitud de los mecanismos aterogénicos involucrados, debería diferir. Esto porque en el grupo tardío no se ejerce el efecto inducido por la terapia y en el grupo en estadios tempranos la inhibición de la replicación viral disminuye el efecto producido por la inflamación crónica. Está bastante bien documentado que la inflamación crónica está relacionada con la génesis de aterosclerosis a través de la inflamación de la pared arterial en las PVV.⁽⁵⁶⁾ Pero la inflamación arterial no se redujo con la TARVc en 6 meses en otro estudio.⁽⁵⁷⁾ Sin embargo, se ha documentado el efecto favorable del inicio temprano de la TARVc sobre la incidencia de ECV en PVV.⁽³⁰⁾ Lo que debe explicarse fundamentalmente por el control de la replicación viral tempranamente, y consiguientemente reducción de los efectos proaterogénicos inducidos por ella como la inflamación crónica. En este sentido, en un trabajo ya se demostró la relación y su posterior reducción de la rigidez arterial y de marcadores de activación inmune con el tratamiento. Este efecto fue más evidente en las PVV que comenzaron la TARVc en estadios tardíos de la enfermedad (CLTCD4+ más bajos).⁽⁵⁸⁾ También se observó reducción en la formación de células espumosas en la pared arterial de PVV con supresión viral

a pesar de mantener niveles elevados de monocitos proaterogénicos.⁽⁵⁹⁾ Finalmente mencionar que en un trabajo no se encontró diferencias en el gCIM determinado por ultrasonido carotídeo entre PVV en TARVc con supresión viral por largo tiempo y personas no infectadas por el VIH.⁽⁵⁴⁾

Esta es la principal explicación que le damos entonces al hallazgo de niveles superiores de la VSG como expresión de la inflamación crónica en forma significativa en los pacientes del grupo de estadios tardíos de la enfermedad. Sin embargo, no se puede afirmar categóricamente que se deba únicamente al efecto de la TARVc o que sea debida también o sólo por otros tratamientos, como la profilaxis de enfermedades oportunistas con el Clotrimoxazol o la Isoniacida, como habitualmente se hace en estos enfermos.⁽⁵⁸⁾ Se necesitarían estudios que controlasen estas variables.

La ausencia de esta diferencia entre los grupos en la medición del daño endotelial plantea que en estos pacientes en estadios tardíos predomina la inflamación sobre otros mecanismos fisiopatológicos en la génesis del fenómeno que trata este trabajo. En este sentido cabe mencionarse que se ha encontrado disfunción endotelial medida por DMFAB en PVV en comparación con controles no infectados.⁽¹⁹⁾ También se ha encontrado en hasta el 23% de los pacientes con diagnóstico reciente de la infección por el VIH (con un promedio de 10,6 meses desde la seroconversión hasta la realización del proceder), la cual desapareció a los 6 meses con la TARVc.⁽⁶⁰⁾ Esto puede dar explicación a este hallazgo en el grupo en estadio temprano.

La presencia de daño endotelial en PVV, evaluado a través del %DMFAB se ha explicado por asociación con el síndrome metabólico, pues en un estudio se asoció la tasa de albuminuria – creatinina a menores valores de %DMFAB y ambas con el síndrome metabólico. Esto podría explicar que no exista significación del daño endotelial en PVV con PTAS o FT si no estuviese presente el síndrome metabólico en el grupo de pacientes motivo de la investigación,⁽⁶¹⁾ En este trabajo esa variable no fue controlada. Por lo tanto no se puede afirmar que sea éste el motivo de este resultado, pero pudiese ser una explicación. Se ha encontrado igual relación con los niveles de ácido úrico en PVV en TARVc.⁽⁶²⁾ También pudiese ser que el daño endotelial estuviese presente por igual en ambos grupos, porque se ha reportado que el mismo está presente en PVV en TARVc a pesar de un control adecuado de la replicación viral.⁽⁶³⁾ Además, en otro estudio la progresión del daño endotelial medida por el %DMFAB no se relacionó con el CLTCD4+.⁽⁶⁴⁾ Todas estas razones pudiesen explicar la ausencia de diferencia del daño endotelial medido por el %DMFAB en los dos grupos de estudio a pesar de haberse hallado en los niveles de VSG. Pero también podría ser por el mismo error inducido por la muestra pequeña en el estudio, que impida detectar diferencias menores entre los grupos.

