

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES
INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA:
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

ALIAGA MEDINA, FREDY OMAR.

ASESOR:

Dr. OSCAR DAVID AGUIRRE SÁNCHEZ.

ORCID: 0000-0002-2349-8257

CAJAMARCA – PERÚ

2022

DEDICATORIA

Esta tesis la dedico con mucho orgullo a mi madre por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, hermanos y docentes, quienes supieron apoyarme en los momentos necesarios durante esta larga carrera de medicina.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Cajamarca, en especialmente a la Facultad de medicina por darme todo el conocimiento técnico y las competencias necesarias para poder desempeñarme como médico cirujano.

A mi madre María Nelida Medina García y hermano Mario Charles Izquierdo Medina por ser el apoyo incondicional a lo largo de estos siete años de carrera, y por seguir siendo mi motivación para lograr todas mis metas.

A Cristina, mi mejor amiga y compañera de vida, gracias por creer en que si se podía y empujarme en este último tramo, que este sea el inicio de un nuevo camino para nosotros.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
CAPÍTULO I	11
PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	11
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	13
CAPÍTULO II	14
MARCO TEÓRICO.....	14
ANTECEDENTES	14
BASES TEÓRICAS.....	16
CAPÍTULO III	23
FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES	23
HIPÓTESIS.....	23
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	23
CAPÍTULO IV	25
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	25
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
ASPECTOS ÉTICOS.....	30
CAPÍTULO V: RESULTADOS.....	31
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES	51
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	52

ANEXOS	56
--------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de las variables	24
Tabla 2 Características generales de los estudios.	33
Tabla 3. Análisis cualitativo de los estudios.	35
Tabla 4. Tasa de incidencia (por 1.000 personas-año) por estado serológico y regiones geográficas.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo (selección de estudio).....	32
Figura 2. Riesgo relativo de accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH. 40	
Figura 3. Odds Ratio de accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH.	40
Figura 4. Accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH según sexo.....	41
Figura 5. Accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH según edad.	41
Figura 6. Accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH según región geográfica.	42
Figura 6. Resumen de riesgo de sesgo.....	44
Figura 7. Gráfico de riesgo de sesgo.	44

RESUMEN

El riesgo de accidente cerebrovascular atribuible a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está aumentando. Se plantea que este aumento en el riesgo no solo se debe a los factores de riesgo tradicionales sino a factores netamente relacionados con el virus de la inmunodeficiencia.

El objetivo de este estudio es probar la hipótesis de que la infección por VIH es un factor de riesgo para accidente cerebrovascular, y que el riesgo conferido por el VIH varía según la región geográfica, edad y sexo. Por lo que se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones en cuatro bases de datos electrónicas: PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, desde su inicio hasta abril de 2022. Se incluyeron estudios longitudinales de pacientes con la infección y su riesgo de resultados cerebrovasculares de ≥ 30 casos de pacientes con VIH y se excluyeron ensayos clínicos y serie de casos. Se utilizaron la tasa de incidencia (RI), riesgo relativo (RR) y Odds ratio(OR) con sus intervalos de confianza del 95% como medidas de riesgo.

Se examinaron 150 títulos para determinar su elegibilidad y se seleccionaron 12 para el análisis 9 estudios de cohorte y estudios de casos y controles. Doce cohortes representan a 93, 733 individuos VIH+, de los cuales el 94% de los Estados Unidos y Canadá y 6% restante de África y Europa. En el metanálisis de las nueve cohortes se encontró un riesgo relativo de los pacientes VHI+ de sufrir un accidente cerebrovascular fue $RR=1.75$ [IC al 95% de

[1.41,2.17]]. Las mujeres presentan un mayor riesgo $RR=1.36$ [IC 95% [1.07, 1.74]] de sufrir un accidente cerebrovascular que lo hombres. No se encontró mucha diferencia en el riesgo al comparar a pacientes VIH+ > 55 años $RR=0.77$ [IC95% de [0.42,1.42]] con pacientes infectados < 55 años $RR=1.11$ [IC al 95% de [1.00,1.23]]. Además, al comparar por regiones geográficas los individuos VIH + en los Estados Unidos tenían una IR de muerte para cualquier accidente cerebrovascular (IRR 1.93, 1.75–2.39) en comparación con sus contrapartes europeas.

Se llegó a la conclusión que el VIH debe considerarse como un factor de riesgo cerebrovascular, con diferentes magnitudes según edad, sexo y región geográfica.

Palabras clave: Virus de la inmunodeficiencia humana, accidente cerebrovascular, metanálisis.

ABSTRACT

The risk of stroke attributable to human immunodeficiency virus infection is increasing. It is suggested that this increased risk is not only due to traditional risk factors but also to factors clearly related to the immunodeficiency virus.

The aim of this study is to test the hypothesis that HIV infection is a risk factor for stroke, and that the risk conferred by HIV varies by geographic region, age, and gender. Therefore, a systematic search of publications was carried out in four electronic databases: PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, from its inception to April 2022. Longitudinal studies of patients with the infection and their risk of infection were included. cerebrovascular outcomes of ≥ 30 cases of HIV patients and clinical trials and case series were excluded. The incidence rate (IR), relative risk (RR), and odds ratio (OR) with their 95% confidence intervals were used as risk measures.

