



## CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

# Biomarcadores inmunológicos de riesgo cardiovascular en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana-1



María Teresa Rugeles-López<sup>a</sup>, Sarita M. Oyuela-Gómez<sup>b,\*</sup>,  
Gustavo A. Castro-Torres<sup>a</sup> y Fabián A. Jaimes-Barragán<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 27 de enero de 2016; aceptado el 24 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 27 de junio de 2016

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular;  
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida;  
Biomarcador;  
Inmunología

### KEYWORDS

Cardiovascular disease;  
Acquired immunodeficiency syndrome;  
Biomarker;  
Immunology

**Resumen** La infección por el virus de inmunodeficiencia humana-1 se ha consolidado como una epidemia mundial. La masificación de la terapia antirretroviral altamente activa ha traído consigo un aumento importante en la expectativa de vida de los pacientes seropositivos, pero también serias preocupaciones por la aparición de diferentes comorbilidades; entre las cuales se destaca la enfermedad cardiovascular como la tercera causa de mortalidad no asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida en estos pacientes. Este artículo muestra una revisión actualizada de los biomarcadores de la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana-1, e incluye los marcadores inmunológicos que han sido identificados más recientemente. Ante la ausencia de una estrategia para estimar el riesgo de eventos cardiovasculares validada en esta población, se discute el potencial clínico y la investigación que poseen dichos biomarcadores.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Immune biomarkers of cardiovascular risk in HIV-1 infection

**Abstract** Infection with human immunodeficiency virus-1 has consolidated as a global epidemic. The growing use of highly active antiretroviral therapy has brought an important increase in life expectancy of HIV-positive patients, but also serious concerns about the onset of multiple comorbidities. Cardiovascular disease stands out amongst them as the third cause of mortality that is not associated to the acquired immunodeficiency syndrome in these patients. This article shows an updated review of biomarkers of cardiovascular disease in patients living with

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sarita.oyuela@udea.edu.co](mailto:sarita.oyuela@udea.edu.co) (S.M. Oyuela-Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.012>

0120-5633/© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

human immunodeficiency virus-1, and includes the most recently identified immune markers. Given the absence of a strategy to assess the risk of cardiovascular events validated for this population group, clinical potential and research options of these biomarkers are discussed. © 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una epidemia mundial. Según ONUSIDA, en el 2014 vivían con el virus 36,9 millones de personas de las cuales dos millones fueron diagnosticados en ese año; la masificación de la terapia antirretroviral disminuyó el número de muertes en un 42% desde el año 2004<sup>1</sup>, aumentando la expectativa de vida en forma significativa y la presencia de distintas comorbilidades<sup>2</sup>. Estas aparecen a más temprana edad y son más graves en comparación con la población no infectada. Las alteraciones metabólicas, por ejemplo, se han relacionado con mayor exposición a la dislipidemia, el sedentarismo, a la inflamación crónica con que cursa la infección y al uso de terapia antirretroviral altamente activa (TARAA)<sup>3</sup>.

La tercera causa de muerte en los individuos seropositivos, después del cáncer y las infecciones, es la enfermedad cardiovascular<sup>2</sup>. De hecho, se observa una mayor incidencia de coronariopatía, cardiomiopatía, anormalidades electrocardiográficas, arritmias<sup>4</sup>, e infarto agudo de miocardio<sup>5</sup>, entre otras.

Un biomarcador se define como "cualquier indicador diagnóstico usado para evaluar el riesgo o la presencia de la enfermedad"<sup>6</sup>. Este artículo hace una revisión de los biomarcadores de la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados con el VIH-1, con especial énfasis en aquellos de origen inmunológico. Se usaron combinaciones de términos "cardiovascular disease", "markers", "biomarkers", "HIV", "sudden cardiac death", "coronary artery disease" y los diferentes biomarcadores en las bases de datos PUBMED y Google Scholar; se revisaron artículos en inglés y español, preferentemente publicados en los últimos cinco años en las revistas con factor de impacto mayor a dos (tabla 1).

## Enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes seropositivos

La ECV es más frecuente en los pacientes con diagnóstico de larga data y recibiendo terapia antirretroviral<sup>7</sup>, quienes tienen un riesgo mayor de presentar infarto agudo de miocardio (HR: 1,48; 95% CI: 1,27-1,72), aun cuando se alcanza control viral y restauración inmune. Algunos factores de riesgo como la hipertrigliceridemia, el consumo de cocaína, el tabaquismo y los niveles bajos de HDL están sobrerrepresentados en la población seropositiva<sup>5</sup>. La edad media de aparición de esta entidad es de 48 años<sup>7</sup>.

