

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ” (IPK)



**Utilidad de la oftalmoscopia directa en la detección temprana de arterioesclerosis en pacientes con VIH.
Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”,
septiembre 2018 – septiembre 2019.**

AUTOR:

Dr. Nelson Reinaldo Hernández Llossas
Especialista I Grado en Medicina General Integral
Especialista I Grado en Oftalmología

TUTOR:

Dr. Narciso Argelio Jiménez Pérez, MsC.
Especialista de 2do grado en Medicina Interna

ASESOR:

Dr. Daniel González Rubio, MsC, DrC.
Especialista de 2do grado Medicina Interna

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÁSTER EN
INFECTOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES**

LA HABANA-CUBA, 2019

DEDICATORIA

A mi Madre incansable, a mi amorosa Esposa y cariñosas Hijas, retaguardia firme que me permite poder hacer algo de ciencia.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su comprensión y apoyo en todo momento.

A los profesores por su guía y oportunos consejos en especial al Dr. Daniel González.

A los compañeros de la maestría especialmente a la Dra. Junia Leicea por brindarme su amistad.

A los médicos, enfermeras y empleadas de la consulta del IPK por su apoyo.

A todos los que contribuyeron de una forma u otra a la culminación de esta tesis.

ÍNDICE

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA.....	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE	iv
RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	7
MARCO TEÓRICO.....	8
1. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	8
1.1. Aspectos generales	8
1.2. Estructura del VIH.....	9
1.3. Epidemiología	9
1.4. Patogenia.....	10
1.5. Vías de transmisión	11
1.5.1. Vía sexual	11
1.5.2. Uso de sangre y hemoderivados contaminados	11
1.5.3. Trasmisión de la madre al feto o trasmisión vertical.....	11
1.6. Manifestaciones clínicas	12
1.6.1. Fase de infección aguda retroviral	12
1.6.2. Fase asintomática de la infección por VIH u oportunistas menores	13
1.6.3. Fase sintomática de la infección por VIH u oportunistas menores	13
1.6.4. Fase Sida u oportunistas mayores	14
1.6.5. Clasificación clínica	15
1.6.6. Diagnóstico de infección por VIH	15
1.6.6.1. Evaluación clínica	16
1.6.6.2. Recuento de CD4	16
1.6.6.3. Estudios de imagen	17
1.6.6.4. Pruebas de diagnóstico específicas	17

2. RETINA.....	20
2.1. Estudio de la microvasculatura	20
2.2. Signos vasculares retinianos y riesgo de enfermedad coronaria.....	22
2.3. Calibre de vasos retinianos y riesgo de enfermedad coronaria	24
3. VIH Y ATEROSCLEROSIS	24
3.1. Infección por VIH y la aterosclerosis en la era de los ARV	24
3.2. Características de la placa aterosclerótica de alto riesgo en el VIH	25
3.3. Biomarcadores de aterosclerosis asociada al VIH.....	27
3.4. Contribuciones de factores de riesgo y comorbilidades.....	28
3.5. Mecanismos celulares subyacentes	28
3.6. Potenciales mecanismos moleculares	31
3.7. Modelos <i>in vivo</i> sobre la aterosclerosis asociada por VIH	31
MATERIAL Y MÉTODO.....	33
DISEÑO DEL ESTUDIO	33
Universo (N).....	33
Muestra (n)	33
Criterios de inclusión	33
Criterios de exclusión	33
Criterios de inclusión	34
Criterios de exclusión	34
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	34
Operacionalización de Variables	35
PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	37
PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	39
CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
Tabla 1. Distribución según edad y sexo en grupo VIH+	41
Tabla 2. Distribución según examen retinal y edad en paciente VIH.....	42
Tabla 3. Distribución según alteraciones en vasos retinianos y tiempo de diagnóstico de VIH.....	46

Tabla 4. Distribución según alteraciones en vasos retinianos y tiempo de tratamiento antirretroviral.	48
Tabla 5. Distribución según alteraciones en vasos retinianos y carga viral	50
Tabla 6. Distribución según examen retinal y recuento de CD4	52
Tabla 7. Distribución según examen retiniano y factores metabólicos en sangre..	54
Tabla 8. Distribución según examen retinal entre grupos de estudio.	57
Tabla 9. Distribución según arterioesclerosis retinal entren grupos de estudio.....	57
CONCLUSIONES	61
RECOMENDACIONES.....	62
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	63
ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: El tratamiento antirretroviral, ha aumentado la esperanza de vida en pacientes VIH, observándose enfermedades asociadas a alteraciones arterioescleróticas, con expresión en la microvasculatura retinal.

Objetivo: Determinar la utilidad de la oftalmoscopia directa en la detección temprana de arterioesclerosis retinal en pacientes con VIH atendidos en el IPK, desde septiembre 2018 hasta septiembre 2019.

Material y Método: En un estudio descriptivo, de corte transversal, se incluyeron 51 pacientes con VIH y 51 sin VIH. Se les realizó una oftalmoscopia directa, determinación de carga viral y CD4+ al primer grupo, así como colesterol, triglicéridos y glicemia a ambos grupos.

Resultados: Las lesiones arterioescleróticas retinales en el paciente VIH se ven con más frecuencia en el grupo de 32-35 años de edad (42,8%), con 10 o más años del diagnóstico de VIH (64,3%) con cargas virales no detectables (57,1%) y asociadas a la Hiperglicemia y la hipertrigliceridemia. En pacientes VIH el 23,5% tenían retinopatía arterioesclerótica grado I y 3,9% grado II, con una probabilidad 6 veces mayor de sufrir retinopatía arterioesclerótica que en pacientes no VIH, los que solo mostraron alteración grado I para un 5,6 %.

Conclusiones: La oftalmoscopia directa es, útil para el diagnóstico temprano de arterioesclerosis retinal en pacientes con VIH. Más frecuente en el grupo de mayor edad, de mayor tiempo con diagnóstico de infección y con cargas virales no detectables, además se asocian a hiperglicemia e hipertrigliceridemia. Las lesiones son más frecuentes en infectados por VIH que en no infectados.

Palabras claves: VIH, arterioesclerosis, oftalmoscopia.

IPK: Instituto de medicina tropical Pedro Kourí.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN

La historia del VIH comenzó cuando se reconoció la infección por primera vez a mediados de 1981, fecha en que se informaron grupos inusuales de *neumonía por Pneumocystis jirovecii* y sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales jóvenes y previamente sanos en la ciudad de Nueva York, Los Ángeles y San Francisco;¹ desde entonces hasta la fecha han sido millones los afectados; para 2016 a nivel mundial, había alrededor de 37 millones de personas que vivían con el VIH; alrededor de un millón de muertes se había producido y 1,8 millones de nuevas infecciones.² La carga de la epidemia varía considerablemente entre las regiones del mundo y dentro de los países. África subsahariana representa aproximadamente el 70% de las personas que viven con el VIH en todo el mundo y sigue siendo la región más gravemente afectada con una prevalencia del VIH en adultos del 4,4%. En el resto del mundo, la prevalencia del VIH es inferior a 1%, excepto en algunos países del Caribe como Haití y las Bahamas. Incluso en África subsahariana, la carga o la epidemia varía significativamente. Por ejemplo, la prevalencia del VIH en adultos en Swazilandia, Botswana y Lesotho supera el 20%, mientras que en Somalia y Senegal es de alrededor del 0,5%. Sudáfrica, con una prevalencia estimada del VIH del 19,2%, es el país con la mayor población de personas que viven con el VIH, con un estimado de 7 millones de personas que viven con el VIH en 2015.³ Las tasas de infección por VIH entre la población general en América Latina se han mantenido estables en menos del 1%, pero el Caribe sigue siendo un área con algunas de las tasas de prevalencia de VIH más altas del mundo.⁴ En la mayoría de los países de América Latina, la epidemia se concentra en poblaciones claves como hombre que tienen sexo con hombre (HSH) y mujeres transgénero que tienen las tasas de prevalencia más altas (10,6 y 17,7% respectivamente) y la mayoría de las nuevas infecciones ocurren entre HSH.⁵

En Cuba, desde 1986 hasta diciembre de 2017 se han diagnosticado 28 659 personas con VIH de las cuales 4 159 han fallecido por esta enfermedad, 23 500

vivían con VIH y de estas 5 789 con 50 o más años de edad para un 24,66 % del total. Datos que nos hacen reflexionar sobre la tendencia actual hacia el envejecimiento progresivo de los pacientes viviendo con VIH. La mortalidad en ambos sexos por el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el 2018 fue de 477 defunciones para una tasa de 4,2/100 000 habitantes, ocurriendo en el sexo masculino 396 defunciones y en el sexo femenino 81 defunciones⁶

Mientras que aproximadamente 20 millones de personas infectadas por el VIH están ahora en tratamiento antirretroviral (ARV), un número similar de personas aún necesitan iniciarse en el tratamiento para obtener plenamente sus beneficios de supervivencia individual y sus beneficios de prevención a nivel de población.⁷ Sin embargo esta cobertura de grandes poblaciones accediendo a la terapia antirretroviral (ART), ha conseguido un aumento exponencial de la esperanza de vida de los pacientes VIH lo que ha generado un nuevo problema, como son las comorbilidades asociadas al VIH, incluidos los trastornos neurocognitivos y las enfermedades cardiovasculares (ECV) asociados al VIH⁸, es decir, que tras la introducción de la terapia antirretroviral, diversas alteraciones metabólicas se han observado, principalmente relacionadas al perfil lipídico y resistencia a la insulina, lo cual es debido al propio VIH, a la terapia antirretroviral y a la elevada prevalencia de factores clásicos de riesgo. Varias líneas de evidencias han sugerido que la aterosclerosis puede ser más frecuente o desarrollarse más rápido en individuos VIH+, especialmente los tratados con las potentes combinaciones de antirretrovirales.⁹ De tal manera que desde el inicio de la terapia antirretroviral, los pacientes VIH+ tienen un riesgo cada vez mayor de sufrir complicaciones cardiovasculares más comunes asociadas con la aterosclerosis, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca.¹⁰

Los datos sugieren que los pacientes VIH+ tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales (FRT), como hipertensión, diabetes y dislipidemia.¹¹ Existe una amplia evidencia que sugiere que incluso cuando se controlan estos FRT, los pacientes con VIH aún tienen un riesgo más alto (1,5 a 3 veces) de desarrollar ECV¹², además, en estos pacientes se observan complicaciones asociadas al

tratamiento, como dislipidemia, hiperglucemia o diabetes y lipodistrofia, factores que predisponen a una mayor incidencia de ECV, con otra problemática farmacológica y nutricional.¹³

Está demostrado que los pacientes infectados con el VIH pueden presentar lesiones de aterosclerosis subclínicas con una frecuencia mayor de la esperada en la población general, aunque en diversas series publicadas los estudios de incidencia y mortalidad son limitados, y hasta a veces contradictorios, dado que, mientras que en un estudio con análisis de multivarianza se estableció que sólo los factores clásicos (tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión e historia familiar) se relacionaban con la enfermedad coronaria en pacientes tratados con ARV, en otra, se vio que tras la aparición de los ARV en los tratamientos, la incidencia del infarto agudo de miocardio (IMA) pasó de 0,86 a 3,41/ 1000 pacientes /año.¹⁴

Las personas infectadas por el VIH tienen una aterogénesis acelerada, en comparación con la población general con un inicio más temprano.¹⁵ Los mecanismos biológicos subyacentes a dicho riesgo no están claros.¹⁶

Se han propuesto mecanismos de activación inmunitaria e inflamación como la causa de una EAC anterior en el VIH. Se cree que el VIH desempeña un papel crucial en la patogénesis de la aterosclerosis en la infección por VIH. Además de la alta prevalencia de los factores de riesgo de ECV tradicionales en individuos infectados por el VIH, se ha hipotetizado que varios factores, como la inmunosupresión, la inflamación, la capacidad del VIH para inducir la transformación de las células espumosas, la exposición acumulativa a los medicamentos antirretrovirales y las disfunciones mitocondriales y metabólicas están implicados en la aterosclerosis asociada al VIH.¹⁷

Las características patológicas distintivas de la aterosclerosis inducida por el VIH son placas inflamatorias y no calcificadas que son más vulnerables a la ruptura, lo que resulta en infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Se ha reconocido el papel aterogénico de la activación e inflamación de las células inmunes en la infección por VIH. Los eventos inmunes de la aterosclerosis son complicados en

pacientes VIH+ con ARV, factores de riesgo de estilo de vida y comorbilidades. La infección por VIH, ya sea productiva o latente, media una serie de vías de señalización molecular, que incluyen la activación de la inflamación, la inhibición de la autofagia y la inducción de estrés oxidativo (EO) y especies reactiva (ER), todos los cuales tienen un papel patogénico establecido en la aterosclerosis. La contribución de estas vías a la activación de las células inmunes y la inflamación en la vasculatura, lo que lleva a la iniciación, progresión y ruptura de la aterosclerosis, aún requiere más investigación.¹⁸

La aterogénesis asociada al VIH puede complicarse aún más por ARV, abuso de drogas, infecciones oportunistas (IO) y enfermedad renal y factores de riesgo de aterosclerosis tradicionales, como se mencionaron anteriormente.¹⁹ En pacientes con ARV, la infección por VIH no solo media la activación de las células inmunes y la disfunción endotelial, sino que también activa una variedad de vías celulares, como la formación de inflammasoma / activación de caspasa-1, autofagia, estrés oxidativo y retículo endoplásmico estrés. Estos mecanismos tienen una contribución establecida en el desarrollo de la aterosclerosis tradicional. Sin embargo, nuestra comprensión de las funciones patogénicas de la infección por VIH, la activación de las células inmunes y los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a la aterogénesis asociada al VIH es muy limitada y se obtiene en gran medida de la observación clínica.

Esto es particularmente cierto ya que los datos emergentes indican que incluso después de controlar los factores de riesgo tradicionales (incluida la edad), los pacientes infectados por el VIH tienen tasas más altas de aterosclerosis que las personas seronegativas al VIH.²⁰ Varios factores pueden contribuir a este riesgo, incluyendo los efectos directos de la replicación del VIH en el endotelio. En un gran estudio clínico aleatorizado que comparó la terapia antirretroviral continua con la terapia antirretroviral intermitente el estudio Estrategia para la Administración de Terapia Antirretroviral (SMART), interrumpir la terapia (o no comenzar la terapia) se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares,²¹ lo que sugiere que cualquiera de estos factores asociados con el VIH (replicación viral,

inmunodeficiencia, inflamación) puede estar causalmente asociada con enfermedad cardiovascular prematura.

Entre los hombres infectados por el VIH, Lo et al.²² Demostraron previamente una mayor prevalencia de placa aterosclerótica no calcificada. En datos más recientes de la misma cohorte, también demostramos que los niveles solubles de CD163 (sCD163) aumentan en los hombres infectados por el VIH y están asociados con la placa no calcificada.²³ El CD163 es un receptor captador específico de monocitos-macrófagos escindido de monocitos y macrófagos activados durante la inflamación. Entre los pacientes no infectados por el VIH, se ha encontrado que los niveles elevados de sCD163 están asociados con la enfermedad de las arterias coronarias.²⁴

Una de las estructuras vasculares notables y sensiblemente afectadas, son las arterias retinianas, las cuales se producen importantes cambios ateroscleróticos que se caracterizan por el engrosamiento de la pared arterial y el depósito de lípidos en la íntima, a menudo asociados con fibrosis e incluso calcificación de arterias más grandes.²⁵

El sistema microvascular de la retina puede considerarse como parte del sistema cerebrovascular. La arteria retiniana central es una rama de la arteria oftálmica e indirectamente de la arteria carótida interna. El estudio de las arteriolas retinianas como sustituto del estudio de las arteriolas intracraneales puede ofrecer posibilidades para una evaluación no invasiva del sistema cerebrovascular. La vena central de la retina drena hacia la vena oftálmica superior y, finalmente, hacia el seno cavernoso intracraneal. Los cambios en las venas retinianas pueden reflejar cambios en el sistema venoso intracraneal. Numerosos estudios han revelado relaciones entre la hipertensión arterial y los cambios microvasculares de la retina, como los signos de cruce arteriovenoso, el adelgazamiento de la arteria retiniana y un aumento de la relación arteriovenosa. Otras investigaciones han mostrado una correlaciones entre anomalías microvasculares de la retina, defectos de la capa de fibras nerviosas

de la retina y una mayor prevalencia de accidentes cerebrovasculares agudos o previos.²⁶

Por todas las consideraciones anteriores, la retina es un sitio único donde la microcirculación se puede visualizar directamente, brindando la oportunidad de estudiar *in vivo* la estructura y la patología de la circulación humana y la posibilidad de detectar cambios en la microvasculatura relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Además, la vasculatura retiniana se puede ver directamente no solo por oftalmoscopia sino también por fotografía, lo que permite registros duraderos en una serie de puntos temporales.²⁷

De tal manera que las lesiones ateroscleróticas que suelen aparecer en pacientes con VIH podrían ser sospechadas tempranamente a través de la oftalmoscopia directa e indirecta, estudios que son métodos sencillos, mínimamente invasivos y de bajo costo de las arterias retinianas. Esto podría ayudar a descubrir pacientes con alto riesgo de aterosclerosis de arterias coronarias y carótidas.