Por último, para sopesar el efecto de ambos mecanismos fisiopatológicos en la generación de las lesiones subclínicas de aterosclerosis en estos pacientes, se compararon entre los que tenían estas lesiones y los que no. Se encontró una vez más significación estadística en la diferencia a favor de la VSG en el grupo tardío en relación a los pacientes en estadios tempranos y ausencia de diferencias en el %DMFAB. Esto hace plantear que la inflamación crónica pudiese ser el mecanismo más relevante en la generación de aterosclerosis cardiovascular sobre la disfunción endotelial, en este caso evaluado por el DMFAB, donde no existieron diferencias significativas entre los grupos; y que el mismo suele tener mayor magnitud en los pacientes en estadios tardíos de la enfermedad. Pero que se requieren estudios con mayores números de casos y diseño que excluya posibles sesgos.

Conclusiones

Se detectó una incidencia elevada de lesiones de aterosclerosis subclínicas sin diferencias entre los estadios de la enfermedad. Predominó la inflamación crónica sobre el daño endotelial como mecanismo fisiopatológico generador de la aterosclerosis en estadios tardíos de la enfermedad y también en los pacientes con lesiones subclínicas. Estos hallazgos refuerzan el papel de la inflamación crónica como mecanismo aterogénico en la infección por el VIH.

Bibliografía

1. De Socio GV, Pucci G, Baldelli F, Schillaci G. Observed versus predicted cardiovascular events and all-cause death in HIV infection: a longitudinal cohort study. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):414.
2. Durand M, Chartrand-Lefebvre C, Baril JG, Trottier S, Trottier B, Harris M, et al. The Canadian HIV and aging cohort study - determinants of increased risk of cardiovascular diseases in HIV-infected individuals: rationale and study protocol. *BMC infectious diseases*. 2017;17(611).
3. Augustemak de Lima LR, Petroski EL, Moreno YMF. Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVE Health Study. *PloS one*. 2018;13(1):e0190785.
4. Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, Rezaeian P, Ketlogetswe K, Tracy R, et al. Inflammatory Markers Associated With Subclinical Coronary Artery Disease: The Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6).
5. Beltran LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Garcia-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vascular health and risk management*. 2015;11:35-48.

6. Kirichenko TV, Myasoedova VA, Shimonova TE, Melnichenko AA, Sviridov D, Sobenin IA, et al. Atherosclerosis in subjects newly diagnosed with human immunodeficiency virus infection. *Bioscience reports*. 2018;38(4).
7. Falcao Mda C, Zirpoli JC, Albuquerque VM, Markman Filho B, Araujo NA, Falcao CA, et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;99(5):971-8.
8. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, et al. Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PloS one*. 2019;14(4):e0214735.
9. Lin H, Ding Y, Ning C, Qiao X, Chen X, Chen X, et al. Age-specific associations between HIV infection and carotid artery intima-media thickness in China: a cross-sectional evaluation of baseline data from the CHART cohort. *The lancet HIV*. 2019;6(12):e860-e8.
10. Anand AR, Rachel G, Parthasarathy D. HIV Proteins and Endothelial Dysfunction: Implications in Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:185.
11. Sinha A, Feinstein M.J. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019(35):270-9.
12. O'Dwyer EJ, Bhamra-Ariza P, Rao S, Emmanuel S, Carr A, Holloway CJ. Lower coronary plaque burden in patients with HIV presenting with acute coronary syndrome. *Open heart*. 2016;3(2):e000511.
13. Hanna DB, Lin J, Post WS, Hodis HN, Xue X, Anastos K, et al. Association of Macrophage Inflammation Biomarkers With Progression of Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis in HIV-Infected Women and Men. *J Infect Dis*. 2017;215(9):1352-61.
14. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(25):3084-98.
15. Iantorno M, Schar M, Soleimanifard S, Brown TT, Moore R, Barditch-Crovo P, et al. Coronary artery endothelial dysfunction is present in HIV-positive individuals without significant coronary artery disease. *AIDS (London, England)*. 2017;31(9):1281-9.
16. Haissman JM, Haugaard AK, Knudsen A, Kristoffersen US, Seljeflot I, Pedersen KK, et al. Marker of Endothelial Dysfunction Asymmetric Dimethylarginine Is Elevated in HIV Infection but Not Associated With Subclinical Atherosclerosis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2016;73(5):507-13.
17. Iantorno M, Soleimanifard S, Schar M, Brown TT, Bonanno G, Barditch-Crovo P, et al. Regional coronary endothelial dysfunction is related to the degree of local epicardial fat in people with HIV. *Atherosclerosis*. 2018;278:7-14.