La terapia antirretroviral influye en el desarrollo de distintos factores de riesgo según el tipo de medicamento. Específicamente, en los pacientes con regímenes que incluyen los inhibidores de proteasa (IP) o los inhibidores de

transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (INNTR) hay mayor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus; la aparición de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia se asocia con el uso de cualquier esquema, particularmente aquellos que incluyen IP + INNTR, sugiriendo un efecto sinérgico de ambas familias. Los bajos niveles de colesterol HDL se asocian con el uso de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (INTR) y el riesgo parece menor que con los INNTR. Adicionalmente, todos los regímenes muestran un incremento del riesgo para la aparición de la lipodistrofia, aumentando con el tiempo de exposición a la terapia antirretroviral e incrementando la probabilidad de desarrollar: hipertensión, diabetes mellitus, entre otras enfermedades<sup>8</sup>.

La aterosclerosis, una enfermedad crónica inflamatoria, es la marca subyacente de la enfermedad cardiovascular. La aparición de lesiones ateroscleróticas, así como su inestabilidad/obstrucción en eventos coronarios agudos, se relaciona significativamente, con la disfunción endotelial y con la inflamación local aguda. Se cree que el virus potencia este proceso desencadenando estrés en el retículo endoplásmico<sup>9</sup> e induciendo la producción de TNF- $\alpha$ <sup>10</sup>. El estudio histopatológico *post-mortem* del ateroma de pacientes seropositivos mostró mayor contenido lipídico y de depósitos de calcio, comparados con controles no infectados; adicionalmente, la proporción de obstrucción moderada o grave de la luz del vaso (50 o 75%, respectivamente) es dos veces mayor en la población infectada, la cual incrementa el riesgo de: los trombos, las fisuras o las hemorragias en estas placas<sup>11</sup>.

Aunque el puntaje de riesgo Framingham (FRS, por su sigla en inglés) es la principal herramienta para predecir el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) a largo plazo, su uso no se ha validado en pacientes infectados. Un estudio donde el FRS se correlacionó con el grosor de la íntima media carotídea (CIMT), considerado un marcador válido de aterosclerosis en la población infectada, demostró que este puntaje subestima el riesgo de EAC<sup>12</sup>. La prevalencia de aterosclerosis subclínica es alrededor del 59% en pacientes infectados versus un 34% en la población sana, a pesar de que al aplicar el FRS se obtienen puntajes y predicciones de riesgo muy similares<sup>13</sup>. Por lo anterior, se hace indispensable abordar los siguientes biomarcadores:

## Biomarcadores tradicionales de enfermedad cardiovascular

### Colesterol LDL (C-LDL)

El C-LDL es considerado el biomarcador y factor de riesgo para ECV más importante. Muchas de las estrategias

**Tabla 1** Biomarcadores de riesgo cardiovascular y desenlaces clínicos comúnmente asociados

Biomarcador	Desenlace
<i>Biomarcadores tradicionales</i>	
Altos niveles de colesterol LDL <sup>5</sup>	Enfermedad arterial coronaria Aterosclerosis subclínica
Altos niveles de triglicéridos <sup>5</sup>	Infarto agudo de miocardio
Bajos niveles de colesterol HDL <sup>5</sup>	Infarto agudo de miocardio Enfermedad arterial coronaria
<i>Biomarcadores relacionados directamente con la infección por VIH-1</i>	
Bajos recuentos de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> <sup>19,20</sup>	Infarto agudo de miocardio Accidente cerebrovascular embólico y no embólico Enfermedad arterial coronaria Angina Enfermedad arterial periférica.
Altas cargas virales <sup>5,22,23</sup>	Muerte por cualquier causa Infarto agudo de miocardio
Razón CD4/CD8 <sup>25</sup>	Accidente cerebrovascular Muerte por cualquier causa
<i>Biomarcadores de inflamación y coagulación</i>	
TNF- $\alpha$ <sup>28</sup>	Aterosclerosis subclínica
IL-6 <sup>30</sup>	Muerte por enfermedad cardiovascular Muerte por cualquier causa
PCRus <sup>30,32-34</sup>	Aterosclerosis subclínica Infarto agudo de miocardio Muerte por enfermedad cardiovascular
Dímero D <sup>30,35</sup>	Muerte por cualquier causa Infarto agudo de miocardio Infarto agudo de miocardio silente Accidente cerebrovascular Enfermedad arterial periférica Muerte por enfermedad cardiovascular
MCP-1 <sup>13,28</sup>	Muerte por cualquier causa
VCAM-1/ICAM-1 <sup>38</sup>	Aterosclerosis subclínica Progresión de la infección Muerte por cualquier causa
<i>Biomarcadores de translocación bacteriana</i>	
LPS <sup>39,40</sup>	Aterosclerosis subclínica
<i>Biomarcadores asociados a monocitos</i>	
CD163 <sup>41</sup>	Aterosclerosis subclínica
CD14s <sup>40,41,43</sup>	Aterosclerosis subclínica Muerte por cualquier causa
Monocitos clásicos CD14 <sup>++</sup> /CD16 <sup>bajo/-</sup> <sup>45,46</sup>	No hay evidencia suficiente de correlación con desenlaces clínicos significativos
Monocitos intermedios CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> <sup>45,47</sup>	Aterosclerosis subclínica Infarto agudo de miocardio Accidente cerebrovascular isquémico Muerte por enfermedad cardiovascular
Monocitos no clásicos CD14 <sup>+</sup> , CD16 <sup>++</sup> <sup>47</sup>	Aterosclerosis subclínica
<i>Biomarcadores asociados a células T</i>	
Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> y CD8 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> <sup>48,49</sup>	Aterosclerosis subclínica Mortalidad por cualquier causa
Otras subpoblaciones de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> y CD8 <sup>+</sup> <sup>48,50</sup>	Aterosclerosis subclínica