150 titles were screened for eligibility and 12 were selected for analysis 9 cohort studies and case-control studies. Twelve cohorts represent 93,733 HIV+ individuals, of which 94% from the United States and Canada and the remaining 6% from Africa and Europe. In the meta-analysis of the nine cohorts, a relative risk of VHI+ patients to suffer a cerebrovascular accident was found to be RR=1.75 [95% CI of [1.41,2.17]]. Women have a higher risk RR=1.36 [95% CI [1.07, 1.74]] of suffering a stroke than men. Not much difference in risk was found when comparing HIV+ patients >55 years old RR=0.77 [95% CI of [0.42,1.42]] with patients <55 years old RR=1.11[95% CI of [1.00,1.23]] . Furthermore, when comparing by geographic region, HIV+ individuals in the United States have an IR of death for any stroke (IRR 1.93, 1.75–2.39) compared to their European counterparts.

It was concluded that HIV should be required as a cerebrovascular risk factor, with different magnitudes according to age, sex and geographic region.

Keywords: Human immunodeficiency virus, stroke, meta-analysis.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) implica un deterioro progresivo del sistema inmunitario, lo que conduce al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los datos más actualizados estiman que a nivel mundial hay cerca de 37,9 millones de personas infectadas por el VIH y decenas de millones de infectados han fallecido por complicaciones relacionadas con el VIH/SIDA desde el inicio de la epidemia. Hasta el momento no existe una cura para la infección por el VIH, sin embargo, el surgimiento de la terapia antiretroviral combinada (TARc) ha convertido esta enfermedad de un evento fatal a un problema de salud crónico (1,2). Pero a pesar de la terapia antiretroviral, los pacientes infectados por el VIH todavía tienen una salud deteriorada, por lo que la prevalencia de comorbilidades asociadas al VIH ha aumentado, en particular los trastornos neurológicos, en comparación con la población no infectada(3). De las comorbilidades no infecciosas la más prevalente es la enfermedad cerebrovascular, siendo esta la principal causa de muerte(4–6). El accidente cerebrovascular fue reportado por primera vez en pacientes con infección por VIH por Anders y colegas(7) . En el cual se informó que los accidentes cerebrovasculares se presentaba mayormente en niños y adultos jóvenes infectados por el VIH, que no tenían factores de riesgo tradicionales(8,9).

Por lo tanto, se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de los estudios publicados en bases de datos de mayor relevancia, que permita medir el riesgo de accidente cerebrovascular entre los individuos infectados por VIH, para probar la hipótesis de que la infección por VIH aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por VIH.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta mayormente a los adultos jóvenes sexualmente activos(10). Con la introducción de la terapia antirretroviral combinada (TARc), utilizado para personas que viven con VIH / SIDA (PVVS), la replicación del VIH se inhibió efectivamente, lo que redujo el riesgo de desarrollar una complicación definitiva de SIDA y prolongó el envejecimiento de pacientes con VIH(10,11). Sin embargo, la salud de los pacientes con VIH tratados eficazmente no se restablece por completo y ha llevado a una mayor prevalencia de enfermedad que en aquellos sin infección por VIH(10).

La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 37.9 millones de personas viven actualmente con VIH / SIDA, de los cuales el 62% recibe TARc(12). Las comorbilidades no infecciosas han surgido como fuentes importantes de morbilidad y mortalidad en la población con VIH, siendo la enfermedad vascular la principal causa(4). Dentro de la enfermedad vascular el accidente cerebrovascular es una causa importante de muerte y discapacidad entre la población con VIH(5). La infección aguda o crónica es bien reconocida como un factor contribuyente en los accidentes cerebrovasculares y puede influir en el resultado de los accidentes cerebrovasculares(10). Varios estudios han informado de la asociación entre la infección por VIH y el riesgo de accidente cerebrovascular (11,13,14), por lo que es de suma importancia establecer el riesgo que representa la infección por VIH

en el desenlace de accidentes cerebrovasculares, ya que incluso este puede ser la primera manifestación de la infección(10).

La evaluación del efecto de la infección por VIH en el accidente cerebrovascular tiene especial importancia para la salud pública, debido al aumento de la incidencia de accidente cerebrovasculares en la población con VIH(10,11,14). Sin embargo, este riesgo se ve influenciado por factores geográficos, edad, sexo, antecedentes familiares, terapia antiretroviral combinada y los mismos factores de riesgo tradicionales(11,15). La influencia de los factores geográficos se debe a los fenotipos específicos de la población y la susceptibilidad genética en la progresión de la infección por VIH(10,16);la terapia antiretroviral al acelerar directamente la aterosclerosis y al aumentar la esperanza de vida indirectamente(17). Por lo que no hay un consenso respecto a la asociación de la infección por VIH y el riesgo que significa en los accidentes cerebrovasculares, que ayude a los médicos desde un punto clínico practico en el manejo de estos pacientes, ante ello es que se pretende realizar el siguiente estudio.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por el Virus de inmunodeficiencia humana?