Esta novedosa necesidad de abordar el riesgo cardiovascular como parte del cuidado del paciente VIH resalta la importancia de tratar al paciente de forma integral, ya que la aterosclerosis subclínica se asocia con un mayor riesgo de eventos fatales, contribuyendo al abordar este problema a reducir las consecuencias de la aterosclerosis asociada con el VIH y sus complicaciones como carga importante para la salud humana. Es necesario comprender cómo la infección por VIH contribuye al desarrollo de la aterosclerosis y determinar cómo los factores de riesgo subyacentes pueden acelerar este proceso. Este conocimiento podría ayudar en el desarrollo de la medicina personalizada para la aterosclerosis y las complicaciones ateroscleróticas en pacientes con VIH, por lo cual en la presente investigación se planteó el siguiente problema científico: ¿Es posible detectar tempranamente la arterioesclerosis en pacientes con infección por VIH evaluando el daño retinal por medio de la oftalmoscopia directa?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la utilidad de la oftalmoscopia directa en la detección temprana de arterioesclerosis en pacientes con VIH, atendidos en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, durante el 2019.

Objetivos específicos

1. Identificar las lesiones arterioescleróticas en vasos retinianos por medio de la oftalmoscopia directa.
2. Caracterizar las lesiones arterioescleróticas en vasos retinianos en el paciente con infección por VIH según variables a estudiar.
3. Comparar los hallazgos oftalmológicos obtenidos entre pacientes con y sin infección por VIH.

MARCO TEÓRICO

1. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

1.1. Aspectos generales²⁸

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus (de la familia Retroviridae). Fue descubierto y considerado como el agente de la naciente epidemia de sida por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983. El virión es esférico, dotado de una envoltura y con una cápside proteica. Su genoma es una cadena de Ácido ribonucleico (ARN) monocatenario que debe copiarse provisionalmente al Acido desoxiribonucleico (ADN) para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectables, especialmente de los linfocitos T4.

El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los retrovirus y se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas de transcriptasa inversa. Con la demostración de la existencia de la transcriptasa inversa, se inició en la década de 1970 la búsqueda de los retrovirus humanos, que permitió el aislamiento en 1980 del virus de la leucemia de células T del adulto, HTLV-I. El VIH tiene un diámetro de aproximadamente 100 nanómetros. Su parte exterior es la "cubierta", una membrana que originalmente pertenecía a la célula de donde el virus emergió. En la cubierta se encuentra una proteína del virus, la gp41, o "glicoproteína transmembrana". Conectada a la gp41 está la gp120, la cual puede unirse al receptor CD4 localizado en la superficie de los linfocitos T para penetrar en ellos. El núcleo tiene la "cápside", compuesta por la proteína p24. En su interior está el ARN, la forma de información genética del VIH.

1.2. Estructura del VIH

Genes estructurales

- gag: grupo antigénico. Codifica para proteínas de la nucleocápside (Gag).
- pol: codifica para la transcriptasa reversa, ARNasa, proteasa, integrasa (Pol).
- env: codifica para las proteínas de la envoltura viral, gp 120 y gp41 o transmembrana.
- tat: acelerador de la transcripción reversa.
- rev: regula la expresión viral, el transporte de ARN del núcleo al citoplasma y la unión de secuencias del ARN viral.

Genes accesorios

- nef: factor “negativo” regula a la baja los CD4+ y los complejos mayores de histocompatibilidad o CMH-I, se une a las quinasas celulares, esencial para la inducción de la enfermedad in vivo. Activa las células T.
- vpu: proteína viral desconocida, regula a la baja los CD4+ y CMH clase I: promueve la liberación viral.
- vif: factor de infectividad viral, facilita la maduración del virión
- vpr: proteína viral reguladora, detiene la proliferación celular.
- vpx : proteína viral X solo en VIH-2.²⁹

1.3. Epidemiología

La infección por VIH es considerada, hoy en día, una epidemia a nivel global de difícil control. Se trata de una infección crónica que, sin tratamiento, origina importantes tasas de mortalidad. Para las Naciones Unidas, poner freno a las nuevas infecciones VIH ha sido uno de los objetivos iniciales en la lucha contra la epidemia y, actualmente, el nuevo plan global para la infancia sería conseguir la eliminación de nuevas infecciones en niños y mantener a sus madres con vida, una estrategia

denominada “Start Free, Stay Free AIDS Free”. Los registros epidemiológicos publicados por ONUSIDA estiman que, a finales de 2017, se encontraban viviendo con VIH en el mundo 36,9 millones de personas, la mayoría en África Subsahariana (25,8 millones), de las cuales 1,8 millones son niños y adolescentes.³⁰

1.4. Patogenia

Los virus que producen la infección por VIH son retrovirus, los cuales son virus ARN que se replican mediante un ADN intermediario, que depende del ADN polimerasa o retrotranscriptasa, proveniente del ARN y que se encuentra dentro del virión. Este conjunto enzimático permite copiar o transcribir información genética de tipo ARN a ADN. Este proceso para sintetizar una partícula a partir de una información genética en forma de ARN, solo es atribuible a estos virus.

Asimismo, la familia de los retrovirus está dividida en varias subfamilias: *oncoviridae*, *espumaviridae* y los *lentiviridae*, las cuales tienen, desde el punto de vista de sus acciones biológicas, diferentes características. Estos últimos producen inmunodeficiencia, pues causan la destrucción lenta y progresiva de las células que infectan. Dentro de este subgrupo los que provocan la enfermedad en los seres humanos son el VIH- 1 y 2, descubiertos 1983 y 1986, respectivamente.

El virus VIH- 1 tiene varios serotipos y se clasifican en 3 grandes grupos: M (*main*), O (*outlier*) y N (New, No M, No O). El primero causa la mayoría de las infecciones que registradas a escala mundial y se conocen los serotipos siguientes: A, B, C, D, E, F, G, H, J, K. Dentro de este grupo se han identificado las cepas recombinantes, las cuales han incorporado genes de combinaciones de algunas de las cepas. El grupo O aparece en cierta parte de África y tiene el inconveniente de que los exámenes de laboratorio para su detección no son sensibles y el N se ha identificado poco, generalmente en Camerún.

El serotipo que más circula en Cuba es el B. Las cepas recombinantes se asocian a la progresión acelerada a la fase de caso sida, poca respuesta a la terapia antirretroviral y no son detectadas por los equipos de lectura de carga viral y

posibilidad de transmisibilidad en la población que vive con VIH, lo cual favorece el fenómeno de la reinfección.

Por su parte, el VIH-2, por ser de menor circulación mundial, tiene pocos serotipos: A, B, C y E.³¹

1.5. Vías de transmisión

1.5.1. Vía sexual

Representa la principal vía de infección en Cuba y en el mundo. Incluye las relaciones heterosexuales, así como la penetración anal, vaginal y el sexo oral; también se incrementan los hombres que tienen sexo con otros hombres, así como la presencia de alguna infección de transmisión sexual al momento de las relaciones sexuales desprotegidas.

1.5.2. Uso de sangre y hemoderivados contaminados

Esta vía se logró controlar en Cuba y sobre ella se mantiene vigilancia epidemiológica, pero no es posible eliminar por completo la posibilidad de transmisión, dada la existencia del período de ventana (corresponde a los primeros meses de la infección, en que las pruebas serológicas son negativas por la ausencia de anticuerpos. Por su parte, la drogadicción como vía de transmisión no es un problema de salud en este medio.

Cabe señalar que el VIH no está en el aire como otros agentes (*Mycobacterium tuberculosis*), es el contacto con las secreciones infectadas lo que resulta potencialmente contaminante, pero se toman las medidas de precaución universales para que el personal sanitario no se contamine, por lo cual no se justifican las acciones de rechazo y estigma durante la atención a estos pacientes.

1.5.3. Trasmisión de la madre al feto o trasmisión vertical

Esta incluye 3 momentos: vía transplacentaria, durante el trabajo de parto por contaminación en el canal y lactancia materna.

El riesgo de trasmisión al feto varía entre 15 y 45 %, pero hoy día se puede reducir a 1 % con la administración de la terapia antirretroviral sumamente activa, la cual

consiste en la combinación de, al menos, 3 drogas antirretrovirales. Entre los esquemas utilizados figuran: nevirapina, zidovudina y lamivudina y en caso de lograr mayor protección se recomienda usar la combinación de lopinavir/ritonavir (Kaletra), a partir de las 14 semanas de embarazo. Realizar cesárea electiva a las 39 semanas y administrar zidovudina por vía endovenosa antes del parto.

Algunos expertos recomiendan el parto transvaginal si la paciente tiene en ese momento la carga viral indetectable, pero en Cuba, según el programa se opta por la operación cesárea. Finalmente, se administra al recién nacido la zidovudina en jarabe durante 6 semanas y no lactancia materna.

Se recomienda mantener de por vida, luego del parto, la terapia antirretroviral recibida durante el embarazo, independientemente de los resultados de los estudios inmunológicos. Este último elemento ha resultado un factor determinante para mejorar la salud reproductiva de la mujer, pues le sirve para prevenir este tipo de infección en próximos embarazos.³²

1.6. Manifestaciones clínicas³³

El término sida es con frecuencia mal empleado, ya que la infección por el VIH se caracteriza por una amplia variedad de fases clínicas con sus respectivas manifestaciones, tales como la infección aguda retroviral o retrovirosis aguda, así como las fases siguientes: asintomática de la infección por VIH, sintomática y por último la de caso sida.

1.6.1. Fase de infección aguda retroviral

Se corresponde con la llegada del virus al paciente y se caracteriza desde el punto de vista clínico por 2 situaciones: puede ser asintomática, como ocurre en la mayoría de los casos, o sintomática, donde el cuadro clínico presenta síntomas muy variados, entre los cuales figuran: generales (fiebre, faringitis, linfadenopatías — cuadro parecido al de la mononucleosis infecciosa—, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida de peso); dermatológicos: erupción eritematosa maculopapular, urticaria difusa y alopecia; gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y ulceraciones mucocutáneas;

neurrológicos: cefalea, dolor retroorbitario, meningoencefalitis, neuropatía periférica, radiculitis y síndrome de Guillain-Barré.

En su mayoría, como son síntomas tan inespecíficos, es frecuente que médicos y pacientes no les den importancia y a su vez sea difícil determinar con exactitud la frecuencia de este cuadro agudo; no obstante, en diferentes estudios realizados se describen entre los más comunes: fiebre asociada a fatiga, erupción eritematosa maculopapular y síndrome adénico, parecido al de la mononucleosis infecciosa. De forma general, estos síntomas tienen un período de 6 a 8 semanas aproximadamente y no requieren tratamiento específico, solo sintomático. Durante esta fase existe el inconveniente de que la serología del VIH es negativa, aunque los antígenos virales sean positivos.

1.6.2. Fase asintomática de la infección por VIH u oportunistas menores

Después de la primera, el paciente pasa a la fase más larga de la enfermedad, la de portador asintomático, que en Cuba tiene una duración promedio de tan corto tiempo como de un año y tan larga como de 8,5 años, aunque los nuevos tratamientos la prolongan cada vez más.

De forma general, puede estar asintomático por completo o presentar un síndrome adénico con las características siguientes: más de 3 meses de evolución, con ganglios firmes pero no leñosos, móviles, no dolorosos, sin cambios en la piel que los recubre y que ocupan 2 o más regiones contiguas. Se llama linfadenopatía generalizada persistente, puede haber esplenomegalia o no y el diagnóstico en esta fase es por medio de la serología VIH, por lo cual es importante estimular por todas las vías posibles que las personas se interesen por saber su seroestatus.

16.3. Fase sintomática de la infección por VIH u oportunistas menores

Según pasan los años y progresa la enfermedad, le sigue la fase sintomática de la infección por VIH, la cual va a representar un período intermedio entre el portador asintomático y el de caso sida o final.

Aparecen los primeros síntomas o se presentan enfermedades relacionadas con una inmunodeficiencia subyacente, de modo que estos pacientes ya no estarán tan bien

como en la fase anterior, pero los problemas no serán tan graves como en la siguiente.

Clínicamente se caracteriza por distintos síntomas: generales: malestar general, astenia persistente, síndrome febril prolongado, acompañado de sudoración nocturna y pérdida de peso que puede llegar a 10%; hematológicos: anemia y trombocitopenia, con síndrome purpúrico o sin él; linfadenopáticos: pueden disminuir los ganglios linfáticos; respiratorios: tos seca persistente; digestivos: diarrea que puede durar más de un mes; dermatológicos: candidiasis bucal, dermatitis seborreica, herpes simple recidivante (anal o genital), herpes zóster y verrugas genitales, así como neurológicos: polineuropatía, síndrome ansioso depresivo y meningitis aséptica.

La duración de esta fase depende de diferentes factores, entre los cuales figuran: tipo de cepa viral infectante y respuesta inmunológica del huésped, entre otros.

16.4. Fase sida u oportunistas mayores

Es el estadio final de la infección por VIH y se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y tumores raros. Desde el punto de vista inmunológico, representa una inmunodepresión severa, con una depleción notable del número de linfocito CD4, cuya función en la respuesta inmune es bien conocida. Hay una alta replicación viral, favorecida por la debilidad del sistema inmunológico. Desde el punto de vista clínico, se considera que un paciente es un posible caso sida cuando tiene varias afecciones oportunistas mayores que así lo indiquen.

Actualmente, además de las enfermedades indicadoras de sida, también se ha incluido el término sida inmunológico, el cual incluye a pacientes con número de células CD4 menor de 200 mm^3 y clínicamente asintomático; también se ha incluido en la práctica clínica el término "debut" sida para todos aquellos casos que al momento de ser detectados tienen alguna enfermedad oportunista definitoria de sida o CD4 por debajo de 200 células. Estos casos, al ser diagnosticado en esta fase tan avanzada de la infección, se asocian con una alta mortalidad por poca respuesta a la terapia antirretroviral, reacciones adversas, irreversibilidad de la infección oportunista

que tenga en ese momento, así como dificultad para lograr la recuperación del sistema inmunológico.

1.6.5. Clasificación clínica

En 2014, el Centro de control y prevención de enfermedades de Atlanta (CDC) establecen una nueva clasificación basada fundamentalmente en criterios clínicos y nivel de CD4⁺, reclasifican los síntomas según tres estadios: Estadio (A) (síntomas leves), Estadio (B) (síntomas moderados) y Estadio (C) (síntomas graves o SIDA) y enumerados en 1, 2, 3 según si CD4⁺ más de 500/mm³ (>29%), 200 - 499/mm³ (14 – 28%) y menos de 199/mm³ (<14%) respectivamente. Del mismo modo, las categorías inmunológicas también se han redefinido. Esta nueva clasificación no ofrece un mayor beneficio clínico si se usa en lugar de la clasificación anterior, por lo que habitualmente los pacientes se siguen clasificando según las categorías de los criterios antiguos.³⁴

1.6.6. Diagnóstico de infección por VIH

No hay consenso sobre un algoritmo de diagnóstico de infecciones pulmonares en pacientes con VIH. Algunos investigadores han recomendado un enfoque empírico basado en las características clínicas y la epidemiología local. También han sugerido que las técnicas de diagnóstico solo deben considerarse para pacientes en los que la terapia empírica falla. Otros autores piensan que el objetivo siempre debería ser lograr un diagnóstico etiológico mediante muestras no invasivas inicialmente, seguidas de técnicas invasivas si estas muestras no son diagnósticas. Un estudio mostró que no tener un diagnóstico etiológico se asoció con un aumento de la mortalidad. De esta manera, es importante recordar que si bien siempre es atractivo hacer un diagnóstico único e iniciar la terapia, los procesos simultáneos múltiples son comunes en pacientes con VIH, particularmente en aquellos con un recuento de CD4 más bajo. La aparición de múltiples infecciones simultáneas puede retrasar y complicar la terapia apropiada. Además, debe tenerse en cuenta que el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes con VIH incluye condiciones infecciosas y no infecciosas.

El enfoque inicial para el diagnóstico de infecciones pulmonares en pacientes infectados por VIH comienza con una historia clínica y un examen físico adecuados. Dado que el diagnóstico diferencial es amplio, las pistas históricas pueden ser útiles para reducir las posibilidades y seleccionar la terapia empírica inicial.

1.6.6.1. Evaluación clínica

La historia debe incluir información sobre: 1) empleo actual y anterior, aficiones y hábitos (riesgo de R. equino en criadores de caballos y *Cryptococcus neoformans* en espeleólogos y criadores de palomas); 2) residencia o viaje a regiones prevalentes de tuberculosis u hongos endémicos; 3) evaluación de cualquier posible exposición a la TB activa; 4) uso de drogas intravenosas; 5) duración prolongada de la neutropenia (mayor riesgo de infección Gram-negativa o *Aspergillus*); 6) historial de infecciones previas y exposición a los antimicrobianos (riesgo de reactivación de infecciones antiguas cuando disminuye el recuento de células CD4 y mayor riesgo de organismos con resistencia a los antimicrobianos utilizados anteriormente); 7) uso actual de profilaxis de infecciones oportunistas; 8) historia y uso actual de ART; y 9) recuento de células CD4 más reciente (ver más abajo). Se deben obtener las quejas de presentación y la duración de estas quejas.