terapéuticas actuales para prevenir la EAC buscan reducir los niveles plasmáticos de LDL<sup>14</sup>. Además, de la mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria en pacientes seropositivos, también se describen mayores niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL<sup>13</sup>.

### Triglicéridos (TG)

La importancia de los TG en la ECV ha sido objeto de debate. El estudio "D:A:D", para evaluar el riesgo de infarto agudo de miocardio según los niveles de los TG, tomó más de 30 mil pacientes infectados y mostró un RR de 1,33 (IC: 95% = 1,21–1,45), después de realizar los ajustes con los niveles de colesterol total, colesterol LDL y HDL<sup>15</sup>.

### Colesterol HDL (C-HDL)

Al C-HDL se le ha conferido desde hace varios años la función antiaterosclerótica y los bajos niveles de esta lipoproteína tienen un valor predictivo para los diferentes eventos coronarios. No obstante, hoy se conoce que no es tanto su concentración sino su función la que determina su papel benéfico, ya que promueve la salida del colesterol de los macrófagos, tiene efecto: antiinflamatorio, antioxidante y antiapoptótico<sup>16</sup>. Su función protectora podría estar relacionada con la disminución del estrés mitocondrial a través del aumento de la función del complejo IV (Citocromo C Oxidasa), lo que reduciría la cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS), capaces de oxidar el C-LDL<sup>17</sup>.

## Biomarcadores relacionados de forma directa con la infección por el VIH-1

### Recuentos bajos de linfocitos TCD4<sup>+</sup>

La relación entre este parámetro y las neoplasias, la enfermedad renal crónica, la enfermedad hepática y la mortalidad ha sido estudiada ampliamente<sup>18</sup>, pero su relación con la ECV ha sido difícil de establecer por la heterogeneidad de las investigaciones. En una cohorte de más de 2.000 pacientes infectados se encontró que conteos < 500 cel/uL se asociaban, significativamente, con eventos cardiovasculares, especialmente si eran < 350 cel/uL (OR = 2,59; IC: 95% = 1,68–3,99) y cada disminución de 100 cel/uL representaba un HR de 1,08 (IC: 95% = 1,01–1,14)<sup>19</sup>. Otro estudio mostró que una disminución > 30% entre dos medidas consecutivas en menos de 8 meses tiene un RR = 11,7 (CI: 95% 3,6–37,4) para presentar eventos cardiovasculares en los seis meses siguientes<sup>20</sup>. Por el contrario, otros estudios no han podido demostrar esta asociación<sup>21</sup>.

### Altas cargas virales

Distintos estudios han mostrado la relación de altas cargas virales con la ECV; de hecho se encontró que el riesgo de presentar infarto de miocardio era mayor en individuos infectados, especialmente, si tenían cargas virales mayores a 500 copias/mL (HR = 1,39; IC: 95% = 1,17–1,66)<sup>5</sup>. Otro estudio de casos y controles mostró que niveles mayores de 50 copias/mL se asociaban de forma independiente con

un mayor riesgo de infarto de miocardio (OR = 1,51; IC: 95% = 1,09–2,1)<sup>22</sup>. Incluso, en pacientes con TARAA que ya alcanzaron la supresión viral, episodios de viremia mayores a 400 copias/mL se asociaron con ECV<sup>23</sup>. Sin embargo, otros estudios han mostrado que cuando en el análisis se incluyen los niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup> se pierde significancia estadística en el valor predictivo de la carga viral<sup>24</sup>.

