

Diferencias entre los modelos de riesgo Framingham y DAD en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con VIH bajo terapia antirretroviral: experiencia en una población del caribe colombiano

Jorge Luis Pinilla Sogamoso ^{1,a}; Johan Alfonso Vilorio Madrid ^{2,b}; Ivan David Lozada Martinez* ^{3,4,c}; Oscar Daniel Hernández Anaya ^{1,c}; Felipe Andrés Cardenas Castañeda ^{1,c}; Andrés Elías Llamas Nieves ^{3,c}; María Paz Bolaño Romero ^{3,4,c}; Yelson Alejandro Picón Jaimes ^{3,5,d}

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular a cinco y a diez años en pacientes con infección por VIH en terapia antirretroviral, por medio de las escalas Framingham y *Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study*.

Materiales y métodos: Estudio observacional de corte transversal y prospectivo. Se incluyeron pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral de un centro de referencia para pacientes con VIH, entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2019. Se realizó evaluación del riesgo cardiovascular a cinco y a diez años a través de los modelos de predicción de Framingham y la escala *Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study* (DAD), y una comparación entre ellos a través de modelos estadísticos.

Resultados: Se incluyeron 159 pacientes, con un promedio de edad de 48,90 años \pm 9,90. La media de valoración del riesgo cardiovascular por escala de Framingham a 5 años fue de 2,70 % \pm 2,80; Framingham a 10 años fue 6,10 % \pm 5,70; DAD a 5 años, 3,50 % \pm 4,10; DAD a 10 años, de 6,90 % \pm 7,70; y el riesgo escala de Framingham a 10 años recalculado para Colombia (multiplicado por 0,75) fue de 4,50 \pm 4,20. A través de un modelo de regresión logística, se determinó que la puntuación con mayor número de variables significativamente relacionadas con el resultado de riesgo cardiovascular alto es el modelo DAD a 10 años.

Conclusiones: El estudio evidenció una diferencia significativa, con mayor riesgo estimado de enfermedad cardiovascular al utilizar el modelo DAD en comparación con el Framingham, tanto para la estimación a cinco años como a diez.

Palabras clave: Infecciones por VIH; Modelos cardiovasculares; Riesgo cardiovascular; Terapia antirretroviral altamente activa; Región del Caribe (Fuente: DeCS BIREME).

Differences between the Framingham and D:A:D risk models for cardiovascular risk assessment in HIV-positive patients on antiretroviral therapy: an experience in a Colombian Caribbean population

ABSTRACT

Objective: To assess the five- and ten-year cardiovascular disease risk in HIV-positive patients on antiretroviral therapy, using the Framingham risk score and the Data collection on adverse effects of anti-HIV drugs (D:A:D) study.

Materials and methods: An observational prospective cross-sectional study. HIV-positive patients on antiretroviral treatment from a referral center for HIV patients were included in the study between January 1 and April 30, 2019. A five- and ten-year cardiovascular risk assessment was performed using the Framingham risk score and the D:A:D study. Additionally, both risk models were compared through statistical models.

1 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Departamento Médico. Cartagena. Colombia.

2 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Departamento Quirúrgico. Cartagena. Colombia.

3 Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capítulo Futuros Cirujanos, Asociación Colombiana de Cirugía. Cartagena, Colombia.

4 Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

5 Universidad Internacional de Valencia, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Santiago de Chile, Chile.

a Internista.

b Anestesiólogo.

c Estudiante de Medicina.

d Médico General.

* Autor corresponsal.

Results: The study population consisted of 159 patients with a mean age of 48.90 years \pm 9.90. The mean cardiovascular risk according to the five-year Framingham risk score was 2.70 % \pm 2.80, the ten-year Framingham risk score was 6.10 % \pm 5.70, the five-year D:A:D study was 3.50 % \pm 4.10, the ten-year D:A:D study was 6.90 % \pm 7.70, and the ten-year Framingham risk score recalculated for Colombia (multiplied by 0.75) was 4.50 % \pm 4.20. Using a logistic regression model, it was determined that the ten-year D:A:D study provided the greatest number of variables significantly related to a high cardiovascular risk.

Conclusions: The study showed a significant difference between the risk models. Both the five- and ten-year D:A:D study provided a better cardiovascular disease risk estimation than the five- and ten-year Framingham model.