El examen físico debe buscar signos que sugieran una enfermedad extrapulmonar o diseminada que pueda unir las afecciones respiratorias y los hallazgos pulmonares. La piel puede mostrar manifestaciones de infecciones bacterianas, fúngicas o virales asociadas a los pulmones. El examen del fondo y el disco óptico pueden sugerir la presencia de infección viral por citomegalovirus (CMV), micótica o micobacteriana (principalmente tuberculosis (TB)).

1.6.6.2. Recuento de CD4

La secuencia de complicaciones pulmonares que ocurren en personas infectadas por el VIH es paralela al agotamiento de los linfocitos CD4. Como resultado, el recuento de CD4 proporciona información sobre las enfermedades pulmonares a las que el paciente es susceptible. Sin embargo, el recuento de linfocitos T CD4 medido durante la fase aguda de las infecciones no debe utilizarse para determinar la etapa

de la enfermedad del VIH, ya que se han observado disminuciones en el recuento de células CD4 en diversas infecciones.

La neumonía bacteriana (especialmente *S. pneumoniae*) y la TB pueden ocurrir al principio del curso de la infección por VIH, cuando el recuento de CD4 es > 500 células por mm³, aunque ambas aparecen con más frecuencia a medida que disminuye la función inmunológica.

La neumonía por *pneumocystis jirovecii* (PCP) y otras enfermedades fúngicas (criptococosis e infecciones fúngicas endémicas, generalmente diseminadas), micobacteriosis no tuberculosas diseminadas con afectación pulmonar, toxoplasmosis e infecciones por CMV generalmente ocurren cuando los recuentos de CD4 son < 200 cel/mm³.

1.6.6.3. Estudios de imagen

La radiografía de tórax simple es un estudio de imagen inicial apropiado para un paciente infectado con VIH con sospecha de infección pulmonar. Se debe buscar cualquier diagnóstico de anomalías nuevas, incluidos los infiltrados pulmonares, los derrames pleurales y / o la adenopatía intratorácica. Ciertos patrones radiográficos, así como el tiempo de aparición y la tasa de progresión pueden ayudar en el diagnóstico inicial.

Las tomografías axiales computarizadas (TAC) de tórax se han convertido en una parte importante de la evaluación diagnóstica de los pacientes con VIH que se sospecha que tienen infecciones pulmonares, ya que son más sensibles que las radiografías de tórax simples en la detección de enfermedad pulmonar intersticial temprana, linfadenopatía y nódulos.

1.6.6.4. Pruebas de diagnóstico específicas

Cabe mencionar el alto rendimiento general del análisis microbiológico de la muestra de esputo expectorada espontáneamente (> 50 %) en pacientes infectados por VIH con infiltrados pulmonares. En el caso de la neumonía bacteriana, el rendimiento del cultivo de esputo varía de 35 % a 60 %. Además, su disponibilidad y facilidad de rendimiento resaltan la utilidad de esta técnica. Además, debe considerarse la

necesidad de realizar cultivos de esputo sistemáticos para las micobacterias en estos pacientes.

El esputo inducido no es superior a una buena muestra expectorada para diagnosticar la TB pulmonar, pero es útil en pacientes que se sospecha que tienen TB y no pueden producir esputo. El esputo inducido, si es positivo, es diagnóstico para PCP. Se desconoce el valor de la inducción de esputo en el contexto de otras infecciones pulmonares.

El rendimiento diagnóstico de los hemocultivos es alto en las neumonías bacterianas (principalmente neumonías neumocócicas y *H. influenzae*) entre las personas infectadas por el VIH. Además, los cultivos de sangre para *H. capsulatum* y micobacterias pueden proporcionar un diagnóstico definitivo; La frecuencia de resultados positivos está inversamente relacionada con el recuento de CD4.

Las pruebas de antígenos y anticuerpos son generalmente de poco valor en el diagnóstico de infecciones agudas en el huésped infectado por el VIH. Entre las excepciones notables se incluyen ensayos diseñados para detectar el antígeno polisacárido del *histoplasma* y el antígeno *criptocócico*. El antígeno de *histoplasma* se puede detectar en la orina del 90% de los pacientes con infecciones diseminadas y en el 75% de los que tienen histoplasmosis pulmonar aguda difusa [146]. La sensibilidad es más alta cuando se analizan la orina y el suero. El antígeno *criptocócico* sérico es menos probable que sea positivo en la neumonía *criptocócica* localizada en comparación con la *criptococosis* diseminada. El ensayo tiene una excelente especificidad. El *histoplasma* y el antígeno *criptocócico* también pueden ser útiles para evaluar la respuesta o la terapia.

Otra prueba no invasiva que probablemente tiene un papel diagnóstico importante es la detección de antígeno neumocócico en la orina. No hay estudios específicos en pacientes infectados por el VIH, pero los resultados obtenidos en la población general sugieren una utilidad probable en este grupo.

La ausencia de diagnóstico de neumonías atípicas (diferente de *Legionella pneumophila*) en diferentes series sugiere que el análisis serológico de rutina para el diagnóstico de estos agentes etiológicos probablemente no sea necesario en la mayoría de los casos.

Debido a su alto rendimiento y baja tasa de complicaciones, la broncoscopia de fibra óptica sigue siendo el procedimiento de elección para diagnosticar muchas enfermedades pulmonares en pacientes infectados por el VIH. En un estudio, esta prueba logró un diagnóstico etiológico en el 56 % de los casos de infiltrados pulmonares. Las infecciones más comúnmente diagnosticadas con broncoscopia incluyeron infecciones causadas por *P. jirovecii* y micobacterias, hongos y patógenos virales. La broncoscopia fibroóptica rara vez se realiza en pacientes infectados por el VIH para el diagnóstico de neumonía bacteriana. En estos casos, para evitar la contaminación de las vías respiratorias superiores, se recomienda un sistema de catéter de doble lumen o un BAL protegido. Se deben realizar cultivos semicuantitativos de las muestras recolectadas. Cualquier uso de antibióticos antes del procedimiento broncoscópico disminuye notablemente su sensibilidad.

La aspiración con aguja transtorácica mediante guiado por tomografía computada tiene un alto rendimiento en el diagnóstico de la causa de nódulos periféricos e infiltrados localizados; El rendimiento es mucho menor en pacientes con enfermedad difusa.

La biopsia pulmonar quirúrgica, realizada mediante toracotomía o cirugía toracoscópica asistida por video, sigue siendo el procedimiento con mayor sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar parenquimatosa.

2. RETINA

2.1. Estudio de la microvasculatura

La retina es un sitio único donde la microcirculación se puede visualizar directamente, brindando la oportunidad de estudiar *in vivo* la estructura y la patología de la circulación humana y la posibilidad de detectar cambios en la microvasculatura relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.²⁷ Además, la vasculatura retiniana se puede ver directamente no solo por oftalmoscopia sino también por fotografía, lo que permite registros duraderos en una serie de puntos temporales. Estos registros fotográficos se pueden ampliar y estudiar en detalle más adelante. Avances tecnológicos recientes en programas de software de fotografía digital y procesamiento de imágenes de alta resolución han permitido la medición cuantitativa y reproducible de varios cambios en la vasculatura retiniana, denominados signos vasculares retinianos (Figura 1).³⁵

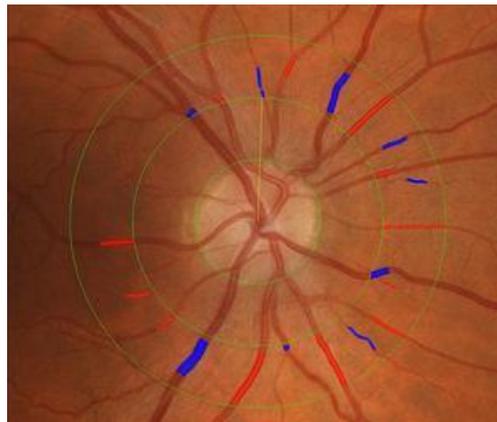


Figura 1. Medida del calibre retiniano arteriolar y venular utilizando un programa de software de imagen.

Una observación importante de los estudios iniciales es que varios signos vasculares de la retina, incluidos microaneurismas y hemorragias aisladas, estrechamiento arteriolar focal y muescas arteriovenosas, son relativamente comunes en la población adulta y son detectables a partir de fotografías de la retina en 2 a 14% de la población no diabética de adultos mayores de 40 años,³⁶ con nuevos signos que se desarrollan en 6 al 10% de las personas cada 5 años (Figura 2).³⁷

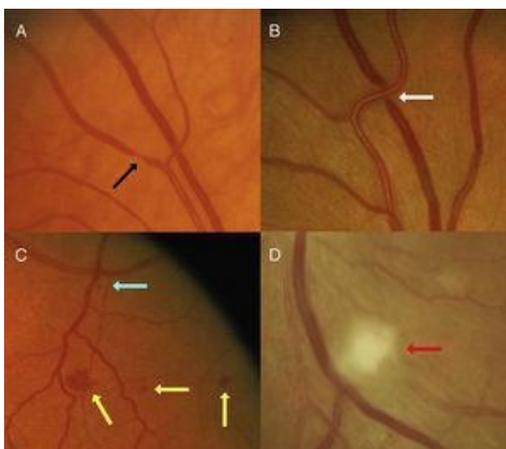


Figura 2. Ejemplos de signos vasculares retinianos. Flecha negra: estrechamiento arteriolar focal. Flecha blanca: mellas arteriovenosas. Flecha amarilla: hemorragia. Flecha azul: microaneurisma. Flecha roja: mancha de algodón.

Los estudios histopatológicos han demostrado que estos signos retinianos reflejan daño vascular por envejecimiento, hipertensión y otros procesos.³⁸ Los estudios patológicos han sugerido además que los signos retinianos están estrechamente relacionados con las patologías microvasculares de otros órganos (Ej., en personas con hipertensión, la arteriola retiniana se estrecha y sus medios se engrosan y desarrollan esclerosis), cambios escleróticos similares se han observado en pequeñas arteriolas intramiocárdicas, que en presencia de la hipertensión espectáculo estrechamiento luminal como en la retina.³⁹ El aumento de la relación media / luz de las arterias en la grasa subcutánea predice independientemente el riesgo de eventos de enfermedades cardiovasculares, incluido el infarto de miocardio.⁴⁰ Las biopsias de estas pequeñas arterias subcutáneas (generalmente obtenidas de biopsias de glúteos) indican que la remodelación vascular es una de las primeras manifestaciones de daño a órganos diana, que ocurre antes de la proteinuria o la hipertrofia cardíaca, y que es un proceso dinámico reversible.⁴¹ De importancia clínica, la magnitud de la remodelación de las arterias pequeñas tiene importancia pronóstica a lo largo de un período de 10 años, con peor pronóstico para sujetos hipertensos con mayor magnitud de remodelación.⁴² Las arteriolas tienen una estructura similar a las arterias pequeñas pero menos fibras elásticas y

musculares. Los vasos retinianos ofrecen acceso para estudiar estos pequeños cambios arteriales y arteriolares de manera no invasiva.

Se ha demostrado un rango distinto de signos vasculares retinianos más frecuentemente asociados con un accidente cerebrovascular lacunar agudo en comparación con otros subtipos de accidente cerebrovascular isquémico, lo que respalda la visión de patologías arteriolares predominantemente localizadas en la patogénesis del accidente cerebrovascular lacunar, y también sugiere un potencial para imágenes retinianas para ser utilizadas en el estudio de la enfermedad de los vasos pequeños.⁴³

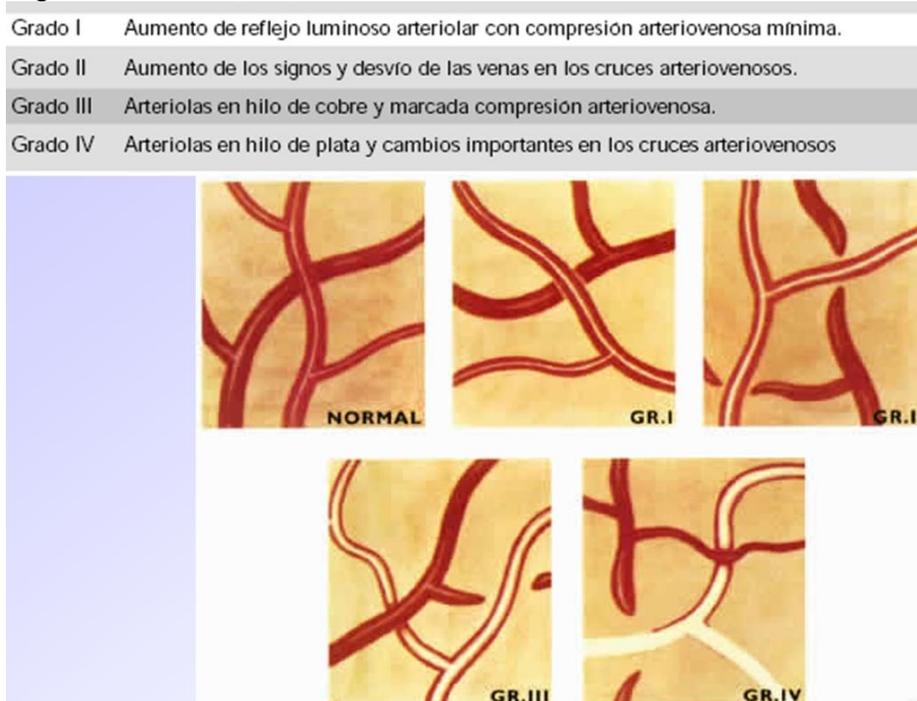
De manera análoga al vínculo entre la retina y el cerebro, hay indicios de que los cambios vasculares retinianos son paralelos a los cambios patológicos tanto en la microcirculación como en la macrocirculación coronaria. En un estudio de 234 pacientes, el estrechamiento arteriolar retiniano se asoció fuertemente con la reducción de las medidas de perfusión miocárdica en la resonancia magnética cardíaca.⁴⁴ En otros estudios, las lesiones de retinopatía se correlacionaron con la calcificación de la arteria coronaria (medida en la exploración por tomografía computarizada cardíaca) de una manera de respuesta a la dosis, con lesiones más graves asociadas con peor enfermedad de la arteria coronaria en la angiografía.⁴⁵ Por lo tanto, hay razones anatómicas, fisiológicas y patológicas sugestivas para creer que los cambios en la microvasculatura retiniana pueden ser indicadores útiles de las patologías estructurales vasculares de la microcirculación coronaria, y que la evaluación no invasiva de la retina puede ayudar a estratificar el riesgo de cardiopatía coronaria.⁴⁶

2.2. Signos vasculares retinianos y riesgo de enfermedad coronaria

Varios estudios han informado que los signos vasculares retinianos están asociados con la elevación crónica de la presión arterial (PA)⁴⁷ y los marcadores sistémicos de inflamación y disfunción endotelial.⁴⁸ Los estudios han demostrado que las arteriolas retinianas más estrechas están fuertemente correlacionadas con la presión arterial elevada y menos con los niveles previos de PA. En muchos estudios también se ha

demostrado un gradiente consistente de asociación entre la PA elevada y el estrechamiento arteriolar de la retina.⁴⁹ En contraste, las vénulas retinianas más anchas pueden ser un marcador de hipoxia cerebral, disfunción endotelial, hiperglucemia e inflamación. Las lesiones de retinopatía, mientras tanto, se han asociado con hiperglucemia, hipertensión, disfunción endotelial e inflamación. La evidencia acumulada de estos estudios previos implica que los componentes específicos de los signos vasculares retinianos pueden transmitir información sobre diferentes procesos de enfermedad vascular y explicar por qué algunos, pero no todos, los signos retinianos están asociados con enfermedad coronaria (EC) clínica. Puede ser que los signos vasculares retinianos, como el estrechamiento arteriolar o el ensanchamiento venular, sean un marcador de la exposición de por vida de un paciente a factores de riesgo, y aquellos con un perfil de riesgo predominantemente hipertensivo tienden a tener estrechamiento arteriolar, mientras que aquellos con un perfil de riesgo de trastornos metabólicos tienden a tener dilatación venular.⁵⁰ Para el diagnóstico de las lesiones ateroscleróticas en los vasos de la retina se emplea la Clasificación de Scheie (Figura 3)⁵¹.

Figura 3. Clasificación de Scheie



2.3. Calibre de vasos retinianos y riesgo de enfermedad coronaria

El estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC), una cohorte estadounidense de más de 10 000 individuos, fue uno de los primeros estudios en medir cuantitativamente los calibres arteriolar y venular, e informó que las arteriolas más estrechas, representadas como la relación arteriola inferior a vénula (AVR), predijo riesgo de 3 años de eventos de EC. Esta asociación se ha encontrado solo en mujeres y no en hombres.