### Razón CD4/CD8

Una razón de CD4/CD8 < 0,8 ha sido considerada un marcador sustituto de activación inmune y aparece como predictor de mortalidad por causas no asociadas al SIDA; de hecho, un estudio transversal mostró que por esta razón es predictor de un mayor riesgo cardiovascular según el FRS<sup>25</sup>. Es importante resaltar que a pesar de la terapia antirretroviral y la recuperación inmunológica, sólo el 7% de los pacientes logran normalizar la razón CD4/CD8; no obstante, un estudio de cohorte mostró que el inicio de la terapia durante la infección aguda aumentaba la probabilidad de normalización de este parámetro<sup>26</sup>.

## Biomarcadores de inflamación y coagulación

### Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

El (TNF-alfa) es una citocina proinflamatoria producida por los fagocitos mononucleares y en menor proporción por los linfocitos T CD4<sup>+</sup> Th1. Recluta los monocitos al sitio de la inflamación, aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y los leucocitos, y la capacidad de los macrófagos y las células endoteliales para secretar IL-1 e IL-6; inhibe sustancias anticoagulantes y estimula la producción del factor tisular, activando la coagulación<sup>27</sup>. Esta citocina se asocia, luego de ajustar por otros factores, con la presencia de calcio en las arterias coronarias según el puntaje de Agatston, el cual se acepta como marcador sustituto de la aterosclerosis (OR = 3,7; IC: 95% = 1,30–10,48)<sup>28</sup>. En comparación con los individuos no infectados, los sujetos seropositivos tienen niveles plasmáticos mayores de TNF- $\alpha$ , los cuales no se normalizan después de la TARAA<sup>29</sup>.

### Interleucina 6 (IL-6)

La (IL-6) es una citocina producida por los fagocitos mononucleares, las células endoteliales y las células T activadas en respuesta a TNF e IL-1. Induce la síntesis del fibrinógeno, la proteína C reactiva (PCR), entre otras, y estimula los linfocitos T<sup>27</sup>. Se ha demostrado que los niveles mayores de esta citocina son predictores de eventos cardiovasculares fatales cuando se duplican sus niveles (OR = 1,39; IC: 95% = 1,07–1,79) y de mortalidad por cualquier causa (HR = 1,72; IC: 95% = 1,28–2,31)<sup>30</sup>. Los niveles de esta citocina se encuentran aumentados en pacientes infectados; de hecho, mayores niveles se asocian con una mayor viremia, menor nadir de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, ausencia de TARAA y con el uso de los inhibidores de la proteasa; factores de riesgo para la ECV como: el tabaquismo, la presencia de diabetes, la menor tasa de filtración glomerular y los menores

niveles de HDL-C, también se relacionaron con mayores niveles de esta citocina<sup>31</sup>.

### Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus)

La (PCRus) es un reactante de fase aguda producido por el hígado; tiene actividad como opsonina, activa el complemento y permite la remoción del tejido necrótico durante la inflamación<sup>27</sup>. Es una herramienta importante para estimar el riesgo de la ECV en la población general ya que es un predictor independiente del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular<sup>32</sup>. En individuos seropositivos los mayores niveles de la PCRus se relacionan con: i) Progresión del CIMT a 96 meses<sup>33</sup>, ii) Mayor mortalidad por cualquier causa (HR = 1,44; IC: 95% = 1,15–1,8)<sup>30</sup>, y iii) Infarto agudo de miocardio (OR = 8,5; IC: 95% = 1,1–67,5), cuando los valores son mayores a 3 mg/L 12 meses antes del evento<sup>34</sup>.

### Dímero D

El dímero D es un marcador de degradación de la fibrina, la cual se deriva del fibrinógeno y actúa estabilizando el coágulo. Los mayores niveles de dímero D son predictores de la muerte por cualquier causa en individuos seropositivos (HR = 1,73; IC: 95% = 1,27–2,36)<sup>30</sup> y están relacionados independientemente, con el riesgo de un evento cardiovascular<sup>35</sup>. No obstante, otros estudios no han mostrado su asociación con la ECV<sup>33</sup>.

### Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)

La (MCP-1) se expresa en el endotelio y es inducida por el LDLox; atrae los monocitos, los linfocitos T y las células NK a los sitios de la inflamación a través del receptor CCR2. Se presenta en altas cantidades en las placas ateroscleróticas, reclutando los macrófagos; tiene actividad procoagulante, induciendo la producción del factor tisular<sup>36</sup>. En los individuos seropositivos se relacionó con la presencia de calcio en las arterias coronarias con un OR de 3,7 (IC: 95% 12,2–117,7)<sup>28</sup> y con la mayor cantidad de segmentos ateroscleróticos en estas arterias<sup>13</sup>. En contraste, otros estudios no han encontrado relación de la MCP-1 con los eventos cardiovasculares<sup>35</sup>.