Keywords: HIV infections; Models, cardiovascular; Cardiovascular risk; Antiretroviral therapy, highly active; Caribbean region (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública mundial. Según los datos de ONUSIDA, para el año 2020 se estimó una prevalencia de 37 700 000 personas que viven con el VIH (PVV) y una incidencia de aproximada de 1 500 000 de casos nuevos cada año ⁽¹⁾. En Colombia, según ONUSIDA, para el año 2017 existían cerca de 150 000 PVV ⁽²⁾. Para el periodo entre el 1 de febrero de 2019 y el 31 de enero 2020, se identificaron 123 490 PVV, lo cual representa un aumento del 13,23 % con respecto al periodo anterior (109 056 PVV) ⁽³⁾.

Como consecuencia del esfuerzo mancomunado que resultó de la integración de varios sectores de la comunidad mundial, hubo un rápido desarrollo de la terapia antirretroviral (TAR), con lo cual se logró, en aproximadamente diez años, una reducción en la mortalidad de la enfermedad por el VIH/SIDA del 80 %, cambiando el panorama de esta enfermedad considerada casi universalmente mortal, a lo que ahora es a menudo una enfermedad crónica manejable ⁽⁴⁾. En paralelo con este logro, se ha observado un aumento concomitante en la morbilidad y la mortalidad no relacionadas directamente con el VIH. Entre las muchas condiciones de comorbilidad, las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han convertido en una preocupación particular debido a los cambios metabólicos inducidos por algunos fármacos antirretrovirales, la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en individuos infectados por el VIH y el crecimiento en la evidencia sobre procesos inflamatorios acelerados por el VIH que promueven la aterosclerosis ⁽⁵⁾.

Hoy, la ECV es catalogada como la principal causa de muerte en todo el mundo ⁽⁶⁾, lo cual ha motivado el desarrollo de diferentes modelos o estrategias que buscan estimar o predecir el riesgo de desarrollo de ECV para poder establecer medidas de prevención e intervención. En la actualidad, el modelo de Framingham, del cual existen varias versiones modificadas, ha sido el más utilizado para cualificar el riesgo de desarrollar ECV en

la población general, así como en la población infectada por VIH ⁽⁷⁾. Sin embargo, parece tener poca precisión en PVV debido, en parte, a que la edad promedio de las personas infectadas por el VIH es inferior a la distribución por edades en las poblaciones para las cuales se desarrolló originalmente el modelo Framingham; además, en este modelo se omiten factores de riesgo demostrados en estudios observacionales, como lo es el uso de medicación antirretroviral y parámetros inmunológicos propios de este grupo particular de pacientes ⁽⁴⁾. A partir de estos preceptos, en el año 2010 se elaboró una ecuación validada para la predicción del riesgo cardiovascular en PVV basada en la cohorte del estudio DAD (*The Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study*) ⁽⁸⁾, la cual fue actualizada en el año 2016 ⁽⁹⁾, y cuyo rendimiento parece ser superior al de los modelos convencionales ⁽⁸⁾.

Dentro de las recomendaciones de atención al paciente con infección por VIH/SIDA de la guía de práctica clínica vigente en Colombia ⁽¹⁰⁾, se aconseja utilizar la primera para predicción de riesgo cardiovascular desde la primera consulta, anualmente y a partir del cambio de medicación de TAR. Sin embargo, hasta el momento no existen investigaciones que evalúen los modelos de predicción de riesgo de ECV en la población con VIH en Colombia. En cuanto a validación externa de estos modelos en población general colombiana, la publicación realizada por Muñoz et al. ⁽¹¹⁾, desarrollada en Bogotá, evaluó las escalas de Framingham y PROCAM, y estableció que el primero sobrestimaba el riesgo cardiovascular, con baja capacidad para separar los pacientes de bajo riesgo de los de alto riesgo ⁽¹¹⁾. Esto mismo se ha descrito en estudios con objetivos similares ⁽¹²⁾. De esta manera, el modelo del estudio DAD ^(8,9) tampoco se ha evaluado en población colombiana infectada por el VIH, a pesar de que algunas guías locales lo promueven como una alternativa para la predicción del riesgo cardiovascular en PVV ⁽¹²⁾. Por lo antes mencionado, surge la inquietud sobre si la cuantificación del riesgo de ECV utilizando el modelo “tradicional” es equiparable o guarda alguna diferencia con las estimaciones establecidas al aplicar el modelo DAD. Por ello, el objetivo de este estudio