18. Lai H, Stitzer M, Treisman G, Moore R, Brinker J, Gerstenblith G, et al. Cocaine Abstinence and Reduced Use Associated With Lowered Marker of Endothelial Dysfunction in African Americans: A Preliminary Study. *Journal of addiction medicine*. 2015;9(4):331-9.
19. Sharma A, Gupta N, Srivastava D. Carotid intima-media thickness, flow-mediated dilatation and proteinuria in patients of human immunodeficiency virus-positive patients: A case-control study. *Journal of family medicine and primary care*. 2018;7(2):362-7.
20. Sokoya T, Steel HC. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators of inflammation*. 2017;2017(ID 6825493):16 pages.
21. Kayima J, Nyakoojo W, Nakanjako D, Costa MA, Longenecker CT, Simon DI. Acute Spontaneous Coronary Artery Thrombosis as Initial Presentation of HIV Infection in a Young Man. *Case reports in cardiology*. 2015;2015:342348.
22. Lin J, Xue X, Anastos K, Cohen MH, Gange SJ, Lazar JM, et al. Elevated Microparticle Tissue Factor Activity Is Associated With Carotid Artery Plaque in HIV-Infected Women. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2019;81(1):36-43.
23. Barska K, Kwiatkowska W, Knysz B, Arczynska K, Karczewski M, Witkiewicz W. The role of the tissue factor and its inhibitor in the development of subclinical atherosclerosis in people living with HIV. *PloS one*. 2017;12(7):e0181533.
24. LaBounty TM, Hardy WD, Fan Z, Yumul R, Li D, Dharmakumar R, et al. Carotid artery thickness is associated with chronic use of highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus: A 3.0 Tesla magnetic resonance imaging study. *HIV medicine*. 2016;17(7):516-23.
25. Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, et al. Carotid Intimal Medial Thickness in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: Effects of Protease Inhibitor Use, Cardiac Risk Factors, and the Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4916-24.
26. Schoepf IC, Buechel RR, Kovari H, Hammoud DA, Tarr PE. Subclinical Atherosclerosis Imaging in People Living with HIV. 2019;8(8).
27. Nezu T, Hosomo N, Acki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016;23(1):18-31.
28. Saba L, Jamthikar A, Gupta D, Khanna N, Viskovic K, Suri H, et al. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited? *International Angiology*. 2019;38(6):451/65.
29. Mateo I, Morillas P, Quiles J, Castillo J, Andrade H, Roldán J, et al. ¿Qué medida del grosor íntima-media carotídeo caracteriza mejor la carga aterosclerótica del paciente hipertenso: valor máximo o medio? *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(5):417-20.

30. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015(373):795-807.
31. Díaz HM, Pérez MT, Lubián AL, Nibot C, Cruz O, Silva E, et al. HIV Detection in Cuba: Role and Results of the National Laboratory Network. *MEDICC Review*. 2011;13(2):9-13.
32. MINSAP. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. ISBN: 978-959-283-180-3. 2019;Resolución 56/2019(1):1-271.
33. Antinori A CT, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, Girardi E, Johnson M, Kirk O, Lundgren J, Mocroft A, Monforte AdA, Phillips A, Raben D, Rockstroh JK, Sabin C, SönnnerborgA, and de Wolf F. For the European Late Presenter Consensus working group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV medicine*. 2011;12:61–4.
34. COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0. 2020.
35. McKinnon KM. Flow Cytometry: An Overview. 2018;120(1):5.1.-5.1.11.
36. BD Biosciences. BD FACSPresto™. A complete CD4 testing solution. . 2020.
37. Aloka ProSound Alpha 5 SX. Sistema de Performance Premium. 2020.
38. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):93-111.
39. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290-6.
40. WHO. Global Health Sector Strategy on HIV. 2016–2021. Towards Ending Aids.2016 2022 Sept 15 [cited 2022 Sept 15]:[1-60 pp.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246178/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf?sequence=1>.
41. WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. July 2017 Geneva. Switzerland. World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.:1-56.
42. UNAIDS. UNAIDS DATA 2019. . 2019:1-476.
43. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J, Carr Pérez A. Linfocitos TCD4+ y carga viral en pacientes con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2014;33:304-12.
44. Cardoso-García D, Escobar-Carmona E, Machado-Hernández M. Debut sida en el municipio Sancti Spíritus. 2000 – 2011. *Gaceta Médica Espirituana*. 2012;14(Supl 1):1-9.