### Moléculas de adhesión vascular celular e intercelular (VCAM-1/ICAM-1)

Las (VCAM-1/ICAM-1) son moléculas de adhesión expresadas por el endotelio en baja densidad, la cual aumenta si este es activado. La ICAM-1 se une a los leucocitos a través de las integrinas CD11a/CD18 y CD11b/CD18, mientras que la VCAM-1 interactúa con las CD49d/CD29, promoviendo la adhesión firme entre ambas células<sup>27</sup>. Los pacientes seropositivos presentan mayores niveles, los cuales disminuyen, pero no se normalizan a las 12 semanas de iniciar la TARAA<sup>37</sup>. La VCAM-1 parece ser un mejor predictor que la ICAM-1 de progresión de la enfermedad y mortalidad en pacientes seropositivos<sup>38</sup>.

## Biomarcadores de translocación microbiana

### Lipopolisacárido (LPS)

El (LPS) es un glicolípido, con gran actividad proinflamatoria, anclado a la membrana de las bacterias gram negativas a través del lípido A<sup>27</sup>; se encuentra aumentado en circulación durante la infección por el VIH por el daño de la mucosa gastrointestinal, induciendo hiperactivación inmune. Además, el LPS activa el factor tisular desencadenando la coagulación, causando disfunción endotelial y mayor morbimortalidad en los pacientes seropositivos<sup>39</sup>, pero su relación con la ECV es aún materia de debate. Un estudio de cohorte se encontró que por cada 100 pg/mL que se incrementaba la concentración del LPS, aumentaba en 0,49  $\mu\text{m}/\text{año}$  la medición de CIMT<sup>40</sup>.

## Biomarcadores asociados a monocitos

### CD163 soluble (CD163s)

El (CD163s) es un receptor scavenger de los complejos hemoglobina-haptoglobina presentes en la membrana de los monocitos, particularmente, los CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, y los macrófagos, que se liberan cuando estas células se activan<sup>39</sup>; es altamente expresado en placas ateroscleróticas<sup>3</sup>. Los mayores niveles plasmáticos de CD163s y CD14s fueron reportados en la población seropositiva, además, se observó un efecto dosis-respuesta relacionado con la presencia de las placas calcificadas y la estenosis coronaria > 50%<sup>41</sup>. Sus niveles disminuyen al iniciar la TARAA, pero sólo se normalizan cuando esta se inicia durante el primer año de infección<sup>42</sup>.

### CD14 soluble (CD14s)

El (CD14s) es el correceptor del LPS, considerado como el marcador de la activación de los monocitos y los macrófagos<sup>3</sup>. Como se mencionó, los mayores niveles se correlacionan con la aterosclerosis subclínica<sup>41</sup> y la progresión de la misma según el  $\Delta\text{CIMT}$ : por cada 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de aumento en CD14s, aumenta 1,52  $\mu\text{m}$  por año el CIMT<sup>40</sup>. Un estudio de casos (aquellos que murieron, presentaron la enfermedad cardiovascular o desarrollaron el SIDA) y los controles (seronegativos sin las comorbilidades mencionadas), mostró que la probabilidad de mortalidad por cualquier causa era 6 veces mayor para aquellos por encima del percentil 75 de la concentración del biomarcador<sup>43</sup>. La TARAA, no disminuye significativamente este biomarcador, sugiriendo que algunas vías de la activación monocítica persisten activadas a pesar del control de la carga viral positivamente relacionadas con la translocación microbiana<sup>37</sup>.

### Monocitos clásicos CD14<sup>++</sup> CD16<sup>bajo/-</sup>

Este fenotipo corresponde al 80–90% de los monocitos circulantes en la sangre periférica, expresan CCR2, fagocitan y secretan IL-10 en respuesta al LPS<sup>44</sup>. En la urbe general, un aumento de esta población se correlacionó con la aparición de eventos cardiovasculares; es de resaltar que las propiedades proaterogénicas se han descrito en la

literatura característicamente para los monocitos CD16<sup>+</sup> contrario a lo encontrado en este estudio<sup>45</sup>. Estudios en la población seropositiva no han correlacionado este fenotipo con aterosclerosis subclínica o con biomarcadores de aterosclerosis previamente descritos como IL-6, dímero-D, PCRus, CD163s y CD14s<sup>46</sup>.