Diferencias entre los modelos de riesgo Framingham y DAD en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con VIH bajo terapia antirretroviral: experiencia en una población del caribe colombiano

es evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por VIH con TAR, utilizando el modelo tradicional de Framingham, y comparándolo con las estimaciones establecidas a través de la fórmula del estudio DAD en un centro de referencia de pacientes con VIH de la ciudad de Cartagena.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio observacional de corte transversal y de linealidad prospectiva, que se desarrolló en un centro de atención integral de pacientes con VIH de la ciudad de Cartagena en el departamento de Bolívar, Colombia. Se evaluó a los pacientes que asistieron a cita ambulatoria de control de infectología y medicina general dentro del marco del seguimiento de la infección por VIH entre el 1 de enero de 2019 al 30 de abril de 2019, con consentimiento informado previo. Se estimó el riesgo de enfermedad cardiovascular a 5 años y 10 años en pacientes con infección por VIH en TAR, a través de la fórmula del estudio DAD y la puntuación de riesgo de Framingham y Framingham modificada

VARIABLES Y MEDICIONES

Se consignaron variables sociodemográficas, antecedentes, esquema antirretroviral y años de exposición a TAR. De la misma manera, se obtuvieron datos de medición en sangre venosa periférica de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos (TGI), medición directa de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y recuento celular de linfocitos T CD4+ obtenidos en los últimos 6 meses. Durante la evaluación también se determinó la presión arterial en el brazo izquierdo, con un esfigmomanómetro de columna de mercurio y un manguito del tamaño adecuado mientras el paciente estaba sentado. Los datos obtenidos se ingresaron a una calculadora de riesgo online que permite estimar el riesgo CV a 5 y a 10 años con la puntuación de Framingham, así como con la puntuación de riesgo del estudio DAD, que puede consultarse en la página web de farmacovigilancia del VIH ⁽¹³⁾ y que, a su vez, es recomendada por reconocidas sociedades de cardiología ⁽¹⁴⁾.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se aplicaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas, y frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas. La normalidad de la distribución de los

datos se evaluó con la prueba de Shapiro Wilk, y para el análisis de la varianza se empleó el test de Kruskal Wallis. La regresión logística fue empleada para determinar asociaciones entre alto riesgo cardiovascular (mayor de 5 % para Framingham, Framingham corregido y DAD) y controlar posibles variables de confusión. Se tomaron valores significativos de $p < 0,05$ con un intervalo de confianza del 95 %. Los datos fueron analizados con el software estadístico Stata, versión 15.

Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación no presenta conflictos de interés, ni su realización es patrocinada por entidades o empresas que tengan implicación con el campo investigado. De igual forma, la participación en el estudio es voluntaria, justificada con el consentimiento informado de todos los participantes. Las variables para medir implican el uso de instrumentos no invasivos, por lo que el riesgo de daño, incidentes o eventos adversos es improbable. Por lo tanto, la investigación respetó la Declaración de Helsinki ⁽¹⁵⁾, se clasificó como un estudio de riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia ⁽¹⁶⁾ y fue avalada por el Comité de Ética de la Universidad de Cartagena.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de enero al 30 de abril de 2019 asistieron 271 pacientes a consulta de infectología. Los pacientes incluidos en el estudio tenían un diagnóstico de VIH (mediante una prueba virológica positiva con técnica de ELISA de cuarta generación, o una prueba de tercera generación con una prueba confirmatoria), recibían TAR en los últimos 6 meses, tenían un reporte de perfil lipídico de los últimos 12 meses y un conteo de T CD4+ y carga viral en los últimos 6 meses. El total de pacientes obtenido fue de 243. Fueron excluidos del estudio los siguientes casos: dos pacientes por tener un diagnóstico de enfermedad renal crónica con TFG < 30 cm³/min, cuatro pacientes con antecedentes de eventos consistentes con enfermedad cardiovascular mayor (infarto agudo de miocardio, procedimientos cardiovasculares invasivos y accidente cerebrovascular), setenta y ocho pacientes por cumplir criterios de sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida; 51 hombres y 27 mujeres), una paciente en estado de embarazo y un paciente con diagnóstico de cáncer en fase terminal. Se consiguió una muestra final de 159 pacientes que ingresaron al estudio (Figura 1).



Figura 1. Diagrama de inclusión de pacientes al estudio

El promedio de edad en la muestra (159 pacientes) fue 48,90 años (DE $\pm 9,90$), con una distribución por sexo de 79 mujeres (49,60 %) y 80 hombres (50,30 %). El 7,50 % (12 pacientes) afirmaron tener diabetes *mellitus*; el 19,40 % (31 pacientes) declararon ser hipertensos; el 44,60 % (71 pacientes) han sido diagnosticados con dislipidemia, y el 3,10 % (5 pacientes), con lipodistrofia.