JUSTIFICACIÓN

El estudio se justifica en que la infección por Virus de inmunodeficiencia humana se está volviendo un problema de salud crónico por el gran avance y acceso a las nuevas terapias antirretrovirales, y con ello el envejecimiento de la población; sin embargo, la infección

conlleva a aumento en su riesgo cardiovascular y en particular del accidente cerebrovascular que aún no está muy bien establecido, ya que se puede ver influenciado por los factores de riesgo tradicionales y por la misma terapia antiretroviral. Así, al tener pocos trabajos y hasta la fecha ninguna revisión sistemática o meta-análisis que establezca el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por VIH, estamos seguros del impacto que podrían tener dichos resultados ya que las guías de manejo requieren cada vez de mayores y mejores evidencias para sumar y unificar criterios.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

- Objetivo general:

- Determinar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por el Virus de inmunodeficiencia humana.

- Objetivos específicos:

- Determinar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por el Virus de inmunodeficiencia humana según sexo.
- Determinar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por el Virus de inmunodeficiencia humana según edad.
- Determinar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por el Virus de inmunodeficiencia humana según región geográfica.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Mapoure et al.(18) publicó un estudio de cohorte realizado entre 2010-2015, cuyo objeto fue determinar la prevalencia de infección por VIH entre pacientes con accidente cerebrovascular ingresados en el Hospital General de Douala (DGH). El estudio incluyó pacientes mayores de 15 años con un accidente cerebrovascular confirmado por TAC, de los cuales el 83% de estos pacientes estaban recibiendo terapia antirretroviral. Encontró que solo el 6.6% de los pacientes con accidente cerebrovascular tenían VIH. De los cuales los hombres representaban el 65% y la edad media fue de 51.3 ± 10.4 años. El accidente cerebrovascular isquémico representó el 60% de los casos.

Lin HL, et al.(10) en un estudio de cohorte retrospectivo en Taiwán publicado en 2019 investigó la asociación entre la infección por VIH y el riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular según edad y año de diagnóstico. Identificaron a 5,961 pacientes con VIH y 23,844 sujetos emparejados sin VIH y sin accidente cerebrovascular. Hicieron un seguimiento durante una mediana de 8 años. Observaron que la infección por VIH se asoció con un riesgo elevado de desarrollar accidente cerebrovascular total (RR ajustada [IC del 95%], 1.57 [1.15–2.14]). Siendo las personas jóvenes con mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular posterior en la etapa inicial.

Sico et al.(15) en un estudio de cohorte buscó determinar si la infección por VIH confiere un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico entre los veteranos varones. El estudio comparó veteranos infectados versus no infectados por el VIH sin enfermedad cardiovascular

basal. Resultó que las tasas de accidente cerebrovascular isquémico por cada 1,000 años-persona fueron más altas para los infectados con VIH (2.79, IC 95% 2.51–3.10) respecto a los veteranos no infectados (2.24 [2.06–2.43]). Después de ajustar los datos, determinaron que el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico fue mayor entre los veteranos varones con infección por VIH en comparación con los veteranos no infectados (cociente de riesgos 1.17 [1.01–1.36]; $p = 0.04$).

Marcus et al.(19) en un estudio de cohorte de adultos americanos, cuyo objetivo fue determinar la asociación de la infección por VIH y la inmunodeficiencia con la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico. De 24,768 pacientes con VIH y 257,600 sin VIH, la tasa de accidente cerebrovascular isquémico por 100,000 años-persona fue 125 ($n = 151$ eventos) y 74 ($n = 1128$ eventos) respectivamente, con un ajuste de relación de frecuencia de 1.4 [95% IC 1.2-1.7). Además, las personas con VIH y un recuento de CD4 menor a 200 células / μl (índice de frecuencia 2.5, IC 95% 1.3-4.6) presentaron mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, pero la incidencia fue igual que los individuos sanos en aquellos con un alto recuento de células CD4 o bajo ARN del VIH.

Chow et al.(6) en un estudio de casos y controles que buscó encontrar la relación entre el recuento de células CD4, la supresión viral y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Hallaron que la supresión viral disminuyó las probabilidades de accidente cerebrovascular isquémico en un factor de 0.16 (IC 95% 0.05-0.50, $p = 0.002$). Esta asociación se mantuvo después de restringir el análisis a los accidentes cerebrovasculares isquémicos debido a mecanismos ateroscleróticos verdaderos. De lo cual concluyeron que la supresión viral puede reducir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, incluido el riesgo de accidentes cerebrovasculares ateroscleróticos, en personas infectadas por el VIH.

BASES TEÓRICAS

El número de accidentes cerebrovasculares ha ido en aumento en los últimos 10 años. La mayoría de accidente cerebrovasculares está relacionado con factores de riesgo vascular tradicionales y el envejecimiento poblacional, aunque las causas infecciosas de accidente cerebrovascular también podrían contribuir. En los Estados Unidos este aumento se asoció con un aumento total en la proporción de pacientes con VIH que tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico a pesar de la introducción de la TARc. Por lo que la infección por VIH podría aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular. Asociado a esto, el tratamiento del VIH puede conferir un riesgo adicional, al potenciar el daño vascular y al aumentar la esperanza de vida. Sin embargo, actualmente el accidente cerebrovascular aún es considerado como una complicación no adquirida de la infección por VIH, pero los nuevos estudios están cambiando esta percepción(20).