### Monocitos intermedios CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>

Los monocitos intermedios se consideran como una población intermedia entre los monocitos clásicos y los no clásicos; representan el 2–11% de los monocitos de sangre periférica y se consideran proinflamatorios<sup>44</sup>. En la urbe general un aumento de esta población celular fue predictiva de eventos cardiovasculares<sup>45</sup>, resultados que confirman lo encontrado en la población seropositiva en quienes los monocitos CD16<sup>+</sup> se correlacionan con progresión de la placa aterosclerótica<sup>47</sup>, y quienes tienen incrementada esta población, además, su frecuencia se correlaciona con otros biomarcadores como la IL-6, el dímero-D, la PCRus y los CD163s<sup>46</sup>. La presencia de esta población celular en el plasma disminuye a niveles normales solo cuando la TARAA se inicia durante el primer año<sup>42</sup>.

### Monocitos no clásicos CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>

Los monocitos no clásicos corresponden del 10 al 20% de los monocitos de la sangre periférica<sup>44</sup> y se le han atribuido propiedades proaterogénicas expuestas anteriormente<sup>47</sup>.

## Biomarcadores asociados a linfocitos T

### Linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> activadas (CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup>)

Los linfocitos T activados frecuentemente expresan en forma simultánea CD38<sup>+</sup> y HLA-DR<sup>+</sup><sup>27</sup>. En un estudio de pacientes con el VIH-1 positivos en TARAA se encontraron mayores niveles de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> activados que en la población sana, adicionalmente, aquellos pacientes con un CIMT > 0,9 mm tenían mayores niveles circulantes de estas células comparados con quienes tenían valores normales de CIMT. También se encontró una correlación negativa entre el nadir de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y el porcentaje de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> activados<sup>48</sup> y que un mayor porcentaje de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup>, los cuales son predictores de la mortalidad en los pacientes con el VIH-1 positivos<sup>49</sup>.

### Otros fenotipos de linfocitos T

Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> son considerados un fenotipo de memoria, que ante una reestimulación pueden responder de forma más rápida y efectiva que los linfocitos T vírgenes. Por su parte las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> que expresan CD95<sup>+</sup> se consideran proapoptóticas. Un estudio trasversal encontró que ambas poblaciones celulares eran mayores en los pacientes seropositivos con CIMT > 0,9 mm que en aquellos con valores menores<sup>50</sup>. Adicionalmente, se ha reportado que los pacientes seropositivos con la TARAA

con mayor CIMT tienen mayores niveles circulantes de las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> inmunosenescentes, es decir, aquellas que son CD28<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup>, comparados con los pacientes con CIMT normal (definida como < 0,9 mm). También se observó una correlación negativa entre el nadir de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> expresando CD57<sup>+</sup><sup>48</sup>.

### Aproximación clínica al paciente con infección por el VIH-1

Inicialmente, la medición del riesgo cardiovascular basal debería hacerse con el FRS por ser la estrategia más estudiada y recomendada en la literatura. Sin embargo, otra opción es el puntaje de riesgo D:A:D que incluye variables exclusivas de la población seropositiva y tiene en cuenta la exposición a antirretrovirales como: el abacavir, el lopinavir y el indinavir [Disponible para consulta: [hivpv.org/Home/Tools.aspx](http://hivpv.org/Home/Tools.aspx)]. Con respecto a los diferentes biomarcadores, es la PCRus la que cuenta con mejor evidencia y disponibilidad en el medio; otros biomarcadores requieren más estudios para su aplicación clínica actual. Es indispensable tener en consideración el compromiso inmunológico y la carga viral del paciente evaluado, pues estas variables impactan el riesgo cardiovascular y no se debe olvidar la realización de una historia clínica completa que identifique otros factores de riesgo como: la dislipidemia, la intolerancia a los carbohidratos, la resistencia a la insulina, entre otros que resultan útiles para evaluar el riesgo individual en pacientes con infección por el VIH-1.

## Discusión

Hemos señalado que las estrategias de predicción del riesgo cardiovascular actual no tienen la misma validez en pacientes seropositivos que en la población general, lo que hace necesaria la búsqueda de biomarcadores que permitan estimar el riesgo y tomar decisiones terapéuticas más tempranas que impacten en la calidad y la expectativa de vida.

Es claro en la literatura que un mayor compromiso inmunológico evidenciado por los menores niveles de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, las mayores cargas virales o la mayor activación inmunológica se relaciona con la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en los pacientes. No obstante, la heterogeneidad de los estudios expuestos en cuanto a su diseño y los desenlaces incluidos dificultan generalizar conclusiones al respecto.