Respecto al manejo con antirretrovirales que seguían los participantes, el 57,90 % (92 pacientes) refirieron estar recibiendo abacavir, con un tiempo de exposición $6,80 \pm 4,60$ años a los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos nucleótidos; mientras que, para los inhibidores de proteasa, la media del tiempo de exposición fue de $3,10 \pm 4,00$ años. La media del conteo de T CD4+ fue de $528,60 \pm 231,30$. La media de colesterol total fue de $189,20 \pm 39,60$ mg/dL; la de colesterol HDL, $44 \pm 12,80$ mg/dL; la de colesterol LDL, de

$114,40 \pm 33,50$ mg/dL, y para los triglicéridos, la media fue de $154,70 \pm 102$.

La media de la medida de tensión arterial sistólica fue de $118,80 \pm 11,70$ mmHg, y la medida de tensión arterial diastólica fue de $76,20 \pm 7,60$ mmHg. De los pacientes con hipertensión arterial, 12 (7,50 % del total) tuvieron hipertensión grado 1, y 3 pacientes (1,80% del total), hipertensión grado 2; un 16,90 % (27 pacientes) refirieron estar recibiendo tratamiento actual para hipertensión arterial. Un 6,92 % (11 pacientes) refirieron tabaquismo activo, un 10,00 % (16 pacientes), tabaquismo previo; el 9,40 % (15 pacientes) refirieron antecedente de familiar de primer grado de enfermedad cardiovascular. En la tabla 1 se describen las características del tratamiento antirretroviral.

Tabla 1. Tipos de medicamentos utilizados en el tratamiento de pacientes con VIH

Tipo de medicamento en el tratamiento	Frecuencia % (n)
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos nucleótidos	100 (159)
Inhibidores de la proteasa	53,40 (85)
Inhibidores de la integrasa	3,70 (6)
Antagonistas del receptor CCR5	0
Inhibidores de la transcriptasa inversa NO análogos de nucleósidos	42,70 (68)

La media de valoración del riesgo cardiovascular por escala de Framingham a 5 años fue de $2,70 \% \pm 2,80$; Framingham a 10 años fue $6,10 \% \pm 5,70$; DAD a 5 años, $3,50 \% \pm 4,10$; DAD a 10 años, de $6,90 \% \pm 7,70$; y el riesgo escala de Framingham a 10 años recalculado para Colombia (multiplicado por 0,75) fue $4,50 \pm 4,20$ (Figura 2). En la tabla 2 se describe la valoración del riesgo cardiovascular.

Diferencias entre los modelos de riesgo Framingham y DAD en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con VIH bajo terapia antirretroviral: experiencia en una población del caribe colombiano

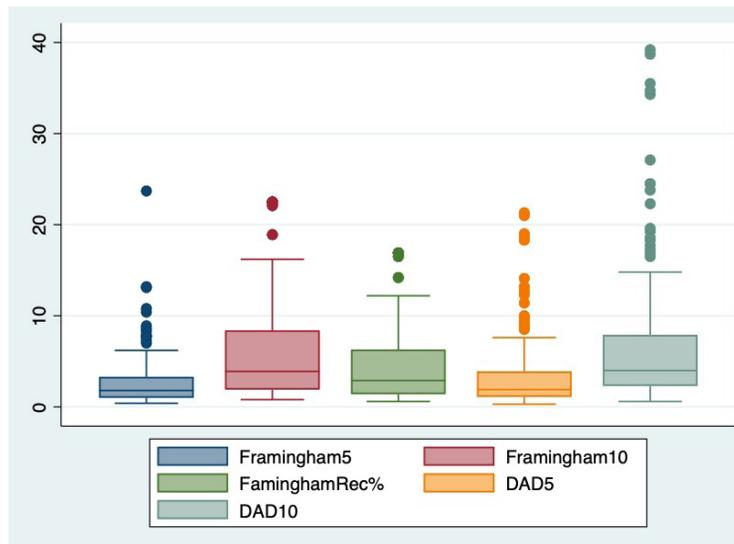


Figura 2. Comparación de medias de riesgo cardiovascular calculado por escala de Framingham a 5 años, a 10 años, recalibrado para población colombiana, DAD a 5 años y a 10 años

Tabla 2. Clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes estudiados

Valoración	Leve % (n)	Moderado % (n)	Alto % (n)	Muy alto % (n)
Framingham a 5 años	22,00 (35)	66,10 (105)	8,80 (14)	3,10 (5)
Framingham a 10 años	4,40 (7)	59,70 (95)	18,20 (29)	17,60 (28)
DAD a 5 años	20,70 (33)	59,70 (95)	13,20 (21)	6,20 (10)
DAD a 10 años	3,70 (6)	56,60 (90)	18,80 (30)	20,70 (33)
Framingham a 10 años corregido para Colombia	8,80 (14)	61,00 (97)	16,30 (26)	13,84 (22)