A medida que la población con VIH viva más tiempo, mayor será su exposición a los factores de riesgo vascular convencionales (p. Ej., Envejecimiento, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y tabaquismo). Aunque en poblaciones endémicas de VIH como Malawi (prevalencia de 10%), el VIH es el principal factor de riesgo, con una fracción atribuible a la población del 46% en poblaciones jóvenes, y del 8% en poblaciones de mayor edad(20). La asociación con la infección por VIH y el accidente cerebrovascular cada día se vuelve más convincente. Se han estudiado diferentes mecanismos como el papel modulador de los factores del VIH y la inmunosupresión por sí sola entre aquellos que no están en tratamiento antirretrovírico. Además, la exposición continua al VIH, incluso con carga viral baja, conlleva a una inflamación sistémica crónica de bajo grado que puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular(11,20).

- **CLASIFICACIÓN**

El accidente cerebrovascular puede ser tipo isquémico o hemorrágico (16). El accidente cerebrovascular isquémico arterial es más frecuente (generalmente superior al 75%) en las poblaciones con VIH. El accidente cerebrovascular hemorrágico es menos frecuente, y se presenta mayormente entre aquellos que tienen un bajo recuento de CD4. También se ha descrito el accidente cerebrovascular venoso en series de casos, pero se sabe menos sobre la epidemiología de este tipo de accidente cerebrovascular(20,21).

- **ETIOLOGÍA**

El accidente cerebrovascular es una enfermedad heterogénea, independientemente del tipo de accidente cerebrovascular. Se habla más sobre la etiología del accidente cerebrovascular isquémico arterial, por ser el más común.

La infección por VIH puede causar potencialmente un accidente cerebrovascular de muchas maneras: indirectamente a través de cardioembolia, coagulopatía o vasculitis infecciosa no relacionada con el VIH; o directamente a través de la vasculopatía asociada al VIH:

- Aterosclerótico: Los pacientes con VIH presentan una aceleración en la aterosclerosis de grandes vasos, esto puede ser causado directamente por el VIH o indirectamente por TARc debido a sus complicaciones metabólicas asociadas como la dislipidemia, resistencia a la insulina o diabetes. Además de la inflamación sistémica crónica de bajo grado y coinfecciones como hepatitis C o citomegalovirus (20).

- Coagulopatía: El VIH puede predisponer a un individuo a la trombosis tanto arterial como venosa; sin embargo, no está claro hasta qué punto puede predisponer a la coagulopatía. La importancia de patologías como el síndrome antifosfolipídico, el factor V de Leiden y la deficiencia de proteína C y S en pacientes con VIH no está muy bien establecida (20,22).
- Cardioembolismo: representa del 4 al 15% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en personas con VIH. La miocardiopatía dilatada asociada podría estar relacionada, sin embargo, esta patología podría deberse a una infección oportunista, por lo que la patogenia es incierta(20).
- Infecciones oportunistas: Las causas bien establecidas de accidente cerebrovascular en pacientes sin VIH son la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, sífilis y virus de la varicela zoster; sin embargo, la inmunosupresión causada por el VIH aumenta la susceptibilidad a la adquisición o reactivación de estas infecciones por lo que indirectamente aumentaría el riesgo de accidentes cerebrovasculares en estos pacientes(20).
- Vasculopatía asociada al VIH es un término utilizado para describir varios cambios arteriales asociados con la infección por el VIH. Incluye anomalía de los vasos sanguíneos cerebrales intracraneales o extracraneales que resulte directa o indirectamente de la infección por el VIH, pero debe excluir la vasculitis asociada con infecciones oportunistas o compromiso neoplásico(20,22,23).

- **CLÍNICA**

La presentación clínica del accidente cerebrovascular en los pacientes con VIH no es diferente de las pacientes sin la infección, es decir, la aparición repentina de un déficit

neuroológico focal es típico(20,22). Sin embargo, las presentaciones de accidente cerebrovascular atípico son comunes en el contexto de la infección por VIH, por ejemplo, (11). A veces, la presentación clínica puede no ser repentina sino más bien progresiva, especialmente en aquellos pacientes con vasculopatía multifocal (por ejemplo, vasculitis asociada al VIH). En la mayoría de los casos, los pacientes pueden presentar síntomas sistémicos (p. Ej., Dolor de cabeza progresivo, fiebre, rigidez en el cuello o lesiones cutáneas como hematomas) que pueden dar indicios de una etiología subyacente(20). La edad de inicio puede ser variable, pero se informa que el accidente cerebrovascular es más frecuente en pacientes jóvenes infectados por VIH, lo que podría ser el resultado de la edad de la población en riesgo de infección por VIH o una señal de que el mecanismo del accidente cerebrovascular en el VIH es en gran medida independiente de los factores de riesgo vascular clásicos (11).

- **PATOGENIA DE LA VASCULOPATÍA POR VIH**

La gran parte del conocimiento sobre la posible patogénesis de la infección por VIH y el accidente cerebrovascular se deriva de estudios experimentales de células endoteliales microvasculares del cerebro humano in vitro, modelos de células endoteliales vasculares umbilicales humanas y modelos animales transgénicos del VIH. Los estudios in vivo en el hombre han utilizado diversas modalidades de imagen (p. Ej., Doppler carotídeo y transcraneal, resonancia magnética y angiografía) para mostrar la integridad endotelial indirectamente. Además, el uso de biomarcadores circulantes ha proporcionado una idea de la disfunción endotelial en la infección por VIH(11).