Tenemos biomarcadores cuya relación con el riesgo cardiovascular tienen mayor evidencia y resultados más constantes, como la PCRus, la IL-6, las ICAM-1/VCAM-1, las CD14s, las CD163s, los monocitos CD16<sup>+</sup> y las células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> con el fenotipo de activación CD38<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>. En contraste, los resultados son menos convincentes en cuanto a la MCP-1, el TNF- $\alpha$ , los monocitos clásicos y los fenotipos de senescencia, memoria y apoptosis de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>. Es interesante notar que algunos biomarcadores no se relacionan con las mayores mediciones de CIMT pero sí con desenlaces importantes desde el punto de vista cardiovascular como es el caso del dímero D y del LPS, sugiriendo que los modelos de predicción que incluyan la medición de CIMT deberían incluir también biomarcadores para mejorar su exactitud.

Estos marcadores tienen un potencial importante en la investigación ya que permiten integrar el conocimiento fisiopatológico de la ECV con el riesgo de presentar la misma, además, de permitir una mejor definición del perfil cardiometabólico de los nuevos antirretrovirales y su impacto en los desenlaces no-SIDA.

En conclusión, son necesarios los estudios de cohorte con mayor cantidad de pacientes y de tiempo de seguimiento, que incluyan desenlaces clínicamente significativos y evalúen la sensibilidad y la especificidad de estos biomarcadores para determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes seropositivos. Igualmente, es necesario explorar cómo se podrían incorporar dichos biomarcadores a las estrategias de predicción del riesgo de utilidad clínica inmediata.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Estrategia de Sostenibilidad, Grupo Inmunovirología, Universidad de Antioquia.

## Conflicto de intereses

Los autores certificamos no tener conflicto de intereses económico o de otro tipo.

## Agradecimientos

Programa de Jóvenes Investigadores CODI, Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Antioquia.

## Bibliografía

- UNAIDS. AIDS by the numbers [Internet]. 2015 [consultado 17 Jun 2016]. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf)
- Collaboration TATC. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1387-96.
- Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1373-81.
- Escárcega RO, Franco JJ, Mani BC, Vyas A, Tedaldi EM, Bove AA. Cardiovascular disease in patients with chronic human immunodeficiency virus infection. *Int J Cardiol*. 2014;175:1-7.
- Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173:614-22.
- Gutman S, Kessler LG. The US Food and Drug Administration perspective on cancer biomarker development. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:565-71.
- Boccaro F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: Time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:511-23.
- DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients - association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17:919-23.
- Patel AA, Budoff MJ. Coronary Artery Disease in Patients with HIV Infection. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:81-7.
- Bernard MA, Han X, Inderbitzin S, Agbim I, Zhao H, Koziel H, et al. HIV-derived ssRNA binds to TLR8 to induce inflammation-driven macrophage foam cell formation. *PLoS One*. 2014;9:e104039.
- Micheletti RG, Fishbein GA, Fishbein MC, Singer EJ, Weiss RE, Jeffries RA, et al. Coronary atherosclerotic lesions in human immunodeficiency virus-infected patients: a histopathologic study. *Cardiovasc Pathol*. 2009;18:28-36.
- Parra S, Coll B, Aragonés G, Marsillach J, Beltrán R, Rull A, et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: Relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med*. 2010;11:225-31.
- Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*. 2010;24:243-53.
- Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014;384:607-17.
- Worm SW, Kamara DA, Reiss P, Kirk O, El-Sadr W, Fux C, et al. Elevated triglycerides and risk of myocardial infarction in HIV-positive persons. *AIDS*. 2011;25:1497-504.
- Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:618-25.
- Parikh NI, Gerschenson M, Bennett K, Gangcuangco LMM, Lopez MS, Mehta NN, et al. Lipoprotein concentration, particle number, size and cholesterol efflux capacity are associated with mitochondrial oxidative stress and function in an HIV positive cohort. *Atherosclerosis*. 2015;239:50-4.
- Hoffmann CJ, Schomaker M, Fox MP, Mutevedzi P, Giddy J, Prozesky H, et al. CD4 count slope and mortality in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: multicohort analysis from South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. NIH Public Access;. 2013;63:34-41.
- Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:435-47.
- Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Obel N, et al. CD4 decline is associated with increased risk of cardiovascular disease, cancer, and death in virally suppressed patients with HIV. *Clin Infect Dis*. 2013;57:314-21.
- Sabin CA, Ryom L, De Wit S, Mocroft A, Phillips AN, Worm SW, et al. Associations between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS*. 2013;27:2735-48.
- Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2012;55:600-7.
- Zhang S, Van Sighem A, Kesselring A, Gras L, Smit C, Prins JM, et al. Episodes of HIV viremia and the risk of non-AIDS diseases in patients on suppressive antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:265-72.
- Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US healthcare system. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:615-9.