Los datos no evidencian una distribución normal (con la prueba de Shapiro-Wilk). Por ello, para el análisis de varianza de riesgo cardiovascular se usó la prueba de Kruskal Wallis, que mostró diferencias en las valoraciones del riesgo cardiovascular al comparar Framingham a 5 años vs. DAD a 5 años, Framingham a 10 años vs. DAD a 10 años y Framingham recalibrado a 10 años con DAD a 10 años (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de varianza según modelo de cálculo de riesgo cardiovascular

Parámetro	Valor de p
Framingham a 5 años vs. DAD 5 años	0,00*
Framingham a 10 años vs. DAD 10 años	0,00*
Framingham a 10 años recalibrado para Colombia vs. DAD 10 años	0,00*

Las regresiones logísticas para cada uno de los modelos de predicción de riesgo cardiovascular se elaboraron con el riesgo cardiovascular alto como variable dependiente, y como variables independientes las incluidas en cada modelo (Tabla 4). El modelo con mayor número de variables significativamente relacionadas con el resultado de riesgo cardiovascular alto es el modelo de DAD a 10 años.

Tabla 4. Regresión logística para fórmulas de cálculo de riesgo cardiovascular.

Modelo para score de Framingham a 5 años		
	Valor de p	OR (95%)
Edad	0,07	0,39 (0,14-1,10)
Sexo	0,16	2,33 (0,08-2,46)
Fumador	0,15	2,41 (8,15-710,95)
Diabetes <i>mellitus</i>	0,14	1,15 (6,01-221,79)
Colesterol total	0,08	0,88 (0,77-1,01)
HDL	0,05	1,30 (0,99-1,94)
Tensión arterial sistólica	0,17	0,56 (0,24-1,29)
Tratamiento actual con antihipertensivos	0,82	0,36 (0,00-2939)
Modelo para score de Framingham a 10 años		
Edad	0,00*	0,62 (0,47-0,80)
Sexo	0,00*	0,00 (6,64-10,6)
Fumador	0,806	0,00 (01,29-6,28)
Diabetes <i>mellitus</i>	0,01*	0,00 (0,00-0,35)
Colesterol total	0,00*	0,95 (0,91-0,98)
HDL	0,05*	1,10 (1,00-1,20)
Tensión arterial sistólica	0,00*	0,80 (0,69-0,93)
Tratamiento actual con antihipertensivos	0,001*	0,00 (0,00-0,11)
Modelo para score de Framingham a 10 años recalibrado		
Edad	0,00*	0,56 (0,39-0,79)
Sexo	0,00*	0,00 (0,00-0,10)
Fumador	0,68	5,10 (2,63-9,88)
Diabetes <i>mellitus</i>	0,00*	0,00 (0,65-1,3)
Colesterol total	0,00*	0,90 (0,84-0,97)
HDL	0,00*	1,23 (1,06-1,42)
Tensión arterial sistólica	0,02*	0,87 (0,77-0,98)
Tratamiento actual con antihipertensivos	0,00*	0,01 (0,00-0,09)
Modelo para DAD a 5 años		
Edad	0,00*	0,68 (0,54-0,84)
Sexo	0,12	0,21 (0,03-1,51)
TAS	0,19	0,94 (0,86-1,02)
Fumador	0,00*	0,00 (0,00-0,12)
Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular	0,16*	0,05 (0,00-3,30)
Diabetes <i>mellitus</i>	0,06	0,03 (0,00-1,14)
Colesterol total	0,03*	0,96 (0,93-0,99)
HDL	0,14	1,04 (0,98-1,12)
Tratamiento con abacavir	0,02*	0,12 (0,01-0,79)
Conteo T CD4+	0,11*	1,00 (0,99-1,00)

Diferencias entre los modelos de riesgo Framingham y DAD en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con VIH bajo terapia antirretroviral: experiencia en una población del caribe colombiano

Modelo para score de Framingham a 5 años		
	Valor de p	OR (95%)
Modelo para DAD a 10 años		
Edad	0,00*	0,53 (0,39-0,73)
Sexo	0,00*	0,02 (0,00-0,22)
TAS	0,00*	0,86 (0,78-0,95)
Fumador	0,00*	0,01 (0,00-0,34)

DISCUSIÓN

Al estimar el riesgo de ECV, se encontró una diferencia significativa y un mayor riesgo estimado de ECV al utilizar la ecuación del estudio DAD, en comparación con el de Framingham, tanto para la estimación a 5 años como a 10 años. El modelo que ofreció mejor ajuste de las variables explicativas frente a la posibilidad de tener riesgo cardiovascular alto o muy alto es el modelo de DAD a 10 años.