La comprensión de la vasculopatía asociada al VIH aun es incompleta, por lo que la evidencia hasta ahora apunta a la aterosclerosis acelerada por mecanismos inciertos, que se solapan con los otros subtipos de vasculopatía asociada al VIH(22).

La evidencia del papel independiente que tiene el VIH sobre el mecanismo de vasculopatía; como el estudio de Estrategias para el manejo de la terapia antirretroviral (SMART), donde se analizaron dos estrategias terapéuticas diferentes(20,24). Se seleccionaron dos grupos: el primer grupo, la TARc se interrumpió cuando se logró la recuperación del sistema inmune y los linfocitos CD4 + estaban por encima de 350 células / ml, en comparación con el segundo grupo, la TARc continuó, sin considerar los niveles de CD4 +. Se encontró que en el grupo donde se interrumpió la TARc aumentó los eventos cardiovasculares(6,24). Esto demuestra que la infección por VIH implica la inflamación como un factor importante. Por otro lado, hay un grupo de individuos infectados por el VIH que mantienen una carga viral indetectable sin requerir TARc, también tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovascular, demostrado por el grosor de la íntima carotídea(25).

El endotelio es un órgano en su totalidad y previene la formación de trombosis, y es un regulador de la permeabilidad vascular, la inflamación y el tono. La activación endotelial y la disfunción posterior aumentan en las personas infectadas por el VIH en comparación con los controles(25). Esto da como resultado una coagulación alterada y un aumento en el tono del vaso que altera el óxido nítrico, la permeabilidad y la expresión de quimiocinas como el quimioatrayente de monocitos tipo 1 y las moléculas de adhesión endotelial, los que facilitan la migración transendotelial de leucocitos. Las consecuencias son la remodelación de la pared del vaso con la presencia de formación de placa y células

inflamatorias en la pared del vaso, y en última instancia, la formación de trombos que conducen a un accidente cerebrovascular isquémico, y posiblemente a la ruptura que causa un accidente cerebrovascular hemorrágico(11,25).

La sinergia con la infección por el VIH y los factores de riesgo de accidente cerebrovascular tradicionales es probable, pero no está comprobada, y es cada vez más importante investigar, ya que las personas infectadas por el VIH viven mucho más tiempo y, por lo tanto, una superposición de estos factores de riesgo es inevitable (22).

Aunque se cree en gran medida que el TARc es protector y reduce los riesgos cardiovasculares en general, un metanálisis mostró que la exposición reciente de clases específicas de TARc (por ejemplo, inhibidores de la proteasa) o medicamentos individuales como el abacavir aumenta los eventos cardiovasculares(17,25).

En resumen, la disfunción endotelial y la inflamación arterial son críticas en el mecanismo del aterosclerosis acelerada entre las personas que viven con la infección por VIH. La inflamación sistémica por el VIH y otros factores como la coinfecciones exacerba el problema.

- **TRATAMIENTO**

La base de la prevención del accidente cerebrovascular es la terapia antiplaquetaria y con estatinas. Sin embargo, se desconoce cómo esto se traduce en una reducción del accidente cerebrovascular en los pacientes VIH positivo. Además, no hay evidencia de tratamiento preventivo secundario para la infección por VIH y accidente cerebrovascular; por lo que generalmente se extrapola de poblaciones que no son VIH positivo(20,26).

El tratamiento del accidente cerebrovascular puede orientarse hacia el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo, el tratamiento de coinfecciones, el tratamiento de la infección por VIH y la prevención secundaria del accidente cerebrovascular(11). En el contexto agudo, y en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico en los que se ha descartado la vasculitis infecciosa y no infecciosa, la trombólisis intravenosa puede ser una opción (por ejemplo, alteplase) y, a veces, incluso se debe administrar previo conocimiento de un diagnóstico de VIH. La trombectomía mecánica mediante técnicas endovasculares, parece ser exitoso según el reporte de algunos estudios de serie de casos en pacientes con vasculopatía asociada al VIH. Aunque aún falta evidencia debido a que los pacientes con VIH generalmente tienen tendencias de coagulación desreguladas, especialmente los inmunodeprimidos(11).

En pacientes con vasculitis y coagulopatía asociadas con el VIH, iniciar o continuar el TARc puede ser el tratamiento más importante, ya que la vasculitis asociada al VIH a veces puede ocurrir poco después de comenzar el TARc, y en ausencia de una infección oportunista subyacente, lo que sugiere un síndrome de reconstitución inmune mediado por células T. En estos pacientes dosis altas de corticosteroides pueden ser necesario, debido al riesgo de herniación cerebral, pero también pueden ser útiles en casos menos graves cuando los pacientes presentan síntomas de inflamación activa del SNC(20).