Los investigadores del Blue Mountains Eye Study (BMES, n=3654) trataron de abordar esta cuestión examinando la asociación de variaciones de calibre de ambos vasos con la mortalidad por EC. Este estudio informó que las vénulas retinianas más anchas predijeron el riesgo de muerte por EC a los 9 años en hombres y mujeres sin antecedentes de EC preexistente, mientras que el estrechamiento arteriolar de la retina también predijo la muerte por EC en las mujeres. Sin embargo, debe notarse que el Beaver Dam Eye Study (BDES, n=4926) en los Estados Unidos no reprodujo estas asociaciones con mortalidad cardiovascular. Un análisis de datos agrupados de BMES y BDES ayudó a abordar esta discrepancia. Las fotografías de la retina en ambos estudios se clasificaron mediante protocolos estandarizados. Solo las personas sin antecedentes de EC se incluyeron en los análisis. Durante un período de seguimiento de 10 a 12 años, tanto las arteriolas retinianas más estrechas como las vénulas retinianas más anchas predijeron un riesgo de 40% a 70% más alto de mortalidad por EC en personas de mediana edad (43 a 69 años), con debilitamiento asociaciones en los > 70 años. Estos análisis se limitaron al resultado de mortalidad por EC en lugar de los eventos de EC. Un estudio de casos y controles del BDES sugirió que otros signos retinianos como la retinopatía y el estrechamiento arteriolar focal también pueden estar asociados con la mortalidad por EC.⁵⁰

3. VIH Y ATEROSCLEROSIS

3.1. Infección por VIH y la aterosclerosis en la era de los ARV

Dos ensayos clínicos emblemáticos han proporcionado información valiosa con respecto a ART y la infección por VIH en relación con la ECV: los estudios SMART (Estrategias para la administración de la terapia antirretroviral) y START (Tiempo

estratégico del tratamiento antirretroviral).⁵² El estudio SMART mostró que el uso constante de ART en individuos con recuentos de células CD4 + por debajo de 350 / μ l resultó en una disminución de los eventos adversos relacionados con el SIDA y de los eventos de ECV. Para aquellos que difieren o interrumpen el tratamiento, hubo un aumento del 70% en el riesgo de eventos cardiovasculares, lo que sugiere la necesidad de ART continuo para prevenir la inflamación crónica asociada al VIH y mitigar el riesgo de ECV.⁵³ En el estudio START, se observó una reducción del 40% en los eventos relacionados con el SIDA cuando se administró TAR inmediatamente; sin embargo, esto no evitó los eventos de ECV.⁵⁴ Aunque tanto SMART como START respaldan la noción de que el ART sobre la base de umbrales CD4 + más estrictos probablemente dará como resultado una disminución de las tasas de ECV, el ART no es suficiente para prevenir el riesgo de ECV en pacientes con VIH. Los datos de la cohorte VACS (Veterans Aging Cohort Study) mostraron que los pacientes con VIH tenían un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (cociente de riesgo, 1,48), incluso después del ajuste por factores de riesgo de Framingham, afecciones concomitantes y uso de drogas.¹² Por lo tanto, se necesitan intervenciones sin ART para disminuir el riesgo de ECV entre las poblaciones VIH + y mejorar la función inmune.

Los individuos VIH + conocidos como "controladores de élite", es decir, aquellos que tienen cargas virales plasmáticas indetectables sin ART, tienen un aumento de la aterosclerosis coronaria y una alta activación inmune, incluyendo CD163 soluble en plasma elevado (sCD163).⁵⁵ En otra cohorte, los controladores de élite VIH + tenían un grosor íntima-media de la carótida (CIMT) más alto que el observado en sujetos no infectados, incluso después del ajuste por factores de riesgo cardiovascular tradicionales⁵⁶. Estos estudios refuerzan el papel de la inflamación, y no el TAR o el virus, como el mediador clave de la ECV asociada al VIH.

3.2. Características de la placa aterosclerótica de alto riesgo en el VIH

La presencia de placas no calcificadas detectadas por angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA) en la población general se asocia con tasas más altas de síndrome coronario agudo en comparación con las placas mixtas y

calcificadas. Estas placas no calcificadas en pacientes con VIH representan una etapa temprana de la aterosclerosis, y son más propensas a la ruptura y la formación de trombos en comparación con las placas calcificadas, lo que probablemente conduzca al síndrome coronario agudo asociado al VIH.⁵⁷ En pacientes con VIH bien controlados, los estudios muestran una mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria subclínica y una mayor carga de placa aterosclerótica coronaria, particularmente placas inflamatorias no calcificadas, en hombres jóvenes VIH + que en personas con VIH con factores de riesgo cardiovascular similares.) Los estudios de imagen que utilizan CCTA han demostrado que los hombres VIH + tienen una prevalencia del 59.0% de aterosclerosis coronaria en comparación con el 34,4% en los sujetos de control no infectados por el VIH (VIH).²² Además de los hombres VIH +, las mujeres VIH + tenían porcentajes significativamente más altos de segmentos con placas no calcificadas (74% frente a 23%) en comparación con los controles femeninos de VIH.⁵⁸

La presencia de placas de alto riesgo se asocia sustancialmente con una mayor activación inmunitaria, más que otros factores de riesgo. La placa más propensa a la ruptura tiene un núcleo necrótico con una capa fibrosa delgada y numerosos macrófagos.⁵⁷ Hay una mayor prevalencia de características vulnerables de la placa (baja atenuación, remodelación positiva y calcificación irregular) entre los pacientes jóvenes VIH + en comparación con los controles de VIH. Los pacientes con VIH tenían mayor placa de baja atenuación (22,8% vs. 7,3%), placa remodelada positivamente (49,5% vs. 31,7%) y placa de 3 características de alto riesgo (7,9% vs. 0%).⁵⁹ Un estudio de metanálisis mostró una asociación entre las placas de arterias coronarias no calcificadas y el recuento reducido de células CD4 en pacientes con VIH, lo que respalda la noción de desregulación inflamatoria sistémica en pacientes VIH+ que contribuyen a la ECV.⁵⁷ Esta evidencia indica que la inflamación sistémica y la activación inmune en la infección por VIH contribuyen a la aterogénesis acelerada observada en pacientes VIH+.

3.3. Biomarcadores de aterosclerosis asociada al VIH

Los biomarcadores también apoyan la contribución de la inflamación y la activación inmune en la ECV del VIH. Antes de ART, los estudios clínicos encontraron que la gravedad de la aterosclerosis asociada con el VIH se correlaciona con la disminución de los niveles de CD4. Innumerables estudios también han buscado biomarcadores, incluidos los involucrados en la activación de monocitos / macrófagos, células T, células endoteliales, plaquetas, senescencia de células inmunes y translocación microbiana. Existe evidencia contradictoria de correlaciones entre estos biomarcadores y la aterosclerosis asociada al VIH. Esto puede deberse, en parte, a varios factores, incluidas las diferencias en el tamaño de la cohorte, el estado del paciente, el estilo de vida, el TAR, las comorbilidades y los ensayos de medición.⁶⁰

Varios estudios han demostrado que los monocitos activados y los marcadores específicos de macrófagos en plasma están correlacionados con la ECV del VIH. Por ejemplo, el CD163 soluble en plasma (sCD163), un marcador de activación específico de monocitos / macrófagos, se correlacionó con la presencia de placa no calcificada en una cohorte de hombres jóvenes VIH+.²³ Las pacientes con VIH femeninas también tenían marcadores inflamatorios elevados, con sCD163 y CXCL10 en plasma aumentados, así como monocitos inflamatorios CD14 + CD16+. Las imágenes de tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (18F) (18F-FDG-PET) mostraron un aumento de la inflamación arterial entre los pacientes con VIH + que coinciden con los factores de riesgo coronarios tradicionales (23). El sCD163 plasmático se correlacionó con los datos de imagen de 18F-FDG-PET que muestran una mayor presencia de macrófagos inflamatorios en la aorta ascendente de individuos infectados por VIH, mientras que la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina (IL) -6 no.⁶¹

En el estudio SMART, los marcadores inmunes no específicos (IL-6, PCR y dímero D) se asociaron con un mayor riesgo de ECV, independientemente de otros factores de riesgo de ECV. La IL-6 y el dímero D estaban fuertemente relacionados con la mortalidad por todas las causas, y sugieren que la interrupción del TAR puede aumentar la inflamación y aumentar aún más el riesgo de muerte cardiovascular⁶².

La evidencia clínica muestra que incluso en presencia de ART, existe una ECV extensa asociada a la aterosclerosis impulsada por la activación inmunitaria asociada al VIH y la inflamación, lo que contribuye a la fisiopatología única de la ECV asociada al VIH. Sin embargo, se desconocen los mecanismos celulares y moleculares exactos, y pueden complicarse aún más por comorbilidades y factores de riesgo conductuales.¹⁸

3.4. Contribuciones de factores de riesgo y comorbilidades

La ECV asociada a la aterosclerosis en pacientes con VIH se complica no solo por un aumento de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la dislipidemia y el tabaquismo, sino también por los efectos secundarios de la TAR. La infección primaria por VIH se asocia con dislipidemia, medida por un aumento en los triglicéridos séricos y una disminución en el porcentaje de colesterol, y se complica aún más por las alteraciones metabólicas introducidas por ART. En el estudio D: A: D (Recopilación de datos sobre los efectos adversos de los medicamentos contra el VIH), la presencia de dislipidemia fue del 45,9%.⁶³ Además, el régimen de ART se puede adaptar al riesgo de ECV del paciente.

Los factores de riesgo de comportamiento, incluido el uso de drogas ilícitas y el consumo de tabaco, son más comunes en la población VIH + y aumentan el riesgo de ECV.⁶⁴ La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en la población general se asocia con una mayor prevalencia de aterosclerosis, y la coinfección en pacientes con VIH se asocia con una frecuencia aún mayor de placas ateroscleróticas, derrames cerebrales y MI.⁶⁵ Sin embargo, cuando se tienen en cuenta los factores de riesgo utilizando las puntuaciones de riesgo de Framingham y un nuevo algoritmo de predicción de riesgo, el algoritmo de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASECV), se subestima el riesgo de ECV en pacientes con VIH.⁶⁶

3.5. Mecanismos celulares subyacentes

Nuestro conocimiento actual de la aterogénesis asociada al VIH se ha obtenido casi exclusivamente a través de estudios clínicos, con pocos estudios experimentales mecanicistas. Como tal, nuestro conocimiento y comprensión de la aterosclerosis por VIH está limitada por lo que se conoce de la aterosclerosis tradicional (sin VIH). La

aterosclerosis es una afección inflamatoria crónica en la que los mecanismos inmunes y no inmunes inducen disfunción endotelial, el primer paso en la aterogénesis. A su vez, la disfunción endotelial induce la expresión de citocinas protrombóticas y proinflamatorias y moléculas de adhesión que propagan aún más la respuesta inflamatoria, atrayendo monocitos y células T. Una vez en la íntima, los macrófagos fagocitan las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL), lo que conduce a la formación de células espumosas y, finalmente, a la formación de placas, el sello distintivo de la aterosclerosis. Finalmente, la ruptura de las placas avanzadas conduce a accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y trombosis (Figura 3).

Un vínculo importante en la aterosclerosis asociada al VIH probablemente se centra en los macrófagos y su papel crítico en el proceso inflamatorio y la formación de placa.⁶⁷ Aunque las células T son el principal reservorio celular para la infección por VIH, los monocitos y los macrófagos también son compatibles con la replicación del VIH, y estas células permanecen infectadas crónicamente. La infección por VIH persiste en pacientes con TAR estable y el virus permanece en estado latente en células T y monocitos / macrófagos, donde se integra en el genoma del huésped, solo para reaparecer cuando se suspende la TAR.⁶⁸ Incluso en el estado latente, donde las cargas virales son bajas o indetectables en la sangre, se producen potentes proteínas reguladoras virales, incluidas Tat, Nef y otras, en células T y monocitos a niveles bajos, y pueden alterar su función.⁶⁹

Los estudios de biomarcadores, como se discutió anteriormente, han proporcionado información importante sobre los mecanismos celulares subyacentes a la aterogénesis asociada al VIH. Hemos resumido estos estudios con respecto a la correlación de los marcadores celulares con el desarrollo de ECV asociada al VIH. Estos estudios alcanzan un consenso que resalta la importancia de la activación e inflamación de las células inmunes, principalmente a través de la activación de monocitos / macrófagos, en la patogénesis de la aterogénesis asociada al VIH.

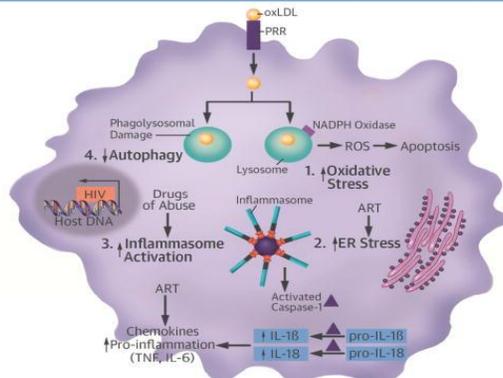
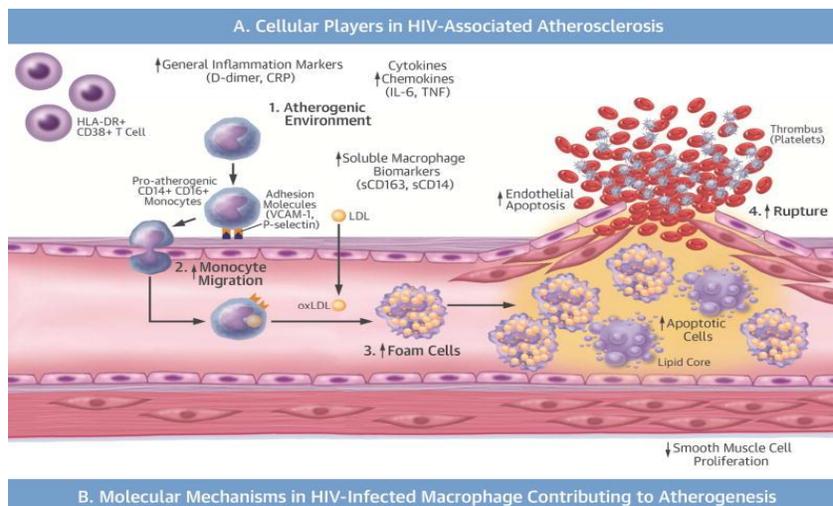


Figura 4. Mecanismos celulares y moleculares de la aterogénesis del VIH(A) Celulares en el inicio, progresión y ruptura de la placa de la aterosclerosis asociada al VIH. 1) El VIH mejora el ambiente inflamatorio, causando un aumento de monocitos aterogénicos, células T HLA-DR + CD38 +, citocinas y quimiocinas. 2) El aumento de monocitos aterogénicos y quimiocinas aumenta la migración de monocitos hacia la vasculatura. 3) El VIH aumenta la formación de células espumosas. 4) El VIH disminuye la proliferación de las células musculares lisas y aumenta la apoptosis de las células endoteliales y espumosas, haciendo que la placa sea más vulnerable a la ruptura. (B) Mecanismos moleculares en un macrófago infectado por VIH que contribuyen a la aterogénesis: 1) aumento de la SG; 2) aumento del estrés ER; 3) aumento de la activación del inflammasoma y la producción de citocinas; 4) disminución de la autofagia. Estos mecanismos moleculares se amplifican entre sí y se complican aún más por los factores de riesgo y comorbilidades de TAR y VIH. ART = terapia antirretroviral; CRP = proteína C reactiva; ER = retículo endoplásmico; VHC = virus de la hepatitis C; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; IL = interleucina; LDL = lipoproteína de baja densidad; NADPH = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; OS = estrés oxidativo; oxLDL = lipoproteína de baja densidad oxidada; PRR = receptor de reconocimiento de patógenos; ROS = especies reactivas de oxígeno; TNF = factor de necrosis tumoral; VCAM-1 = molécula de adhesión celular vascular-1.¹⁸

Estos estudios respaldan la hipótesis de que el mecanismo celular subyacente clave parece ser la inflamación crónica mediada por macrófagos.⁷⁰ A partir de estos estudios clínicos de biomarcadores, se ha prestado poca atención a las células del músculo liso (SMC), las células endoteliales o la activación plaquetaria, y se han identificado pocas correlaciones con la ECV del VIH. Sin embargo, algunos estudios con grandes cohortes han encontrado una correlación significativa entre la ECV y la activación de las células endoteliales y las plaquetas. Es importante no pasar por alto sus roles aterogénicos al dilucidar el mecanismo.⁷¹

3.6. Potenciales mecanismos moleculares

Nuestra comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la aterosclerosis asociada al VIH es menos extensa que la de los mecanismos celulares. En pacientes con VIH, incluso aquellos en TAR, la interacción del VIH con las células inmunes del huésped y las células endoteliales puede desencadenar varios eventos moleculares, incluido el aumento de la SG, el estrés ER, la formación de inflamasomas y la desregulación de la autofagia (Figura central, B). Estos mecanismos celulares tienen un papel establecido en la aterogénesis tradicional. Por lo tanto, nos centraremos en el papel potencial de estos mecanismos moleculares en el desarrollo de la aterogénesis asociada al VIH.¹⁸

3.7. Modelos *in vivo* sobre la aterosclerosis asociada por VIH

Los modelos animales de ECV proporcionan información importante sobre la patología subyacente y proporcionan un modelo para probar tratamientos farmacológicos. Los ratones son resistentes al desarrollo de la aterosclerosis y, por lo tanto, se necesita un fondo aterogénico para acelerar la aterogénesis. Se han utilizado ampliamente dos modelos hipercolesterolémicos para estudiar la aterogénesis: ratones ApoE - / - y LDLR - / - (105,106). Las principales ventajas de los modelos de ratón son la facilidad de manipulación genética y un marco de tiempo razonable para el desarrollo de la aterogénesis. Los modelos de ratones ApoE - / - y LDLR - / - nos han ayudado a comprender mejor la aterogénesis durante las últimas 2 décadas. Como se discutió anteriormente en la sección sobre mecanismos celulares, se han examinado los roles aterogénicos de CCL2, CX3CR1 y CCR5, así

como los roles de activación de monocitos y orientación / migración a la vasculatura utilizando ApoE - / - y LDLR - / - modelos.⁷² Aunque estos modelos se han utilizado para examinar el efecto de ART⁷³, pocos estudios han investigado directamente la patogénesis de la aterosclerosis asociada al VIH. El mecanismo de activación de monocitos y de referencia vascular en la aterosclerosis asociada al VIH-1 se puede probar en modelos animales con VIH usando inhibidores de quimiocinas, como maraviroc (inhibidor CCR5) y centitricor (inhibidor CCR2 y CCR5). El desarrollo de modelos de ratones con VIH en un contexto aterogénico es necesario para dilucidar aún más estos mecanismos. Se han desarrollado varios modelos de roedores en las últimas 2 décadas para estudiar la patogénesis asociada al VIH, incluido el trastorno neurocognitivo asociado al VIH.⁷⁴

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal.