Desde su difusión en la guía local de dislipidemia, en Colombia se recomienda el empleo de la escala de Framingham en la prevención primaria o en pacientes sin enfermedad cardiovascular manifiesta. Esta escala fue recalibrada para Colombia (cálculo derivado de la escala original de Framingham multiplicado por 0,75) para de clasificar el riesgo de ECV en población general⁽¹⁷⁾. Posteriormente, este modelo es ratificado en PVV, de acuerdo con la actual guía propuesta por la Asociación Colombiana de Infectología⁽¹²⁾. De esta manera, en este trabajo, como novedad, se efectuó la recalibración de los resultados para la estimación de RCV del Framingham a 10 años. No obstante, tal como se estableció con los otros modelos de Framingham ajustados, se mantuvo una diferencia significativa en cuanto a estimaciones de riesgo, inclusive con una diferencia más marcada, al compararlo con el modelo DAD ajustado a 10 años, con mayor porcentaje clasificado como alto riesgo cardiovascular con este último modelo.

El modelo de predicción DAD incluye la exposición a medicamentos antirretrovirales (inhibidor de proteasa, exposición a INTR de manera acumulativa y el uso actual de abacavir) y marcadores de inmunodeficiencia (recuento de linfocitos T CD4+), además de factores de riesgo de ECV convencionales incluidos en las puntuaciones tradicionales, con lo cual se demostró mayor precisión en el riesgo de resultados de ECV en la cohorte del estudio DAD en general, así como en los subgrupos al compararlo con el modelo convencional (Estadístico C-Harrel de 0,79 para el DAD y 0,76 para el modelo Framingham; $p < 0,00$)⁽⁹⁾. Cabe recalcar que el presente trabajo no evaluó discriminación ni precisión de un modelo frente a otro, puesto que se

requiere, en ese caso, de un estudio de validación externa con cada uno de los modelos expuestos para poder, a su vez, compararlos.

Hoy, la evidencia entre la asociación del uso de la TAR y el riesgo de ECV es controvertida, está apoyada en los estudios observacionales, con poca o nula asociación en los ensayos aleatorizados⁽¹⁸⁾. En un estudio observacional publicado en 2010, Worm et al.⁽¹⁹⁾ demostraron que el grupo de fármacos inhibidores de proteasa, didanosina y abacavir, se asociaron con un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio (IAM)⁽¹⁹⁾. Recientemente, un análisis agrupado de datos de ensayos clínicos⁽²⁰⁾ sugirió que no hay mayor riesgo de IAM o ECV después de la exposición a abacavir en una población de ensayos clínicos. Asimismo, no se ha podido identificar un mecanismo biológico plausible para esta asociación potencial⁽²⁰⁾. Respecto a los inhibidores de proteasa, la evidencia que los relaciona con la ECV se basa únicamente en estudios observacionales, mientras que las explicaciones biológicas están bien establecidas y se derivan de ensayos experimentales aleatorizados, controlados, en los que la dislipidemia y la incidencia de diabetes *mellitus* manifiesta juegan un rol determinante en el proceso proaterogénico⁽²¹⁾. En el presente estudio, al aplicar la regresión logística para el modelo DAD, la variable independiente de exposición a abacavir e inhibidores de proteasa se relacionó con la probabilidad de una estimación de riesgo alto y muy alto de ECV, tanto para 5 años como para 10. Sin embargo, este hallazgo debe interpretarse con cautela dada la naturaleza observacional y descriptiva de este estudio y los beneficios demostrados que brindan estos medicamentos. Por lo tanto, en la práctica clínica es fundamental identificar los factores de riesgo modificables para el infarto de miocardio y la ECV al prescribir cualquier combinación de TAR, sobre todo aquella que incluya abacavir e inhibidores de proteasas.