25. Menozzi M, Zona S, Santoro A, Carli F, Stentarelli C, Mussini C, et al. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:19709.
26. Thornhill J, Inshaw J, Oomeer S, Kaleebu P, Cooper D, Ramjee G, et al. Enhanced normalisation of CD4/CD8 ratio with early antiretroviral therapy in primary HIV infection. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:19480.
27. Rugeles MT, Montoya CJ, Patiño PJ. *Inmunología, Una ciencia activa. 2 da ed Medellín (Antioquia): Universidad de Antioquia; 2009.*
28. Shikuma CM, Barbour JD, Ndhlovu LC, Keating SM, Norris PJ, Budoff M, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels predict the presence of coronary artery calcium in HIV-infected individuals independent of traditional cardiovascular risk factors. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014;30:142–6.
29. Kaplan RC, Landay AL, Hods HN, Gange SJ, Norris PJ, Young M, et al. Potential cardiovascular disease risk markers among HIV-infected women initiating antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60:359–68.
30. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000844.
31. Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN, Rönsholt FF, Pett S, Vjecha MJ, et al. Determinants of IL-6 levels during HIV infection. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:19482.
32. Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Circulation.* 2001;103:1813–8.
33. Hileman CO, Longenecker CT, Carman TL, McComsey GA. C-reactive protein predicts 96-week carotid intima media thickness progression in HIV-infected adults naive to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:340–4.
34. Knudsen A, Katzenstein TL, Benfield T, Jørgensen NR, Kronborg G, Gerstoft J, et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 predicts myocardial infarction in HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 2014;28:1171–9.
35. Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, Rupert A, Dutcher L, Badralmaa Y, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS.* 2010;24:1509–17.
36. Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11:131–8.
37. O'Halloran JA, Dunne E, Gurwith M, Lambert JS, Sheehan GJ, Feeney ER, et al. The effect of initiation of antiretroviral therapy on monocyte, endothelial and platelet function in HIV-1 infection. *HIV Med.* 2015;16:608–19.
38. Graham SM, Rajwans N, Jaoko W, Estambale BBA, McClelland RS, Overbaugh J, et al. Endothelial activation biomarkers increase after HIV-1 acquisition: plasma vascular cell adhesion molecule-1 predicts disease progression. *AIDS.* 2013;27:1803–13.
39. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2012;205:S375–82.
40. Kelesidis T, Kendall MA, Yang O, Hods HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2012;206:1558–67.
41. McKibben RA, Margolick JB, Grinspoon S, Li X, Palella FJ, Kingsley LA, et al. Elevated Levels of Monocyte Activation Markers Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in Men With and Those Without HIV Infection. *J Infect Dis.* 2014;211:1219–28.
42. Burdo TH, Lentz MR, Autissier P, Krishnan A, Halpern E, Letendre S, et al. Soluble CD163 made by monocyte/macrophages is a novel marker of HIV activity in early and chronic infection prior to and after anti-retroviral therapy. *J Infect Dis.* 2011;204:154–63.
43. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis.* 2011;203:780–90.
44. Gerhardt T, Ley K. Monocyte trafficking across the vessel wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107:321–30.
45. Rogacev KS, Cremers B, Zawada AM, Seiler S, Binder N, Ege P, et al. CD14<sup>++</sup> CD16<sup>+</sup> monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1512–20.
46. Wilson EMP, Singh A, Hullsiek KH, Gibson D, Henry WK, Lichtenstein K, et al. Monocyte-Activation Phenotypes Are Associated With Biomarkers of Inflammation and Coagulation in Chronic HIV Infection. *J Infect Dis.* 2014;210:1–11.
47. Baker JV, Hullsiek KH, Singh A, Wilson E, Henry K, Lichtenstein K, et al. Immunologic predictors of coronary artery calcium progression in a contemporary HIV cohort. *AIDS.* 2014;28:831–40.
48. D'Abramo A, Zingaropoli MA, Oliva A, D'Agostino C, Al Moghazi S, De Luca G, et al. Immune activation, immunosenescence, and osteoprotegerin as markers of endothelial dysfunction in subclinical HIV-associated atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:192594.
49. Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, Shive C, Clagett B, Funderburg N, et al. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2014;210:1228–38.
50. Merlini E, Luzi K, Suardi E, Barassi A, Cerrone M, Martínez JS, et al. T-cell phenotypes, apoptosis and inflammation in HIV+ patients on virologically effective cART with early atherosclerosis. *PLoS One.* 2012;7:e46073.