En general, comenzar el tratamiento antirretroviral es el tratamiento más importante en estos pacientes para mejorar la supervivencia y reducir los eventos cardiovasculares en personas infectadas por el VIH. Aunque se puede retrasar el TARc para reducir el riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en casos de infección oportunista subyacente. En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, la falla del tratamiento

y el fenómeno de escape viral se debe verificar la resistencia al TARc y cambiar la combinación de TARc para incluir antirretrovirales con mejor penetración del sistema nervioso central. Finalmente se debe tener en cuenta las interacciones entre medicamentos contra el VIH y medicamentos que probablemente se usen en pacientes con accidente cerebrovascular(11,20).

CAPÍTULO III

FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

HIPÓTESIS

- H1: La infección por VIH aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados.
- H0: La infección por VIH no aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- **Variables de exposición:** Infección por VIH
- **Variables de desenlace:** Desarrollo de accidente cerebrovascular.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Tipo	Escala
Accidente cerebrovascular	Un grupo de afecciones patológicas caracterizadas por una pérdida repentina y no convulsiva de la función neurológica debido a isquemia cerebral o hemorragia intracranial. El accidente cerebrovascular se clasifica según el tipo de necrosis tisular, como la ubicación anatómica, los vasos involucrados, la etiología, la edad del individuo afectado y la naturaleza hemorrágica versus no hemorrágica.	Cualitativa	Nominal
Infección por VIH	Esto se basa en una prueba de anticuerpos positiva (inmunoensayo enzimático del VIH o prueba rápida de anticuerpos del VIH) y se confirma con Western blot, prueba de antígeno o PCR (18).	Cualitativa	Nominal
Sexo	Corresponde al sexo del paciente por fenotipo	Cualitativa	Nominal
Edad	Edad del paciente desde su nacimiento hasta el momento de la recolección de datos.	Cuantitativa	Ordinal

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Criterios de consideración de estudios para la revisión

- Tipos de estudios

La presente revisión considera como guía al Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones el cual describe el proceso de preparación y mantenimiento de una revisión sistemática Cochrane sobre los efectos de intervenciones en salud(27).

La presente revisión considera parte del estudio a estudios epidemiológicos observacionales analíticos que evalúen el riesgo de accidente cerebrovasculares en pacientes con VIH.

- Tipos de participantes

Se considerará a las personas mayores de 18 años que tengan la infección por VIH.

- Tipos de intervención

Estudio epidemiológico observacional analítico cuya intervención sea infección por VIH.

- Tipos de resultado

Estudio epidemiológico observacional analítico que evalué el desarrollo de Accidente cerebrovascular en paciente con VIH.

4.2. Métodos de búsqueda

- Búsqueda electrónica

Esta búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos sin ninguna restricción de idioma con su respectivo esquema de búsqueda (**ANEXO 1**):

- a) CENTRAL (The Cochrane Library) usando la estrategia de búsqueda.
- b) MEDLINE (1946- 2019. Vía Pubmed) según la estrategia de búsqueda.
- c) EMBASE(1980-2019) similar a la búsqueda en MEDLINE.
- d) WEB OF SCIENCE proporcionado por Thomson Reuters.

4.3. Recolección de datos y análisis

- **Selección de los estudios**

Los estudios seleccionados fueron revisados de forma independiente. Las discrepancias fueron discutidas con el asesor y coasesor. No hubo cegamiento de autoría ni de resultados. Se consideró todos los estudios sin restricción de idioma.

Se realizó una estrategia de búsqueda de artículos relacionados a la pregunta de investigación en cuatro buscadores (Pubmed, The Web of Science, Embase y Biblioteca Cochrane). La estrategia de búsqueda está disponible en los anexos. El autor revisó de forma independiente el título, resumen y contenido de cada estudio. Los estudios relevantes a la investigación fueron seleccionados y buscados como texto completo. Los artículos seleccionados fueron almacenados en el software Zotero, el cual fue utilizado durante la elaboración del artículo para la citación de las referencias bibliográficas.

a) Criterios de inclusión

Estudios observacionales analíticos que incluyen estudios de cohorte, de casos y controles y de corte transversal. Con los siguientes criterios:

1. Cohortes de pacientes con VIH ($n \Rightarrow 30$) (incluidas las cohortes no controladas y controladas)
2. Informe de eventos de accidente cerebrovascular: isquémico y hemorrágico y biomarcadores de daño vascular (molecular o imagenológico).

b) Criterios de exclusión

Ensayos clínicos, ensayos cuasiexperimentales, incluidos estudios no controlados, no aleatorios y de un brazo, series de casos, artículos de revisión, metanálisis, revisiones sistemáticas, resúmenes, informes de casos, cartas y editoriales.

- Manejo y extracción de datos

Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos de manera original e independiente a cargo del tesista, y las discrepancias fueron discutidas con asesor y coasesor. La información seleccionada cumplió con los criterios de selección, y se obtuvieron estudios con características similares. Estos son: objetivos del estudio, población estudiada, diseño de investigación, tamaño de muestra, medición de desenlaces, entre otros. La información fue extraída de los métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios seleccionados.

Se utilizó el software Microsoft Excel 2016 para registrar los datos relevantes de los estudios según las variables intervinientes seleccionadas. En estas tablas se encuentran

las variables: sexo, edad y demás variables desenlace. La revisión sistemática se reportó siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020(28) (**ANEXO 2**).