Universo (N)

Estuvo representado por 405 pacientes atendidos en consulta de oftalmología en el instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, desde septiembre 2018 a mayo 2019.

Muestra (n)

En este estudio la muestra estuvo constituida por 51 pacientes con infección por VIH y 51 pacientes sin esta infección, lo cual se correspondió con 25,2% del universo.

Pacientes con infección por VIH

Criterios de inclusión

Paciente:

- Con edad entre 20 a 35 años, en interés de un diagnóstico temprano de la arterioesclerosis.
- Con diagnóstico confirmado de infección por VIH.

Criterios de exclusión

Pacientes:

- Menores de 20 años y mayores de 35 años.
- Con historias clínicas incompletas.
- Con comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes, hipertiroidismo, etc.

Pacientes sin Infección con VIH:

Criterios de inclusión

Paciente:

- Con edad entre 20 a 35 años.
- Estudios serológicos para VIH negativo.

Criterios de exclusión

Pacientes:

- Menores de 20 años y mayores de 35 años.
- Con historias clínicas incompletas.
- Con comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes, hipertiroidismo, etc.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Las variables empleadas para caracterizar las lesiones arterioescleróticas detectadas en vasos retinianos a través de la oftalmoscopia directa en pacientes con VIH atendidos en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” fueron las siguientes:

- Edad.
- Sexo.
- Lesiones ateroscleróticas.
- Tiempo de diagnóstico VIH.
- Recuento de células TCD4+.
- Carga viral.
- Tiempo con terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE).
- Alteraciones metabólicas.

Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual/ Operacional	Dimensión	Tipo de Variable	Escala	Indicador	Instrumento
Edad	Años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento.	-20 a 23. -24 a 27. -28 a 31. -32 a 35.	Cuantitativa	Discreta	Edad en años	Historia clínica
Sexo	Condición biológica que define los caracteres sexuales.	-Femenino. -Masculino.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	-Nº -%	Historia clínica
Tiempo de diagnóstico VIH	Lapso de tiempo transcurrido desde el diagnóstico serológico de VIH hasta la fecha actual.	- ≤ 5 años - >5<10 años - ≥10 años	Cualitativa	Nominal Politómica	-Nº -%	Historia clínica
Recuento de células TCD4+	Cantidad de linfocitos CD4+ presentes en un mm ³ de sangre.	- Menos de 200/mm ³ . - 200-499/mm ³ . - igual y Más de 500/mm ³ .	Cuantitativa	Discreta	Edad en años	Historia clínica
Carga viral	Cantidad de material genético del VIH presente en el suero sanguíneo.	- < 100 000 copias/ml. - 100 000 – 299 000 copias/ml. - 300 000 – 500 000 copias/ml. - > 500 000 copias/ml.	Cuantitativa	Discreta	Edad en años	Historia clínica

Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual/ Operacional	Dimensión	Tipo de Variable	Escala	Indicador	Instrumento
Lesiones ateroscleróticas	Conjunto de características patológicas que se presentan en las paredes de los vasos arteriales y arteriolares de la retina.	- Grado I* - Grado II - Grado III - Grado IV	Cualitativa	Ordinal	-Nº -%	Historia clínica

*Clasificación de Scheie⁷⁵.

Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual/ Operacional	Dimensión	Tipo de Variable	Escala	Indicador	Instrumento
Tiempo con TARVAE	Lapso en el cual el paciente se ha mantenido en tratamiento antirretroviral.	- Menor o igual a 5 años. - Más de 5 años.	Cuantitativa	Discreta	Edad en años	Historia clínica
Alteraciones metabólicas	Niveles aumentados de macronutrientes en sangre.	- Hipercolesterolemia. - Hipertrigliceridemia. - Hiperglicemia.	Cualitativa	Nominal Politómica	-Nº -%	Historia clínica

PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Procedimiento General

Para determinar la utilidad de la oftalmoscopia directa en la detección temprana de arterioesclerosis en pacientes con VIH, se procedió de la siguiente manera de forma general:

Los pacientes fueron seleccionados a medida que iban acudiendo a consulta de oftalmología en el IPK como parte del chequeo médico periódico de seguimiento para los infectados con VIH y como parte del chequeo médico general para los no infectados con VIH y que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se crearon dos grupos:

- Grupo 1: Pacientes infectados con el VIH.
- Grupo 2: Pacientes no infectados con el VIH.

Durante la consulta fueron abordados con el objetivo de comunicarles sobre la presente investigación e invitarlos a participar para lo cual tuvieron que acceder mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 1).

En ambos grupos se realizó estudio de los vasos arteriales de la retina a través de la oftalmoscopia directa.

La medición del grado de la arterioesclerosis se realizó mediante la observación de los vasos de la retina por oftalmoscopia directa empleando un oftalmoscopio FUJIYAMA (FY OPH-250). Esta determinación se realizó previa dilatación pupilar con el midriático cicloplégico tropicamida (1%) en colirio oftálmico, una gota en ambos ojos cada 15 minutos en tres ocasiones, por el mismo médico, en la misma consulta, a la misma hora del día (de 10am-12am).

El grado de arterioesclerosis se estableció utilizando la Clasificación de Scheie,⁷⁵ la cual se basa en la premisa de que los cambios retinianos debidos a la hipertensión y a la arterioesclerosis tienen diferente significado y se han de graduar separadamente. De esta manera divide los pacientes en dos grupos y cada cual en cuatro grados.

Grupo I (para las alteraciones arterioescleróticas) y dentro de este el:

- Grado I: con reflejo luminoso arteriolar aumentado, signos de entrecruzamiento arteriovenoso de grado ligero que incluye: Signo de Gunn Grado I, donde existe un ocultamiento de la columna sanguínea venosa a nivel del cruce arteriolo-venular y signo de Salus Grado I, donde encontramos una ligera desviación del segmento venoso. La vena no se cruza de manera tan aguda y se hace algo más perpendicular.
- Grado II: Reflejo luminoso arteriolar con aumento marcado y Signos de entrecruzamiento arteriovenoso moderados que incluye: Signo de Gunn Grado II, donde la vena parece como si estuviera cortada, hay una falta de columna sanguínea antes y después del cruce y Signo de Salus Grado II, donde el segmento venoso a nivel del cruce con la arteria se hace perpendicular a ésta, a este tipo de cruce se le conoce como cruce en bayoneta.
- Grado III: con presencia de arterias en hilo de cobre y signos de entrecruzamiento arteriovenoso severos que incluye: Signo de Gunn Grado III, donde debido a la dificultad de paso de la corriente sanguínea se produce una dilatación del cabo distal venoso y Signo de Salus Grado III, donde existe una inversión de la dirección venosa a nivel del cruce. También se le conoce como cruce en Z.
- Grado IV: con arterias en hilo de plata y signo de entrecruzamiento arteriovenoso muy severos que incluye: Signo de Gunn Grado IV, donde sumamos a los anteriores hallazgos la presencia de exudados y hemorragias a nivel del cruce, este es un signo de pretrombosis.

Grupo II: con alteraciones hipertensivas que no son de interés en este estudio.

En la misma, la clasificación del grupo I, se ajusta a los intereses propios de esta investigación por estar basada en los cambios progresivos que sufre la pared arteriolar durante el desarrollo de la arterioesclerosis.

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Para relacionar las variables seleccionadas se empleó el estadígrafo Chi cuadrado de asociación y tomándose como significativos aquellos valores con $p < 0,05$. En aquellos casos que no se cumplieron los supuestos para realizar las pruebas de X^2 de Pearson se utilizará la prueba de las probabilidades exactas de Fisher. Se realizaron análisis de frecuencias absolutas y relativas para cada caso y las medidas de asociación correspondientes. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos adecuados al tipo de variable.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

El estudio involucró directamente a los pacientes a los cuales les fue solicitado su consentimiento para participar en la presente investigación (anexo # 1) también se les realizó examen físico, toma de muestras de sangre y oftalmoscopia, además se le solicitó datos generales y personales sobre su estado de salud, los cuales quedaron expresados en un documento diseñado para tal fin (Anexo # 2), ya que los datos son de interés de la institución y los resultados representan indicadores del servicio que brinda el hospital y pueden emplearse para su perfeccionamiento, el autor de la investigación asumió la responsabilidad de utilizar los datos del estudio únicamente con fines investigativos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El riesgo de sufrir comorbilidades asociadas a la arterioesclerosis parece ser algo mayor en los pacientes VIH que en los no infectados.⁷⁶ Los pacientes infectados con el VIH con patología cardiovascular, representan un grupo que se ha ido incrementando en los últimos años. Cada vez son más frecuentes en ellos los hallazgos de diversos tipos de ECV, entre ellas la enfermedad coronaria. En EE.UU. ocupa ya un tercer lugar, siguiendo la tendencia de la población general.⁷⁷

En las revisiones realizadas no hemos encontrado bibliografía alguna que estudie las lesiones arterioescleróticas retinales a través de la oftalmoscopia directa en el paciente infectado con VIH, por tanto los resultados obtenidos en este estudio han de compararse con los obtenidos por otros métodos capaces de medir el desarrollo de arterioesclerosis subclínica en el paciente VIH, tales como la Ultrasonografía o ecografía carotídea, la angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA) que evalúa el grosor de íntima-media (GIM) y la presencia de placas arterioscleróticas sobre todo las no calcificadas y estudios ecográficos que miden la rigidez carotídea.

Del total de la muestra estudiada con VIH (51 pacientes) el 80,4% eran del sexo masculino y solo un 19,6% femenino, proporción (4:1) y en un rango de 20 a 35 años predominó el grupo de 28 a 31 años con 33,3% casos, seguido de los pacientes que se encontraban entre 24 a 27 y 32 a 35 años cada uno con 29,4% (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución según edad y sexo en grupo VIH+

Grupo de edad	SEXO				Total	
	Femenino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20 a 23	1	2,0	3	5,9	4	7,8
24 a 27	1	2,0	14	27,5	15	29,4
28 a 31	2	3,9	15	29,4	17	33,3
32 a 35	6	11,8	9	17,6	15	29,4
Total	10	19,6	41	80,4	51	100

Fuente: Planilla de recolección de datos

Los resultados concuerdan con lo reportado en Cuba donde predominan los hombres infectados con VIH sobre las mujeres en una proporción (4:1).⁶ También con los resultados comunicados en un estudio en Españoles infectados con VIH atendidos en el Hospital Universitario Mutua Terrassa (Terrassa, Catalonia, España) publicado en el 2014 de Laura Ibáñez et al.¹⁷ donde los hombres constituyeron el 77,9% de la muestra y las mujeres el 22.1%. Varios factores pudieran explicar esta proporción: el promedio de parejas sexuales es mayor en hombres que en mujeres, estas últimas suelen tener parejas sexuales más estables frente a una mayor frecuencia de relaciones esporádicas entre los hombres¹²².

También el grupo de riesgo es un factor donde el grupo de los HSH es el más vulnerable al contagio dado que la penetración anal conlleva más riesgo de transmisión que la vaginal por el traumatismo que exfolia la mucosa favoreciendo el contacto con la sangre, en España el 83,9% de los nuevos diagnósticos en 2016 eran hombres y de estos el 53,1% eran HSH según los datos reportados en el XI congreso nacional del Grupo de estudio del Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (GESIDA)¹²³.

Las alteraciones en los vasos retinianos fueron agrupadas según la Clasificación de Scheie,⁷⁵ en tal sentido en la muestra estudiada se pudo observar que se presentaron alteraciones Grado I en 23,5% de los casos, aportando el mayor porcentaje los grupos de edad entre 28-31 y 32-35 años, con un 9.8 % y un 7.8% respectivamente. El 3.9% presentó alteraciones grado II y solo dentro del grupo de 32-35 años de edad. El 27.4% del total presentó algún tipo de alteración, predominando de 32-35 años con 11.7%. El 72,5% de todos los pacientes no presentaban ninguna alteración ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución según examen retinal y edad en paciente VIH.

Edad (años)	Normal		Arterioesclerosis retinal*						Total General	
			Grado I		Grado II		Total Alteraciones			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20-23	4	7.84	0	0	0	0	0	0	4	7.8
24-27	12	23.52	3	5.88	0	0	3	5.88	15	29.4
28-31	12	23.52	5	9.8	0	0	5	9.81	17	33.3
32-35	9	17.64	4	7.84	2	3.9	6	11.76	15	29.4
Total	37	72.5	12	23.5	2	3.9	14	27.45	51	100

*Clasificación de Scheie⁷⁵

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Resultados similares a los encontrados por Yuhana et al.^{78,79} Donde en una muestra de 109 pacientes infectados con VIH atendidos en el Centro Médico de la Universidad de Malaya, 2012, un total de 41,3% (45) pacientes tenían aterosclerosis subclínica y de esos 91% (41) estaban en TARGA. La aterosclerosis subclínica se

asoció significativamente con la edad, la circunferencia de la cintura, el colesterol total, la duración de la infección por VIH y la duración de la exposición al TARGA ($p < 0,05$). Fitch et al.⁸⁰ reportaron los resultados de una investigación realizada donde las mujeres infectadas por VIH demostraron una prevalencia significativamente mayor de placa coronaria no calcificada (35% frente a 12% en sujetos control femeninos; $p = 0,04$), porcentaje de segmentos con placa no calcificada (media \pm DE, 74% \pm 28% frente a 23% \pm 39%; mediana [IQR], 75% [63% –100%] vs 0% [0% –56%]; $P = .0,07$), y segmentos con placa no calcificada (media \pm DE, 0,92 \pm 1,48 vs 0,40 \pm 1,44; mediana [IQR], 0 [0-2] vs 0 [0-0]; $P = 0,04$). La prevalencia de placa no calcificada se mantuvo más alta entre las mujeres infectadas por el VIH ($p = 0,004$) cuando se controlaron los factores de riesgo cardiovascular conocidos, incluida la edad; raza; Puntaje de Framingham; estado de fumar; niveles de triglicéridos, HDL y LDL; e IMC. A partir de estos resultados Fitch et al.⁸⁰ Concluyeron que las mujeres infectadas por el VIH tienen significativamente más placa coronaria no calcificada que las mujeres no infectadas por el VIH. Las mujeres infectadas por el VIH no tienen más placa coronaria en general, pero demuestran un fenotipo alterado que comprende más placa no calcificada que la que se observa en las mujeres no infectadas por el VIH o en los hombres infectados por el VIH. La observación de más placa no calcificada en esta población es novedosa y de relevancia clínica potencial, porque se sabe que la placa no calcificada tiene núcleos necróticos más grandes con aumento de la inflamación focal. Este tipo de placa se considera "vulnerable" y puede asociarse con síndromes coronarios agudos debido a su susceptibilidad a la ruptura.⁸¹

El MACS es un estudio prospectivo en curso que da seguimiento a hombres infectados por el VIH y no infectados que tienen sexo con otros hombres en cuatro ciudades de América del Norte (Baltimore / Washington DC, Chicago, Los Ángeles y Pittsburgh). La inclusión de casos comenzó en 1987-1991, con nuevas inclusiones en 2001-2003 y desde 2010 en adelante. Los pacientes se someten a dos entrevistas anuales, que incluyen preguntas sobre comportamiento, examen físico y pruebas de laboratorio específicas y no específicas. Desde enero de 2010 hasta agosto de 2013,

1001 hombres se sometieron a tomografía computarizada cardíaca, 618 de los cuales estaban infectados por el VIH, tenían edades comprendidas entre 40 y 70 años, y no tenían antecedentes de revascularización miocárdica. Ese estudio concluyó que las placas coronarias, principalmente las no calcificadas, eran más prevalentes y extensas en pacientes seropositivos, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo.⁸²

También concuerdan con un estudio en pacientes VIH realizado en Madrid en el 2016 por la Dra. Carmen Serna⁸³ para determinar arteriosclerosis carotídea subclínica medida por ecografía que es una forma de evaluar la carga de arteriosclerosis asintomática donde evalúa el grosor de íntima-media (GIM) y la presencia de placas arterioscleróticas tanto no estenosantes como estenosantes mayores al 50% (estas últimas consideradas equivalentes de riesgo cardiovascular de enfermedad coronaria) y es considerada un marcador subrogado de riesgo cardiovascular (Vlachopoulos C, 2015) donde encontró que en una n=93 presentaron al menos una placa carotídea 25 pacientes (26,9%). La presencia de placa se asoció a la edad, triglicéridos, GIM, síndrome metabólico, al tiempo de evolución de la infección por VIH y al tiempo de ART. La fuerte asociación del GIM carotídeo y las placas con la edad encontrada en dicho estudio, también ha sido ampliamente reportada en la literatura científica en población con infección por VIH (Maggi P, 2000⁸⁴; Maggi P, 2004⁸⁵; Jericó C, 2006⁸⁶; Johnsen S, 2006⁸⁷; van Wijk JPH, 2006⁸⁸; Martin L, 2006⁸⁹; Kaplan RC, 2008,⁹⁰ Bernal E, 2011⁹¹). La población del presente estudio es una población joven, por lo que es esperable que el envejecimiento de la misma se asocie a una progresión de la arteriosclerosis subclínica.