Entre los adultos infectados con VIH no tratados y tratados, los recuentos de células T CD4+ más bajos se asocian con un mayor riesgo de enfermedad comórbida, lo que incluye el riesgo de IAM y aterosclerosis coronaria subclínica^(19,21). Las herramientas tradicionales de evaluación del riesgo de ECV, como las puntuaciones de Framingham, no

tienen en cuenta el estado inmunológico y, por lo tanto, podrían estimar de forma incorrecta el riesgo de ECV en el contexto del VIH ⁽²²⁾. En la cohorte del estudio DAD, un recuento de linfocitos CD4+ por debajo de la línea de base se presentó como un modesto predictor independiente del riesgo global de ECV ⁽⁹⁾, lo que es consistente con la idea de que la inmunodeficiencia en el VIH está asociada no solo con el riesgo de sida, sino también con un mayor riesgo de morbilidad no relacionada con el sida ^(23,24). En el presente estudio con la aplicación del modelo DAD, los valores de CD4+ no obtuvieron una asociación significativa con la probabilidad estimada de alto o muy alto riesgo de ECV, lo cual puede atribuirse al tamaño de la muestra, al hecho de que se excluyeron pacientes con recuentos de CD4+ menores de 200 y, además, la media de CD4+ en el presente estudio fue más alta que en el caso de la cohorte DAD ⁽⁹⁾ con poca población representativa por debajo de la línea de base de CD4+.

La estimación del riesgo global de ECV hallada en este estudio amplía la visión del uso de diferentes escalas de puntuación de ECV en la población con VIH en Colombia, dado que en el presente documento se expone la disparidad significativa en cuanto a estimaciones de ECV al usar una puntuación tradicional que se utiliza normalmente en población general, frente a otra que tiene en cuenta factores de riesgo propios de los pacientes con VIH. En ese orden, al aplicar el modelo DAD a la ya recomendada puntuación de Framingham dentro de la evaluación rutinaria del riesgo cardiovascular de nuestra población, es posible que se identifique mayor población de PVV dentro del grupo de alto y muy alto riesgo de desenlaces cardiovasculares, lo cual abre una ventana de oportunidades al enfocar las medidas y esfuerzos en la intervención de factores de riesgo modificables de ECV (p. ej., intervención en los estilos de vida, dieta, etc.) en esta población, clasificada como de riesgo alto. Sin embargo, se debe ser prudente para tomar decisiones de intervención fundamentalmente terapéuticas (p. ej., terapia hipolipemiente), puesto que usar modelos de predicción no validados para una población determinada puede resultar muy costoso desde la perspectiva administrativa de los sistemas de salud; además de los riesgos biológicos implícitos que hay al consumir un fármaco sin una indicación fundamentada en la evidencia.

La fortaleza del presente trabajo es que se ha aplicado un modelo de predicción de ECV con información cuidadosamente recopilada sobre los riesgos conocidos de ECV convencionales y los riesgos específicos del VIH que se incluyen en el modelo DAD, al que se está poco habituado en nuestro medio y del cual carecemos de estudios en la población colombiana con infección por VIH. Las limitaciones de la investigación son el pequeño tamaño de la muestra, lo cual puede explicar la anormalidad en la distribución de datos y los valores más extremos en la

estimación del riesgo cardiovascular con el modelo DAD. Además, es mínima la asociación de algunas covariables con demostrado valor, como lo es el caso del tabaquismo y la diabetes *mellitus*, en la estimación de alto riesgo de desenlaces cardiovasculares al realizar la regresión logística. Adicionalmente, debido a la naturaleza descriptiva de este estudio, no es posible establecer con objetividad si el resultado de las estimaciones de riesgo cardiovascular expuestas se correlaciona con desenlaces cardiovasculares reales. De esta manera, no se puede plantear una discriminación o precisión de cada uno de estos modelos, o comparar sus rendimientos. Sin embargo, sí es posible considerar este el punto de partida para el desarrollo de un estudio longitudinal a gran escala que pueda resolver hipótesis frente a la precisión y discriminación de estos modelos, especialmente del DAD en el marco de un estudio de validación externa para nuestra población, puesto que en la cohorte original del DAD es poca la población no blanca ^(8,9), por ende, se infiere un bajo rendimiento para la extrapolación a nuestra población.

En conclusión, existe una diferencia significativa en las estimaciones de riesgo de enfermedad cardiovascular al utilizar el modelo tradicional de Framingham, comparándolo con el modelo DAD que, además de los factores de riesgo tradicionales, integra los factores de riesgo propios de los pacientes con infección por VIH. A su vez, se destaca el mayor riesgo estimado de ECV al utilizar la ecuación del estudio DAD en comparación con el Framingham, tanto para la estimación a 5 años como a 10 años. Se necesitan estudios adicionales que puedan resolver inquietudes frente a la precisión y discriminación de cada uno de estos modelos, individualmente y comparados entre sí, en población colombiana con infección por VIH.