Se extrajo los siguientes datos:

Participantes (es decir, características de la población que pueden afectar el desenlace).

- Número de participantes en el estudio.
- Edad
- Sexo
- Región geográfica.
- Factores de riesgo tradicionales: Tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus.
- Tratamiento antirretroviral para virus de inmunodeficiencia humana.
- Edad al momento del diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana y edad al iniciar el tratamiento.

Intervenciones:

- Participantes infectados por VIH.
- Recuento de los niveles de CD4.

Medidas de resultado:

- Accidente cerebrovascular total.
- Accidente cerebrovascular según edad, sexo y región geográfica.
- Tasa de accidente cerebrovascular según control de enfermedad.
- Tasa de mortalidad.

- **Evaluación de la heterogeneidad**

Se buscó fuente de heterogeneidad entre los estudios, entre ellos se considerará las diferencias metodológicas y clínicas. Se analizó las características clínicas en cada subgrupo.

- **Evaluación calidad y reporte de sesgos**

Para la evaluación de la calidad y el riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la investigación se utilizó la Newcastle-Ottawa Scale para cada artículo incluido. Esta escala evaluó el riesgo de sesgo de selección, comparabilidad y de resultado. Se definió a los artículos según el puntaje en los ítems de la escala como de baja, media o alta calidad, para cada artículo incluido en la selección final respectivamente.

4.4. **Plan de análisis de datos (Metodología de revisión sistemática)**

- **Medidas de efecto de la intervención**

El efecto de la intervención se ha medido mediante tasa de incidencia (RI), Odds ratios (OR) y riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza(IC) al 95%.

- **Medidas de datos ausentes**

Los estudios que tuvieron datos ausentes se buscó en la información adicional que incluían alguno de ellos, incluso se escribió al correo del autor de 3 estudios, pero no hubo respuesta. Por otro lado, cuando los desenlaces se reportaron en mediana y rango intercuartil (IQR), se convirtió estas unidades a media y desviación estándar (DE) con el objetivo de ser capaces de analizar los datos. Para ello, se utilizó la siguiente fórmula: $x = (a+2m+b)/4$, usando los valores de la mediana como valor “m”, y los P25 y P75 como “a” y “b” respectivamente.

Datos dicotómicos: Se registrarán el número de pacientes que experimentaron el evento (resultado) en cada grupo para cada comparación y el número total de cada grupo. Dichos datos fueron analizados usando tasa de incidencia (RI), Odds ratios (OR) y riesgo relativo (RR), en el software Cochrane RevMan.

Datos continuos: Se registrará el número de pacientes en cada grupo, la media o mediana en cada grupo y la desviación estándar. Dichos datos serán utilizando medias ponderadas en el software Cochrane RevMan.

- **Presentación de Resultados**

Para cada resultado considerado para cada estudio se presentará: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forestplot).

Se presentará los resultados de todos los metanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.

ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó la aprobación de la investigación por parte de la Oficina de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

CAPÍTULO V: RESULTADOS

SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En la revisión sistemática de 4 bases de datos siguiendo una estrategia de búsqueda similar se encontró un total de 150 títulos. Se eliminaron 15 duplicados y se seleccionaron un total de 135 títulos, se evaluaron 36 estudios en texto completo y se incluyeron 12 estudios que cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1). De los cuales 9 eran estudios de cohorte y 3 estudios de casos y controles.

Respecto a la población de estudio, las doce cohortes representaron a 93, 733 individuos VIH+, de los cuales el 94% de los Estados Unidos y Canadá y 6% restante de África y Europa. No se encontraron estudios de otras regiones geográficas. Los estudios seleccionados de Estados Unidos y Europa presentaron resultados bien definidos y datos extraíbles, por lo que fue más fácil su comparación. Los individuos VIH+ en los Estados Unidos tenían una edad media más alta, eran más propensos a no ser blancos, tenían cargas virales < 1000 copias y recuentos más altos de CD4 que sus homólogos europeos. El grupo poblacional con VIH de los estudios tuvo una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo), coinfecciones y uso de drogas.