Un estudio previo en pacientes coreanos con infección por VIH muestra una frecuencia de placa similar (23,4%) (Jeong SJ, 2013)⁹². Los estudios de Maggi P y cols. mostraban en el grupo IP, un 29,1% de pacientes con placa carotídea (Maggi P, 2000)⁸⁴. Hsue y cols. mostraron una prevalencia de placa en su estudio muy elevada en la población VIH, del 50%, eran pacientes más mayores, con mayor duración de infección por VIH, un 7,6% de pacientes con arteriosclerosis sintomática previa y un 7% de pacientes diabéticos (Hsue PY, 2012).⁹³

En el estudio en españoles infectados con VIH antes mencionado de Laura Ibáñez et al.¹⁷ por medio del ultrasonido en la arteria carotídea hallaron que los pacientes con presencia de placa aterosclerótica conformaron el 39% de la cohorte, a la edad (n = 83).

Tomando en cuenta la aterogénesis temprana y acelerada presente en el paciente VIH¹⁵, pensamos que mientras mayor sea el tiempo de exposición a los factores que la producen, mayor será el riesgo de padecerla, factores como los propios de la infección, pero en mayor medida los factores de riesgo tradicionales de alta prevalencia en la población VIH¹¹, como la HTA, Diabetes Mellitus, el hábito de fumar, el alcoholismo y la drogadicción. Elementos que podrían explicar la asociación de la arterioesclerosis con los grupos de mayor edad donde estos factores son más frecuentes¹⁰.

En la muestra estudiada se pudo observar que tanto las alteraciones Grado I como las Grado II se presentaron fundamentalmente en los pacientes con un tiempo de diagnóstico igual o más de 10 años (13.7 y 3.9%) respectivamente, para un 17.6% con algún grado de alteración del total de la muestra y un 64,29% del total de pacientes con alteraciones ($p < 0,05$) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución según alteraciones en vasos retinianos y tiempo de diagnóstico de VIH.

Tiempo de diagnóstico (años)	Alteración en vasos retinianos								Total	
	Normal		Grado I		Grado II		Total alteraciones			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
≤5	18	35,3	1	2,0	0	0,0	1	7,14	19	37,3
>5 <10	13	25,5	4	7,8	0	0,0	4	28,57	17	33,3
≥10	6	11,8	7	13,7	2	3,9	9	64,29	15	29,4
Total	37	72,5	12	23,5	2	3,9	14	100	51	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Resultados similares a los encontrados por Yuhana et al⁷⁹. Donde en una muestra de 109 pacientes infectados con VIH atendidos en el Centro Médico de la Universidad de Malaya, 2012. La aterosclerosis subclínica se asoció significativamente con la duración de la infección por VIH y la duración de la exposición al TARGA ($p < 0,05$).

También concuerdan con el estudio de Sernal C. et al⁸³, antes mencionado donde el GIM en ACC y en bifurcación y la presencia de placa mostraron asociación con los años de evolución de la infección por VIH, además en el estudio de Desvarieux y cols. (Desvarieux M, 2013)⁹⁴, al comparar los pacientes con infección por VIH *naïve* con los pacientes con infección por VIH en TAR se observó que el aumento de la arteriosclerosis carotídea estaba en relación con la duración de la infección por VIH,

independiente del TAR. Además en el trabajo de Lorenz MW, Atherosclerosis 2008; Seaberg⁹⁵, el aumento del GIM sugiere un riesgo vascular 4-14% mayor y una edad vascular 4-5 años mayor en individuos VIH+ comparados con los individuos VIH negativos.

La aterogénesis es temprana y acelerada en el paciente VIH¹⁵, pensamos que mientras mayor sea el tiempo de exposición a los factores que la producen, mayor será el riesgo de padecerla, sobre todo los factores propios de la infección: la injuria directa viral endotelial, trastornos de coagulación, la activación inmunitaria e inflamación aguda y crónica, trastornos metabólicos de lípidos y glúcidos relacionados con la ART y otros efectos, que aun controlados algunos de estos, la arterioesclerosis es frecuente y se explica por el efecto de la inflamación crónica y activación inmunológica que permanece, además de los factores de riesgo tradicionales de alta prevalencia en la población joven con VIH.¹¹

Al relacionar los cambios arterioescleróticos de los vasos retinianos con el tiempo de administración del tratamiento antirretroviral se obtuvo que de los 14 pacientes con alteraciones arterioescleróticas retinales el 35,7% habían recibido antirretroviral altamente activa (TARGA) por menos de 5 años y el 64,3% por más de 5 años, siendo significativa la asociación entre estas variables ($p < 0,05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución según alteraciones en vasos retinianos y tiempo de tratamiento antirretroviral.

Tiempo de tratamiento (años)	Alteraciones vasos retinianos								Total general	
	Normal		Grado I		Grado II		Total alteraciones			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
≤5	27	52,9	5	9,8	0	0,0	5	35,71	32	62,7
>5	10	19,6	7	13,7	2	3,9	9	64,29	19	37,3
Total	37	72,5	12	23,5	2	3,9	14	100	51	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Resultados que concuerdan con el estudio de Sernal C. et al⁸³, antes mencionado donde el tiempo total de exposición al TAR se asoció a arteriosclerosis carotídea subclínica, medida como GIM en ACC y en bifurcación y presencia de placa, tras el ajuste por los factores relevantes cardiovasculares, metabólicos y relacionados con la infección por VIH con un riesgo 8 veces mayor de presentar una placa a partir de 25 meses de exposición y 9 veces a partir de 71 meses de duración de TAR.

La importancia de la duración del TAR en la presencia de arteriosclerosis subclínica ya había sido reportada en estudios previos. El TAR y el uso de IP (Bernal E, 2011)⁹¹ durante 2 o más años (Sankatsing RR, 2009)⁹⁶ producía un aumento relativo del GIM respecto al grupo tratado con ITINAN. El efecto sobre el riesgo cardiovascular de los IP como familia está mediado, al menos en parte, por la dislipemia asociada con el uso de estos fármacos. La duración del tratamiento con IP había mostrado en

estudios de cohortes ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica (Holmberg SD, 2002,⁹⁷ Mary-Krause M, 2003)⁹⁸

otros estudios, en su mayoría retrospectivos y con poco tiempo de seguimiento, han obtenido sin embargo resultados contrapuestos (Klein D, 2002⁹⁹; Bozzette SA, 2003¹⁰⁰; Bozzette SA, 2008¹⁰¹; Currier JS, 2008¹⁰²).

Dado que los pacientes reciben tratamiento con varios fármacos que pueden variar a lo largo de la evolución de la infección por VIH es muy complejo analizar la asociación independiente de cada fármaco con el riesgo cardiovascular o la presencia de arteriosclerosis en este caso. Muchos estudios publicados en población con infección por VIH no han mostrado una asociación entre la infección por VIH, el TAR y la arteriosclerosis subclínica. Las diferentes características de las poblaciones a estudio, el diseño de cada estudio, el tamaño muestral, la duración del seguimiento son algunas de las causas. La variabilidad metodológica del estudio neurosonológico es uno de los factores que influye en la disparidad de resultados entre publicaciones.

En los estudios SMART y START⁵². El estudio SMART mostró que el uso constante de ART en individuos con recuentos de células CD4 + por debajo de 350 / μ l resultó en una disminución de los eventos de ECV. Para aquellos que difieren o interrumpen el tratamiento, hubo un aumento del 70% en el riesgo de eventos cardiovasculares, lo que sugiere la necesidad de ART continuo para prevenir la inflamación crónica asociada al VIH y mitigar el riesgo de ECV⁵³. En el estudio START, se observó una reducción del 40% en los eventos relacionados con el SIDA cuando se administró TAR inmediatamente; sin embargo, esto no evitó los eventos de ECV⁵⁴

También varios estudios retrospectivos han vinculado la EAC con pacientes VIH que reciben TARGA, por ejemplo, Klein y Cols reportaron una incidencia de eventos coronarios de 5,5 por 1 000 pacientes-año en pacientes que recibían tratamiento, lo cual fue mayor que en el grupo control¹⁰³. Se ha sugerido que el uso de Inhibidores de Proteasa (IP) y el uso de Abacavir puede aumentar hasta dos veces el riesgo de infarto por un aumento de la dislipidemia, la resistencia a la insulina, la activación plaquetaria, niveles aumentados de péptido C, la lipodistrofia y la disfunción

endotelial, factores asociados a la génesis de arterioesclerosis^{104, 105}. Otro estudio realizado por Dickson y Colaboradores cuyo objetivo era investigar el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes VIH que recibían TARGA y de los que no la recibían, el resultado obtenido asoció el tratamiento de la TARGA con mayor prevalencia de hipercolesterolemia, aumento de colesterol LDL e hipertensión arterial, factores también asociados al desarrollo de arterioesclerosis¹⁰⁶.

Del total de pacientes con lesiones arterioescleróticas retinales el 57% tenían cargas virales no detectables, el 50% del total con grado I y el 100% del total con grado II (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución según alteraciones en vasos retinianos y carga viral

Carga viral	Alteración en vasos retinianos								Total general	
	Normal		Grado I		Grado II		Total alteración			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
No detectable	25	49,0	6	11,8	2	3,9	8	57,1	33	64,7
<100 000	9	17,6	5	9,8	0	0,0	5	35,7	14	27,5
100 000 – 299 000	3	5,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	5,9
300 000 – 500 000	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
>500 000	0	0,0	1	2,0	0	0,0	1	7,2	1	2,0
Total	37	72,5	12	23,5	2	3,9	14	100	51	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Aunque tanto SMART como START respaldan la noción de que el ART probablemente dará como resultado una disminución de las tasas de ECV, la ART y su efecto sobre la carga viral no es suficiente para prevenir el riesgo de ECV en pacientes con VIH. Estos estudios refuerzan el papel de la inflamación, y no el ART o el virus, como el mediador clave de la ECV asociada al VIH⁵².

Existe relación entre la respuesta inmune y la inflamación con un mayor riesgo de ECV en pacientes con VIH, La inflamación se intensifica en los pacientes sin un adecuado control de la infección, pero la evidencia apunta a que la inflamación crónica persiste aún en aquellos con adecuado tratamiento y supresión viral, lo que podría explicar las elevadas tasa de EVC a pesar de un adecuado tratamiento y por consecuencia del mismo cargas virales indetectables¹⁰⁷. Esta cronicidad de la respuesta inflamatoria se ha asociado con aterosclerosis acelerada, eventos cardiovasculares y aumento en la mortalidad¹⁰⁸.

El comportamiento de la distribución de las lesiones según el recuento de los niveles de células CD4+ fue más heterogéneo, sin una diferencia significativa, ya que de los 12 pacientes con alteraciones el 41,6% presentaban menos de 200 células/mm³; 16,6% los que tenían 499 células/mm³; y 41,6% los que tenían más de 500 células/mm³(p>0,05). Sin embargo lo que si resulta significativo (p<0,05) es que el mayor por ciento de pacientes con examen de retina normal (56,75) estuvieron dentro del grupo con recuento altos (CD4≥500 células/mm³). (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución según examen retinal y recuento de CD4

Recuento de CD4 (Células/mm ³)	Normal		Alteración en vasos retinianos						Total general	
			Grado I		Grado II		Total alteración			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Menos de 199	2	3,9	5	9,8	0	0,0	5	35,8	7	13,7
200-499	14	27,5	2	3,9	1	2,0	3	21,4	17	33,3
Más de 500	21	41,2	5	9,8	1	2,0	6	42,8	27	52,9
Total	37	72,5	12	23,5	2	3,9	14	100	51	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Aunque no se observó una relación significativa entre las lesiones arterioescleróticas retinales y el recuento de células CD4, los resultados coinciden por una parte con lo expuesto por Lo J, et al.²² por medio de la angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA) en pacientes con VIH, donde los estudios muestran una mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria subclínica y una mayor carga de placa aterosclerótica coronaria, particularmente placas inflamatorias no calcificadas, en hombres jóvenes con VIH, bien controlados (CD4≥500 células/mm³) y con cargas virales indetectables que en personas sin VIH con factores de riesgo cardiovascular

similares. Y también en correspondencia con lo encontrado por D'Ascenzo F et al⁵⁷. Estudio de metanálisis que mostró una asociación entre las placas de arterias coronarias no calcificadas y el recuento reducido de células CD4 en pacientes con VIH. Resultados que respaldan la tesis antes explicada que brinda mayor importancia a la desregulación inflamatoria sistémica en pacientes VIH+ como causa que más contribuyen a la aterogénesis temprana y acelerada que incrementa el riesgo de ECV. De cualquier manera, parece ser que un mejor control de la infección, expresado en cargas virales indetectables y niveles de CD4 altos favorece que el paciente VIH, además de evitar complicaciones secundarias a la inmunosupresión tenga menor riesgo de aterogénesis, que los pacientes VIH no tratados, la cual solo dependerá de la inflamación crónica subyacente siempre presente y otros factores como la ART.

Al evaluar el efecto de los diferentes factores metabólicos en la aparición de alteraciones ateroscleróticas en los vasos retinianos en pacientes con infección de VIH, solo los niveles de triglicéridos y glicemia en sangre mostraron una relación estadísticamente significativa, en ambos casos se obtuvo un valor de $p=0,03$. Sin embargo los niveles de colesterol no se relacionaron con ningún tipo de lesión. ($p>0,05$), (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución según examen retiniano y factores metabólicos en sangre.

Factores metabólicos	Normal		Alteración en vasos retinianos						Total	
			Grado I		Grado II		Total Alteraciones			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Colesterol										
Normal	36	70,6	11	21,6	2	3,9	13	92,8	49	96,1
Alto	1	2,0	1	2,0	0	0,0	1	7,2	2	3,9
Total	37	72,5	12	23,5	2	3,9	14	100	51	100
Triglicéridos										
Normal	34	66,7	7	13,7	1	2,0	8	57,1	42	82,4
Alto	3	5,9	5	9,8	1	2,0	6	42,9	9	17,6
Total	37	72,5	12	23,5	2	3,9	14	100	51	100
Glucosa										
Normal	35	68,6	9	17,6	2	3,9	11	78,6	46	90,2
Alto	2	3,9	3	5,9	0	0,0	3	21,4	5	9,8
Total	37	72,5	12	23,5	2	3,9	14	100	51	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Este resultado se corresponde con lo descrito por Chu C y col. en un estudio en Bronx Nueva York (2011) donde muestran que la dislipidemia asociada al VIH es un problema que se estima se presenta en un 48% y se asocia con aumento en la incidencia de la enfermedad cardiovascular¹⁰⁹.

En los pacientes con infección por VIH se suele observar un patrón característico, con colesterol total (CT) y HDL colesterol (HDLc) bajos, y triglicéridos elevados (GEAM, 2014). El perfil lipídico más frecuentemente observado en pacientes en ART suele ser el de la dislipemia aterogénica, caracterizada por HDLc bajo y triglicéridos elevados, acompañado de elevaciones variables de CT y LDLc. Habitualmente este patrón se asocia a partículas de LDLc aterogénicas, densas y pequeñas¹¹⁰.