45. Kujawski SA, Lamb MR, Lahuerta M, McNairy ML, Ahoua L, Abacassamo F, et al. Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease at Diagnosis in Mozambique and Swaziland. *Open forum infectious diseases*. 2017;4(3):ofx156-ofx.
46. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, et al. Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study. *AIDS research and therapy*. 2017;14(8):1-7.
47. Chkhartishvili N, Chokoshvili O, Bolokadze N, Tsintsadze M, Sharvadze L, Gabunia P, et al. Late presentation of HIV infection in the country of Georgia: 2012-2015. *PloS one*. 2017;12(10):e0186835.
48. Casadellà M, Manzardo C, Noguera-Julian M, Ferrer E, Domingo P, Pérez-Álvarez S, et al. Clinical value of ultradeep HIV-1 genotyping and tropism testing in late presenters with advanced disease. *AIDS (London, England)*. 2015;29(12).
49. Oropesa González L, Sánchez Valdez L, Berdasquera Corcho D, Gala González Á, Pérez Ávila JL, Isela Lantero M. Debut clínico de SIDA en Cuba. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2007;59(2):127-33.
50. Ruiz Hernández I, Jiménez Ventosa Y. Incidencia del debut clínico de VIH/sida en Matanzas. 1996-2008. *Revista Médica Electrónica*. 2011;33:140-7.
51. Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;110(5):402-10.
52. Leite KME, Santos Junior GG, Godoi E, Vasconcelos AF, Lorena VMB, Araujo PSR, et al. Inflammatory Biomarkers and Carotid Thickness in HIV Infected Patients under Antiretroviral Therapy, Undetectable HIV-1 Viral Load, and Low Cardiovascular Risk. *Arq Bras Cardiol*. 2019:0.
53. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS (London, England)*. 2000;14(16):F123-F8.
54. Puthcharoen O, Pleumkanitkul S, Chutinet A, Vongsayan P, Samajarn J, Sophonphan J, et al. Comparable carotid intima-media thickness among long-term virologically suppressed individuals with HIV and those without HIV in Thailand. *Nature communications*. 2019;5(1):23-7.
55. Siwamogsatham S, Chutinet A, Vongsayan P, Samajarn J, Puthcharoen O, Aponpong T, et al. Low CD4 Cell Counts Are Associated with Carotid Plaque and Intima-Media Thickness in Virologically Suppressed HIV-Infected Asians Older Than 50 Years. *AIDS care*. 2019;35(11-12):1160-9.

56. Tawakol A, Ishai A, Li D, Takx RA, Hur S, Kaiser Y, et al. Association of Arterial and Lymph Node Inflammation With Distinct Inflammatory Pathways in Human Immunodeficiency Virus Infection. *JAMA cardiology*. 2017;2(2):163-71.
57. Zanni MV, Toribio M, Robbins GK, Burdo TH, Lu MT, Ishai AE, et al. Effects of Antiretroviral Therapy on Immune Function and Arterial Inflammation in Treatment-Naive Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *JAMA cardiology*. 2016;1(4):474-80.
58. Kelly C, Mwandumba HC, Heyderman RS, Jambo K, Kamng'ona R, Chammudzi M, et al. HIV-Related Arterial Stiffness in Malawian Adults Is Associated With the Proportion of PD-1–Expressing CD8+ T Cells and Reverses With Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019;219(12):1948-58.
59. Angelovich TA, Trevillyan JM, Hoy JF, Wong ME, Agius PA, Hearps AC, et al. Monocytes from men living with HIV exhibit heightened atherogenic potential despite long term viral suppression with ART. *AIDS (London, England)*. 2019.
60. Bush KNV, Teel JL, Watts JA, Gore RS, Alvarado G, Harper NL, et al. Association of Endothelial Dysfunction and Antiretroviral Therapy in Early HIV Infection. *JAMA network open*. 2019;2(10):e1913615.
61. Pirro M, Mannarino MR, Francisci D, Schiaroli E, Bianconi V, Bagaglia F, et al. Urinary albumin-to-creatinine ratio is associated with endothelial dysfunction in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Scientific reports*. 2016;6:28741.
62. Pirro M, Bianconi V, Schiaroli E, Francisci D, Mannarino MR, Bagaglia F, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with endothelial dysfunction in HIV patients receiving highly-active antiretroviral therapy. *Atherosclerosis*. 2018;272:101-7.
63. Mosepele M, Mohammed T, Mupfumi L, Moyo S, Bennett K, Lockman S, et al. HIV disease is associated with increased biomarkers of endothelial dysfunction despite viral suppression on long-term antiretroviral therapy in Botswana. *Cardiovascular journal of Africa*. 2018;29(3):155-61.
64. Oduyungbo A, Smieja M, Thabane L, Smaill F, Gough K, Gill J, et al. Comparison of brachial and carotid artery ultrasound for assessing extent of subclinical atherosclerosis in HIV: a prospective cohort study. *AIDS research and therapy*. 2009;6:11.