Contribuciones de los autores JLPS: concepción y diseño del artículo, investigación, redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. JAVM: concepción y diseño del artículo, investigación, redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. IDLM: diseño del artículo, redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. ODHA: diseño del artículo, extracción de los datos de la historia clínica, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. FACC: diseño del artículo, extracción de los datos de la historia clínica, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. AELN: redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. MPBR: redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. YAPJ: redacción y revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Diferencias entre los modelos de riesgo Framingham y DAD en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con VIH bajo terapia antirretroviral: experiencia en una población del caribe colombiano

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA, 2020 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.unaids.org/es>
2. ONUSIDA. País: Colombia [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/colombia>
3. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del VIH/SIDA en Colombia 2020 [Internet]. Bogotá; 2020. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/vih/vih-sida-en-colombia-retos-y-apuestas-en-salud/#:~:text=En%20Colombia%2C%20los%20casos%20reportados,36%25%20por%20cada%20100.000%20habitantes.>
4. Delaney M. History of HAART - the true story of how effective multi-drug therapy was developed for treatment of HIV disease. *Retrovirology*. 2006; 3(Suppl 1): S6.
5. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014; 35(21): 1373-81.
6. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs), 2016 [Internet]. WHO; 2017. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
7. D'Agostino RB, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart*. 2013; 8(1): 11-23.
8. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte ADA, Wit SD, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17(5): 491-501.
9. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV positive persons: The Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(2): 214-23.
10. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos [Internet]. Bogotá; 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/GPC-corta-VIH-ADOLESCENTES-ADULTOS-final.pdf>
11. Muñoz OM, Rodríguez NI, Ruiz A, Rondón M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Rev Colomb Cardiol*. 2014; 21(4): 202-12.
12. Beltrán SLV, Gualtero SM, Quiroga C, Garzón JR, Mendivelson EL, Tamara JR, et al. Evaluación y manejo del riesgo cardiovascular en infección por VIH. *Consenso de expertos ACIN*. *Infectio*. 2019; 23(Supl1): 73-91.
13. Centre for Excellence for Health, Immunity and Infection. The HIV pharmacovigilance. Risk assessment tool system [Internet]. CHIP; 2021. Disponible en: <http://www.chip.dk/Tools>
14. Raposeiras-Roubín S, Triant V. Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(12): 1204-13.
15. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. AMM; 2017. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
16. Ministerio de Salud. Resolución N °. 8430 de 1993 [Internet]. Bogotá; 1993. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento

y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años [Internet]. Bogotá; 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC-Dislipidemi-completa.pdf>

18. Muller E, Godoy S, Gimeno A. Risk factors for cardiovascular disease in HIV/AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in the central-southern region of the state of Paraná-Brazil. *Ciênc Saúde Colet*. 2019; 24(5): 1903-14.
19. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010; 201(3): 318-30.
20. Nan C, Shaefer M, Urbaitye R, Oyee J, Hopking J, Ragone L, et al. Abacavir use and risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular events: pooled analysis of data from clinical trials. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(5): ofy086.
21. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31(1): 8-13.
22. Stein JH, Currier JS, Hsue PY. Arterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection: what has imaging taught us?. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(5): 515-25.
23. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte Ad, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 356(17): 1723-35.
24. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*. 2008; 22(18): 2409-18.

Correspondencia:

Ivan David Lozada-Martínez

Dirección: Las Gaviotas, primera etapa, manzana 37 lote 05. Cartagena de Indias. Bolívar, Colombia.

Teléfono: +57 315 7799823

Correo electrónico: ivandavidloma@gmail.com

Recibido: 14 de septiembre de 2021.
Evaluado: 17 de septiembre de 2021.
Aprobado: 30 de septiembre de 2021.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Jorge Luis Pinilla Sogamoso  <https://orcid.org/0000-0003-4148-6126>
Johan Alfonso Viloría Madrid  <https://orcid.org/0000-0001-5923-9612>
Ivan David Lozada Martínez  <https://orcid.org/0000-0002-1960-7334>
Oscar Daniel Hernández Anaya  <https://orcid.org/0000-0003-3978-5290>
Felipe Andrés Cárdenas Castañeda  <https://orcid.org/0000-0002-2154-6892>
Andrés Elías Llamas Nieves  <https://orcid.org/0000-0003-3967-0733>
María Paz Bolaño Romero  <https://orcid.org/0000-0001-8962-6947>
Yelson Alejandro Picón Jaimes  <https://orcid.org/0000-0002-7498-5346>