En relación a los cambios de tipo metabólicos la dislipidemia, la lipodistrofia y la resistencia a la insulina son las principales enfermedades que están presentes en estos pacientes¹¹¹. Hay que destacar que la infección por VIH es un proceso infeccioso crónico, que comparte muchos de los cambios lipídicos que se han descrito en relación a la respuesta infecciosa/inflamatoria en general. La hipertrigliceridemia (TG) constituye el trastorno lipídico más característico de los procesos inflamatorios crónicos y en concreto de la infección VIH. El mecanismo patogénico de la elevación de los TG parece explicarse, en infecciones humanas, incluida la infección VIH, tanto por el incremento en los niveles de citoquinas (TNF e IL-6), disminución de la depuración de los lípidos, y el aumento de la síntesis hepática de lipoproteína de muy baja densidad⁶⁵.llevando a un aumento de la producción de VLDL como a una reducción de su aclaramiento. La hipertrigliceridemia es la primera alteración lipídica que se describió en relación a la infección VIH, aunque no es la primera en aparecer. Es evidente que el hecho de que las concentraciones de Colesterol total y LDL desciendan durante la infección VIH, podría parecer favorable desde el punto de vista del Riesgo Cardiovascular, sin embargo, hay que tener en cuenta otros aspectos. Por un lado, se ha descrito en pacientes con VIH, al igual que en otros trastornos infecciosos crónicos, que el descenso cuantitativo de LDL se asocia con un descenso también en el tamaño de las partículas LDL, resultando LDL pequeñas y densas (patrón subclase B). Estas

partículas LDL son más pro aterogénicas porque tienen una menor afinidad por el receptor LDL, cruzan mejor la barrera endotelial y son más susceptibles de modificaciones oxidativas lo que propicia una rápida captación y acumulación de colesterol en los macrófagos¹¹².

Por otra parte los pacientes con la infección por VIH que reciben TAR tienen aumentado el riesgo de presentar hiperlipidemia. La hipertrigliceridemia, muy frecuente, se supone vinculada al efecto que los inhibidores de proteasa tienen sobre la región C-terminal de la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmático (PUARC-1) y la proteína relacionada con el receptor de LBD (PRLBD) que guardan una homología de 58 y 63%, respectivamente, con la región catalítica de la proteasa del VIH.

Álvarez et al.⁹ atribuyeron la hiperlipidemia en el VIH a una cuenta de linfocitos T CD4 > 350 células/ μ l, lo cual interpretaron como una satisfactoria reconstitución del sistema inmune como consecuencia de la Terapia Antirretroviral. Cuando este efecto se presenta, se sabe que ocurre un incremento en la producción de citocinas pro inflamatorias del tipo del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a), la interleucina 12 (IL-12) o el interferón alfa (IFN- a). El FNT- a y la IL-12 se encuentran aumentados en pacientes que reciben Terapia Antirretroviral y que presentan el síndrome de lipodistrofia; también se sabe que contribuyen al aumento de la concentración sérica de ácidos grasos libres, que interfieren en la vía metabólica de la insulina e inducen resistencia a esta hormona. Es probable que la recuperación del sistema inmune contribuya a la hiperlipidemia al incrementarse la producción de citocinas pro inflamatoria. La RI estaría en la génesis del llamado Síndrome Metabólico que abarca la presencia en un mismo sujeto de anomalías en metabolismo hidrocarbonado, obesidad, HTA y alteraciones lipídicas con perfil aterogénico. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo muy elevado de desarrollar DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular ya que se acompaña de niveles elevados de biomarcadores como la proteína C reactiva, la interleukina-6 y el PAI-1 que inducen un estado protrombótico y proinflamatorio que favorecen la aterogénesis. (GEAM, GESIDA, SPNS).¹¹⁰

Al comparar la presencia de lesiones ateroscleróticas de los vasos de la retina en los pacientes con VIH (Grupo 1) con los pacientes VIH negativos (Grupo 2) se pudo observar que los pacientes del Grupo 1, mostraron alteraciones Grado I en 23,5% de los casos, mientras que en el grupo 2 solo el 5,9% de los pacientes tenían este mismo tipo de lesiones. Las lesiones Grado II solo estuvieron presentes en los pacientes del Grupo 1. Se observa entonces que en el grupo I el 27.4% del total presento algún Grado de alteración, mientras que el Grupo 2 solo el 5,9% presentó algún Grado de alteración. Lo anterior significativo ($p=0,01$) (Tabla 8).

Al interpretar los cálculos del *Odds ratio* o *razón de Probabilidad* basado en los datos de la Tabla 9, resultó que existe en el grupo de pacientes infectados con VIH una probabilidad 6 veces mayor de sufrir retinopatía arterioesclerótica que en el grupo de pacientes no infectados con VIH.

Tabla 8. Distribución según examen retinal entre grupos de estudio.

Grupos de estudio	Normal		Arterioesclerosis retinal						Total	
			Grado I		Grado II		Total alteraciones			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Grupo 1: VIH	37	72,5	12	23,5	2	3,9	14	27,4	51	100
Grupo 2: No VIH	48	94,1	3	5,9	0	0,0	3	5,9	51	100
Total	85	83,3	15	14,7	2	2	17	33,3	102	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Tabla 9. Distribución según Arterioesclerósisis retinal en grupos de estudio.

	Arterioesclerósisis retinal		Total
	Si	No	
Grupo 1 con VIH	14	37	51
Grupo 2 sin VIH	3	48	51
Total	17	85	102

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Odds ratio: 6.054

Resultados que se corresponden con lo publicado por El MACS estudio ya mencionado⁸². Ese estudio concluyó que las placas coronarias, principalmente las no calcificadas, eran más prevalentes y extensas en pacientes seropositivos, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo. También se corresponde con los resultados de Lo, et al²² (2016), obtenidos en un estudio en 102 hombres infectados con VIH y 41 no infectados seleccionados en Boston, través de imagen que utilizan angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA) que demostraron que los hombres VIH positivos tienen una prevalencia 59,4% (n=60) de placa coronaria no calcificadas en comparación con el 39% (n=16) en los sujetos de control no infectados (p=0.03). Al igual que un estudio de 292 casos VIH+ y 1168 controles VIH-negativos apareados por edad y sexo, donde se muestra que la infección VIH y la TAR son factores independientes de aterosclerosis carotidea temprana. El aumento del GIM sugiere un riesgo vascular 4-14% mayor y una edad vascular 4-5 años mayor en individuos VIH+ comparados con los individuos VIH negativos¹¹⁹. Otro sub estudio transversal de MACS y WIHS con 2789 participantes (69% VIH+) mostró rigidez carotidea aumentada en los individuos VIH+. También en un estudio de casos y controles con 68 participantes VIH+ y 168 participantes VIH-negativos apareados por edad y sexo mostró que la infección VIH y la TAR estaba asociada a GIM aumentada y a un aumento de la rigidez de las grandes arterias¹¹³.

Los resultados anteriores se explican en base a que en el pacientes con VIH se han demostrado múltiples mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración metabólica y cardiovascular, originados tanto por la infección por el VIH como por la TAR, sin embargo, en los últimos años la investigación se ha dirigido a la comprensión del papel del sistema inmune y la inflamación en una compleja interacción de factores aún en estudio. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos se pueden describir: toxicidad viral directa, infecciones oportunistas, respuesta del sistema inmune a la infección viral, cardiotoxicidad por medicamentos, deficiencias nutricionales e inmunosupresión prolongada^{114, 115}. Existe una relación entre la respuesta inmune y la inflamación con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes infectados por VIH. La inflamación se intensifica en aquellos pacientes

sin un adecuado control de la infección, pero la evidencia apunta a que la inflamación crónica persiste aun en aquellos con adecuado tratamiento y supresión viral, lo que podría explicar las elevadas tasas de enfermedad cardiovascular a pesar de un adecuado tratamiento. Este aumento de la respuesta inflamatoria igualmente se ha asociado con replicación viral activa, aterosclerosis acelerada, eventos cardiovasculares, aumento en la mortalidad y marcadores inflamatorios¹¹⁵.

Los cambios ateroscleróticos antes descritos afectan considerablemente la microvasculatura de la retina producen el estrechamiento arteriolar⁷⁵. Los datos publicados en la literatura mundial respaldan que el estrechamiento arteriolar de la retina y la dilatación venular están de hecho asociados con resultados cardiovasculares a largo plazo; de tal manera que la enfermedad microvascular de la retina se asoció con la mortalidad cardíaca¹¹⁶, pero no necesariamente todas las causas de muerte. Además, los calibres vasculares retinianos se han asociado con accidentes cerebrovasculares incidentes,^{117,118} particularmente en mujeres y principalmente después de un seguimiento a corto plazo.

El estrechamiento arteriolar de la retina sirve como un marcador temprano de disfunción microvascular sistémica, de tal manera que se ha podido demostrar una asociación entre un calibre arteriolar retiniano más pequeño y un flujo sanguíneo miocárdico hiperémico más bajo y una reserva de perfusión.⁴⁴ La disfunción microvascular coronaria con frecuencia está presente en ausencia de aterosclerosis epicárdica (particularmente en mujeres), y la enfermedad microvascular no obstructiva es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares adversos¹¹⁹. Curiosamente, la relación entre el calibre de los vasos retinianos y el flujo sanguíneo miocárdico y la reserva de perfusión se ha observado solo en aquellos sujetos sin calcificación coronaria, lo que sugiere que estas medidas reflejan menos los procesos microvasculares coronarios en la enfermedad coronaria epicárdica más avanzada. Presumiblemente, la contribución de la microcirculación a la perfusión miocárdica se reduce significativamente en presencia de estenosis epicárdica, ya sea por la restricción del flujo sanguíneo miocárdico posterior o por disfunción endotelial que disminuye la vasodilatación dependiente del flujo.

Seidemann et al¹²⁰, descubrieron que el calibre de los vasos de la retina es un mejor predictor de ECV en mujeres, muy probablemente por 2 razones: la cardiopatía isquémica específica de la mujer es con frecuencia no obstructiva con una mayor carga de enfermedad microvascular coronaria en comparación con la cardiopatía isquémica en hombres, y las mujeres constituyen la gran mayoría de la categoría de bajo riesgo, que es el grupo en el que el calibre de los vasos de la retina puede discriminar mejor el riesgo de ECV. Una vez que la enfermedad coronaria epicárdica se hace evidente, como suele ser el caso en hombres o diabéticos de mayor riesgo, el calibre de los vasos retinianos es menos probable que sea útil para predecir ECV.

Hasta que se introdujeron terapias combinadas de potentes drogas antirretrovirales como inhibidores de la proteasa, o nucleósidos análogos a inhibidores de la transcriptasa inversa, la enfermedad coronaria en pacientes infectados con el VIH y /o las complicaciones de la diabetes mellitus, eran fenómenos que en la evolución de la enfermedad se consideraban poco trascendentes, ya que se hallaban opacados por el pronóstico hasta entonces rápida y fatalmente ominoso de estos pacientes¹²¹.

CONCLUSIONES

- La oftalmoscopia es un método sencillo, no invasivo y de bajo costo ideal para el diagnóstico temprano de arterioesclerosis en vasos retinianos en pacientes infectados con el VIH.
- La presencia de lesiones retinales arterioscleróticas es más frecuente en el grupo de mayor edad estudiado, de mayor tiempo con diagnóstico de infección por VIH y con cargas virales no detectables. Las mismas se asocian a trastornos metabólicos como la hiperglicemia y la hipertrigliceridemia. Las lesiones grado I son las más observadas.
- El actual estudio es una evidencia de que las lesiones ateroscleróticas retinales son más frecuentes en pacientes con infección por VIH que en los no infectados por dicho virus, presentando los primeros mayor probabilidad de padecerlas y de sufrir patologías asociadas a la arterioesclerosis.

RECOMENDACIONES

Dar a conocer los resultados obtenidos sobre el uso de la oftalmoscopia directa en el diagnóstico temprano de la arterioesclerosis en el paciente VIH a las autoridades de salud que corresponda para su divulgación, por ser un método sencillo, mínimamente invasivo y de bajo costo, útil para abordar el riesgo vascular como parte del cuidado integral del paciente VIH y prevenir comorbilidades asociadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis pneumonia*—Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30:250–252.
- ²QuarraishaAbdoolKarim. Current status of the HIV epidemic & challenges in prevention. Indian J Med Res. 2017 Dec; 146(6): 673–676. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1912_17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5926335/>
- ³ Carlos del Rio. The Global HIV epidemic: What the pathologist needs to knowSeminDiagnPathol. 2017;34(4): 314–317. doi: 10.1053/j.semmp.2017.05.001.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531065/>
- ⁴De Boni R, Veloso VG, Grinsztejn B. Epidemiology of HIV in Latin America and the Caribbean. Curr Opin HIV/AIDS. 2014;9(2):192–8.
- ⁵García PJ, Bayer A, Carcamo CP. The Changing Face of HIV in Latin America and the Caribbean. Curr HIV/AIDS Rep. 2014;11(2):146–157.
- ⁶Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019.
<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
- ⁷UNAIDS. Fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic 2017, global statistics. Geneva: UNAIDS; 2017.
- ⁸Shrestha S, Irvin MR, Grunfeld C, Arnett DK. HIV, inflammation, and calcium in atherosclerosis. ArteriosclerThrombVasc Biol. 2014;34:244–50.
- ⁹Álvarez MC, Torres A, Torres AY, Alfonso de León JA, Lima H. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con infección por VIH. Revméd electrón [Serada en línea] 2010;32(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242010000100013
- ¹⁰ Gili S, GrossoMarra W, D'Ascenzo F. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2016;37:3600–9.
- ¹¹ Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. J ClinEndocrinolMetab. 2007;92:2506–12.
- ¹² Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. JAMA Intern Med. 2013;173:614–22.

-
- ¹³Sweet DE. Metabolic complications of antiretroviral therapy. *Top HIV Med.* 2005;13(2):70-4.
- ¹⁴Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr HIV Res* 2016;4:79-85.
- ¹⁵Rotger M, Glass TR, Junier T, Lundgren J, Neaton JD. Contribution of genetic background, traditional risk factors, and HIV-related factors to coronary artery disease events in HIV-positive persons. *Clin Infect Dis* 2017;57:112–21.
- ¹⁶Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2015-,205: S375–82.
- ¹⁷Ibáñez L, Velli PS, Font R, Jaén A, Royo J, Irigoyen D, et al. HIV-Infection, Atherosclerosis and the Inflammatory Pathway: Candidate Gene Study in a Spanish HIV-Infected Population. *PLoS ONE* 2014;9(11): e112279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112279>.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112279>
- ¹⁸ Alison Kearns, Jennifer Gordon, Tricia H. Burdo, Xuebin Qin. HIV-1–Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am CollCardiol.* 2017;69(25): 3084–3098. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512584/>
- ¹⁹Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and ischemic heart disease. *J Am CollCardiol.* 2017;69:73–82.
- ²⁰Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients With HIV Infection. *Circulation.* 2016
- ²¹Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2018;371:1417–1426.
- ²²Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS.* 2016;24:243–53.[
- ²³ Burdo TH, Lo J, Abbara S. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2016;204:1227–36.
- ²⁴ Aristoteli LP, Moller HJ, Bailey B, Moestrup SK, Kritharides L. The monocytic lineage specific soluble CD163 is a plasma marker of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2016;184:342–7.

-
- ²⁵Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of Retinal Arteries in Men: Role of Serum Lipoproteins and Apoproteins. *Croat Med J* 2014;45:333-337. <http://www.cmj.hr/2004/45/3/15185429.pdf>
- ²⁶Yang JY, Yang X, Li Y, Xu J, Zhou Y, Wang AX, et al. Carotid Atherosclerosis, Cerebrospinal Fluid Pressure, and Retinal Vessel Diameters: The Asymptomatic Polyvascular Abnormalities in Community Study. *PLoS ONE* 2016;11(12): e0166993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166993>. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166993>
- ²⁷Wong TY, McIntosh R. Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015;25:195-204. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-1313.2005.00288.x>
- ²⁸Chávez E, Castillo R. Revisión bibliográfica sobre VIH/sida. *Multimed*. 2016;17(4). <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2013/mul134r.pdf>
- ²⁹Boza R. Revisión de Tema: Patogénesis del VIH/SIDA. *Rev CI Esc Med UCR*. 2017;5(1). <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr175a.pdf>
- ³⁰Global HIV and AIDS statistics-2018 fact sheet. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- ³¹Lamotte JA. Proceso de la infección por VIH/SIDA. Uso e importancia de las terapias antirretrovirales de alta eficacia (TARVAE). En: Ferrer Savigne Y, Valdés Triguero JR, Fernández Mora K, Arias Deroncerés I, Lamotte Castillo JA, Vélez Cardero S, et al. Temas de consultas sobre ITS-VIH/sida. La Habana. Editorial Lazo Adentro; 2013:17-29.
- ³²Mitchell HK, Harry H. HIV infection. En: Laurence MT, Stephen JM, Maxine AP. Current medical diagnosis treatment. Washington, DC: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2015: 1323-53.
- ³³Lamotte JA. Infección por VIH/sida en el mundo actual. *MEDISAN* 2014;18(7). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700015
- ³⁴Navarro M. Infección VIH en Pediatría. *Pediatr Integral* 2018;22(7):333–341. https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/xxii07/04/n7-333-341_MarisaNavarro.pdf
- ³⁵Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*. 2015;111:1183-1190. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.09.039>
- ³⁶Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study.

-
- ³⁷ Klein R, Myers CE, Lee KE, Klein BE. 15-year cumulative incidence and associated risk factors for retinopathy in nondiabetic persons. *Arch Ophthalmol.* , 2016;128:1568-1575. <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.298>
- ³⁸ Ashton N, Peltier S, Garner A..Experimental hypertensive retinopathy in the monkey. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1969;88:167-186
- ³⁹ Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, et al., et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2015;75:1130-1139
- ⁴⁰ De Ciuceis C, Porter E, Rizzoni D, Rizzardi N, Paiardi S, Boari GE, et al., et al. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2014 20:846-852. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.03.016>
- ⁴¹ Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation.* 2014;101:1653-1659
- ⁴² Rizzoni D, Porter E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, et al., et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation.* 2015;108:2230-2235. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000095031.51492.C5>
- ⁴³ Doubal FN, Macgillivray TJ, Hokke PE, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM. Differences in retinal vessels support a distinct vasculopathy causing lacunar stroke. *Neurology.* 2009;72:1773-1778. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a60a71>
- ⁴⁴ Wang L, Wong TY, Sharrett AR, Klein R, Folsom AR, Jerosch-Herold M. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2008; 51:119–126. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098343
- ⁴⁵ Wong TY, Cheung N, Islam FM, Klein R, Criqui MH, Cotch MF, et al., et al. Relation of retinopathy to coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2008;167:51-58. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwm256>
- ⁴⁶ Touyz RM. Vascular remodeling, retinal arteries, and hypertension. *Hypertension.* 2007;50:603-604. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095638>
- ⁴⁷ Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, et al., et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150:263-270

-
- ⁴⁸ Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens*.2014;22:1543-1549
- ⁴⁹ Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, et al., et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;47:2341-2350. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.05-1539>
- ⁵⁰ Gerald Liew, Jie Jin Wang. Retinal Vascular Signs: A Window to the Heart? *Rev EspCardiol* 2011;64(6):515-521. DOI: 10.1016/j.rec.2011.02.017. <https://www.revespcardiol.org/en-retinal-vascular-signs-a-window-articulo-S1885585711002738>
- ⁵¹ RodríguezNA, Zurutuza A. Manifestaciones oftalmológicas de la hipertensión arterial. *Anales Sis San Navarra* 2018;31(supl.3).
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600002
- ⁵² Siedner MJ. START or SMART? Timing of antiretroviral therapy initiation and cardiovascular risk for people with human immunodeficiency virus infection. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3.
- ⁵³ Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283–96.
- ⁵⁴ INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795–807.
- ⁵⁵ Pereyra F, Lo J, Triant VA. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS*. 2012;26:2409–12.
- ⁵⁶ Hsue PY, Hunt PW, Schnell A. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009;23:1059–67.
- ⁵⁷ D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;240:197–204.
- ⁵⁸ Fitch KV, Srinivasa S, Abbara S, et al. Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women. *J Infect Dis*. 2013;208:1737–46.
- ⁵⁹ Zanni MV, Abbara S, Lo J. Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*. 2014;27:1263–72.

-
- ⁶⁰ Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:160–6.
- ⁶¹ Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012;308:379–86.
- ⁶² Hsu DC, Ma YF, Hur S. Plasma IL-6 levels are independently associated with atherosclerosis and mortality in HIV-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30:2065–74.
- ⁶³ Kuller LH, Tracy R, Belloso W. INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5:e203.
- ⁶⁴ Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, García-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:35–48.
- ⁶⁵ Sosner P, Wangermez M, Chagneau-Derrode C, Le Moal G, Silvain C. Atherosclerosis risk in HIV-infected patients: the influence of hepatitis C virus co-infection. *Atherosclerosis*. 2012;222:274–7.[
- ⁶⁶ Shahbaz S, Manicardi M, Guaraldi G, Raggi P. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: a true or perceived risk? *World J Cardiol*. 2015;7:633–44.
- ⁶⁷ Crowe SM, Westhorpe CL, Mukhamedova N, Jaworowski A, Sviridov D, Bukrinsky M. The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis. *J Leukoc Biol*. 2017;87:589–98
- ⁶⁸ Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. *Immunol Rev*. 2016;254:326–42.
- ⁶⁹ Shah A, Kumar A. HIV-1 gp120-mediated mitochondrial dysfunction and HIV-associated neurological disorders. *Neurotox Res*. 2016;30:135–7.
- ⁷⁰ Ipp H, Zemlin A. The paradox of the immune response in HIV infection: when inflammation becomes harmful. *Clin Chim Acta*. 2013;416:96–9.
- ⁷¹ Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS*. 2010;24:1509–17.
- ⁷² Hamon P, Loyher PL, Baudesson de Chanville C, Licata F, Combadière C, Boissonnas A. CX3CR1-dependent endothelial margination modulates Ly6Chigh

monocyte systemic deployment upon inflammation in mice. *Blood*. 2017;129:1296–307.

⁷³Caulk AW, Soler J, Platt MO, Gleason RL, Efavirenz treatment causes arterial stiffening in apolipoprotein E-null mice. *J Biomech*. 2015;48:2176–80.

⁷⁴Pushkarsky T, Shilov E, Kruglova N, et al. Accumulation of neutral lipids in liver and aorta of Nef-transgenic mice. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33:57–60.

⁷⁵ Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953;49:117.

⁷⁶Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk for myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-86.

⁷⁷Currier J, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 33:506-12.

⁷⁸Yuhana MY, Vijayanathan A, Kamarulzaman A, Pendek R, Ismail N. Subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) *International Journal of Infectious Diseases* 2015;16S:e158–e316. versión 1 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.767>. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(12\)00919-8/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(12)00919-8/pdf)

⁷⁹Yuhana MY, Vijayanathan A, Kamarulzaman A, Pendek R, Ismail N. Subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) *International Journal of Infectious Diseases* 2015;16S:e158–e316. Version 2 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.767>. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(12\)00919-8/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(12)00919-8/pdf)

⁸⁰ Fitch K, SrinivasaS, AbbaraS, BurdoT, WilliamsK, EnehP, et al. Noncalcified Coronary Atherosclerotic Plaque and Immune Activation in HIV-Infected Women *J Infect Dis*. 2013;208(11): 1737–1746. doi: 10.1093/infdis/jit508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814845/>

⁸¹Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*. 2015;108:1664–72.

⁸²Post WS, Budolf W, Kingsley L, Palella FJ, Witt MD, Li X, et al. Associations infection and subclinical coronary atherosclerosis: the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Ann Intern Med*. 2014;160(7):458-67.

⁸³Sernal C., Matías J., Portilla J. Arterioesclerosis carotidea en pacientes con infección por VIH: relación con el tratamiento antirretroviral. Tesis doctoral. Madrid; 2016. P. 225.

-
- ⁸⁴ 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* 2000;14:F123–F128.
- ⁸⁵ Maggi P, Lillo A, Perlli F, Maserati R, Chiriani A; PREVALEAT group. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004;18(7):1023-8. i: jah3-e000422. doi: 10.1161/JAHA.111.000422.
- ⁸⁶ Jericó C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayón JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients. Role of combination antiretroviral therapy. *Stroke*. 2006;37:812-817.
- ⁸⁷ Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, et al. Carotid intimal medial thickness in HIV infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4916-24.
- ⁸⁸ Van Wijk JPH, de Koning EJP, Castro Cabezas M, Joven J, Roodt J, Rabelink TJ. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Cardiol* 2006;47:1117-23.
- ⁸⁹ De Saint Martin L, Vandhuick O, Guillo P, Bellein V, Bresollete L, Roudaut N, et al. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis*. 2006;185:361-367.
- ⁹⁰ Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS* 2008;22:1615-1624.
- ⁹¹ Bernal E, Marín I, Muñoz A, Sabán J, Vicente-Vera T, Cano A. High Prevalence of Subclinical Atherosclerotic Disease in Spanish HIV-Infected Patients with Low Cardiovascular Risk. *AIDS Patient Care and STDs*. May 2011, 25(5): 269-272.
- ⁹² Jeong SJ, Kim HW, Ku NS, Han SH, Kim CO, Choi JY, Song YG, Kim JM. Clinical factors associated with carotid plaque and intima-medial thickness in HIV-infected patients. *Yonsei Med J*. 2013 Jul;54(4):990-8.
- ⁹³ Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC et al. Carotid Intima- Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2012 Apr;1(2). pi
- ⁹⁴ Desvarieux M, Boccara F, Meynard JL, Bastard JP, Mallat Z, Charbit B, Demmer RT, Haddour N, Fellahi S, Tedgui A, Cohen A, Capeau J, Boyd A, Girard PM. Infection duration and inflammatory imbalance are associated with atherosclerotic risk in HIV-infected never-smokers independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013 Oct 23;27(16):2603-14.

-
- ⁹⁵ Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:720–6.
- ⁹⁶ Sankatsing RR, Wit FW, Vogel M, de Groot E, Brinkman K, Rockstroh JK, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients treated with protease inhibitors as compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Atherosclerosis* 2009; 202:589-95.
- ⁹⁷ Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002; 360(9347):1747-1748.
- ⁹⁸ Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486.
- ⁹⁹ Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection?. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471–477.
- ¹⁰⁰ Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702–710.
- ¹⁰¹ Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Phippard A, Cohen D, Scharfstein DO et al. Long-term survival and serious cardiovascular events in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(3):338-341.
- ¹⁰² Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008; 118(2):e29-e35.
- ¹⁰³ Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr SS. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection?. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(5):471–7.
- ¹⁰⁴ Khunnawat C, Mukerji S, Havlichek D, Touma R, Abela GS. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Cardiol*. 2008;102(5):635–42.
- ¹⁰⁵ Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(3):e59551.

-
- ¹⁰⁶Nsagha DS, Assob JCN, Njunda AL, Tanue EA, Kibu OD, Ayima CW, et al. Risk Factors of Cardiovascular Diseases in HIV/AIDS Patients on HAART. *Open AIDS J.* 2015;9(1):51–9.
- ¹⁰⁷Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1373–81.
- ¹⁰⁸Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. *Curr HIV/ AIDS Rep.* 2013;10(3):199–206.
- ¹⁰⁹Chu C, Umanski G, Blank A, Meissner P, Grossberg R, Selwyn PA. Comorbidity-related treatment outcomes among HIV-Infected adults in the Bronx, NY. *J Urban Health.* 2011;88(3):507–16.
- ¹¹⁰GEAM (Grupo de Estudio de Alteraciones Metabólicas en SIDA), GESIDA (Grupo de Estudio de SIDA), S. (Secretaría D.P.N.S.E.S. (2009). Recomendaciones sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH. Ministerio de Sanidad Y Comercio, Gobierno de España,(Marzo),p.11-14. Retrieved from <http://www.msssi.gob.es/fr/ciudadanos/enfLesionesEnfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAlteracionesMmetabolicasMar09>
- ¹¹¹Husain NE, Ahmed M. Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions. *HIV/AIDS.* 2014;7:1-10.
- ¹¹²Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:35-43
- ¹¹³Papita AM, Albu A, Fodor D, et al.. Markers of preclinical vascular disease and left ventricular diastolic dysfunction in patients with HIV infection. *Med Ultrason.* 2012;14:10–18
- ¹¹⁴Risso GD. Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA Cardiovascular disease in patients with HIV / AIDS. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2012;41(4):235–48.
- ¹¹⁵Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. *Curr HIV/ AIDS Rep.* 2013;10(3):199–206.
- ¹¹⁶Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 2007; 30:1742–1746.doi: 10.2337/dc07-0264.
- ¹¹⁷Wong TY, Kamineni A, Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Siscovick DS, Cushman M, Duncan BB. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2016;166:2388–2394. doi: 10.1001/archinte.166.21.2388.

-
- ¹¹⁸ Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*. 2002; 287:1153–1159.
- ¹¹⁹ Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, Reis SE, Kelsey SF, Sopko G, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J*. 2016; 27:1408–1415. doi: 10.1093/eurheartj/ehl040.
- ¹²⁰ Seidemann S, Claggett B, Bravo P, Gupta A, Farhad H, Klein B, et al. Retinal Vessel Calibers in Predicting Long-Term Cardiovascular Outcomes. . 2016;134:1328–1338. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023425>
Circulation <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.116.023425>
- ¹²¹ Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:35-43
- ¹²² García-Sánchez, Pinzón-Pulido, Rivadeneyra, editores. *Sida y mujer, buenas prácticas en prevención*. Granada: Monografías EASP; 2002. P. 36.
- ¹²³ XI congreso nacional del Grupo de estudio del Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (GESIDA);2016

Anexos

Anexo 1.

Modelo de consentimiento informado:

En el mundo se realizan grandes esfuerzos, tanto humanos como materiales con el objetivo de combatir la epidemia de VIH/SIDA, un mal que se ha convertido en una de las principales causas de muerte en muchos países, desde el reporte de los primeros casos de VIH/SIDA, este se ha convertido en uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. El Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), en coordinación con las instituciones y organizaciones nacionales cubanas, desarrolla acciones para prevenir la propagación y complicaciones del VIH.

El presente trabajo tiene como objetivo Identificar y comparar en pacientes infectados con VIH y no infectados algún grado de alteración vascular arterioesclerótica retinal por medio del examen del fondo del ojo y así validar el uso de este examen para el diagnóstico precoz de estas complicaciones vasculares. El cual ha sido presentado a un comité de expertos para su validación.

La medición del grado de la arterioesclerosis se realizara mediante la observación de la retina por oftalmoscopia directa, previa dilatación pupilar con un midriático cicloplégico, la Tropicamida 1% en colirio oftálmico, una gota en ambos ojos, en tres ocasiones.

Se les informa además, que su participación será totalmente voluntaria y que puede decidir ser examinado o no, sin necesidad de dar explicaciones.

Declaro que la información obtenida de dichos documentos únicamente será usada con motivos del estudio, manteniendo durante toda la investigación el resguardo de ellos y de su contenido, lo cual ayudará a la confección final del trabajo que reflejará el resultado del análisis; se tendrá como premisa el respeto a la no violación de los postulados o principios bioéticos.

Por lo anteriormente expuesto se solicita de usted la mayor cooperación, siempre y cuando usted exprese su consentimiento de participar en ella. Estando de acuerdo con todo lo anterior firma:

Dado en Ciudad de la Habana a los ____ días del mes de _____ del _____.

Nombre y Apellidos

Firma

Anexo 2

Planilla de recolección de datos

Nombre y apellidos: _____

Edad: _____

Sexo: _____

VIH: si _____ no _____

Fecha de diagnóstico de VIH (año): _____

TARVAE: si _____ no _____

Tiempo de TARVAE: <5 años _____ >5años<10 años _____ >10 años _____

Carga viral: <50 cps _____ >50 cps _____

Conteo de células cd4:>500 cel/ mm³ _____

200-499 cel/ mm³ _____

<200 cel/ mm³ _____

Colesterol 2,9-5,2 mmol/l _____

Triglicéridos 0,68- 1,88 mmol/l _____

Glucemia 4,20-6,11 mmol/l _____

Examen Oftalmológico:

Normal: _____

Alteraciones arterioescleróticas:

-Grado I: _____ Reflejo luminoso arteriolar aumentado

_____ Signos de entrecruzamiento arteriovenoso de grado ligero:

- signo de Gunn Grado I: Existe un ocultamiento de la columna sanguínea venosa a nivel del cruce arteriolo-venular.
- signo de Salus Grado I: Encontramos una ligera desviación del segmento venoso. La vena no se cruza de manera tan aguda y se hace algo más perpendicular.

- Grado II _____ Reflejo luminoso arteriolar con aumento marcado.

_____ Signos de entrecruzamiento arteriovenoso moderados:

- signo de Gunn Grado II: La vena parece como si estuviera cortada, hay una falta de columna sanguínea antes y después del cruce.
- signo de Salus Grado II: El segmento venoso a nivel del cruce con la arteria se hace perpendicular a ésta. A este tipo de cruce se le conoce como cruce en bayoneta.

- Grado III: _____ Presencia de arterias en hilo de cobre

_____ Signos de entrecruzamiento arteriovenoso severos

- Signo de Gunn Grado III: Debido a la dificultad de paso de la corriente sanguínea se produce una dilatación del cabo distal venoso.
- Signo de Salus Grado III: Existe una inversión de la dirección venosa a nivel del cruce. También se le conoce como cruce en Z.

- Grado IV: _____ Arterias en hilo de plata.

_____ Signos de entrecruzamiento arteriovenoso muy severos

- Signo de Gunn Grado IV: Sumamos a los anteriores hallazgos la presencia de exudados y hemorragias a nivel del cruce. Este es un signo de pretrombosis.