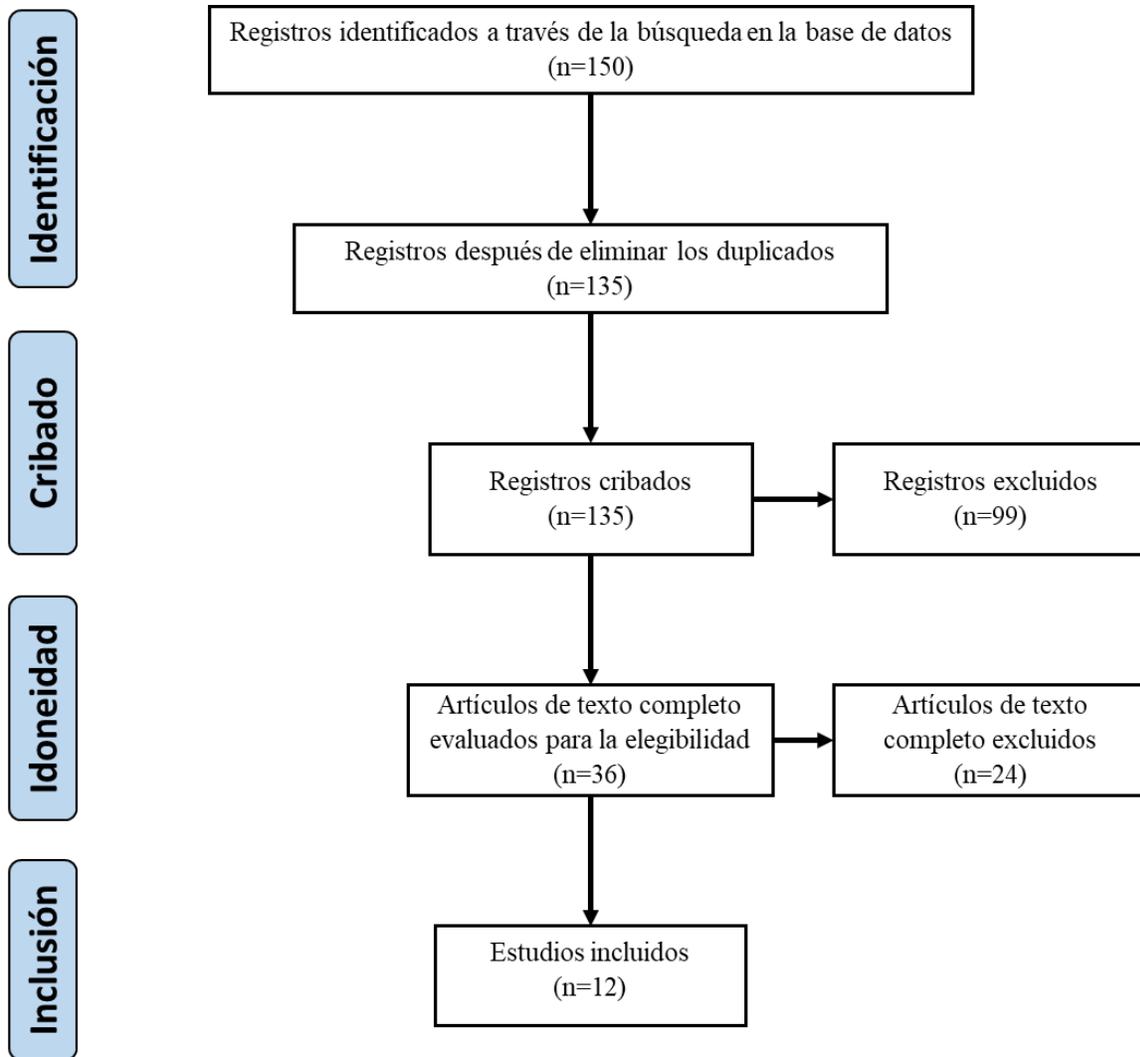


Figura 1. Diagrama de flujo (selección de estudio)

Tabla 2 Características generales de los estudios.

Autor	Duración de estudio	Diseño	Tamaño de la muestra y fuente de casos de VIH+	Tamaño de la muestra y fuente de casos de VIH-	Tiempo de seguimiento	Resultados medido	Medida de riesgo	Calidad del estudio
Rasmusen et al. 2011	1 ene 1995 a 1 ago 2010	Cohorte	5.031/ Estudio de cohorte danés sobre el VIH basado en la población	45,279/ Sistema de Registro Civil Danés (DCRS)	[VIH+] Mediana (IQR): 7,6 (3,1–13,4) [VIH-] Mediana (IQR): 10,8 (5,7–15,6)	Cualquier ACV/ACV isquémico/ACV hemorrágico	Cualquier ACV RR: 1.76 (1.45-2.13)/ ACV isquémico RR: 1,65 (1,13-2,40)/ACV hemorrágico RR:2.12 (1.01-4.42)	Bueno
Chow et al. 2012	1 ene 1996 a 31 dic 2009	Cohorte	4308/RPDR	32423/ RPDR	[VIH+] Media: 5.9 (4.1) años / [VIH-] Media: 6.4 (4.7) años	ACV isquémico/ACV hemorrágico	Hazard Ratio: 1.21 (1.01-1.46)	Bueno
Durand et al. 2013	1 ene a 31 dic 2007	Cohorte	7053	27681	[VIH+] Media: 36.144 pacientes-año [VIH-] Media: 102.560 pacientes-año	ACV hemorrágico	Hazard Ratio: 3.28 (1.75-6.12)	Bueno
Mateen et al. 2013	1 Jul 1996 a 30 Jun2011	Cohorte	1,776/ Basado en hospitales y comunidades	2,169/ Basado en hospitales y comunidades	Período de 15 años	Predicción de ACV	Risk Ratio: 2.16 (1.39–3.31)	Fair
Chow et al. 2014	1 ene 1996 a 31 dic 2009	Cohorte	4,251/ RPDR	35,268/ RPDR	Mediana: 5,47 años (IQR 1.48, 10.2)	Hemorragia intracerebral	Hazard Ratio: 1.87 (1.23–2.84)	Bueno
Marcus et al. 2014	1 ene 1996 a 31 dic 2011	Cohorte	24,768/ Administrative Dataset	257,600 / Administrative Dataset	Hasta 835 semanas	Mortalidad	Riesgo relativo no ajustado: 5.6 (5.3-5.9)	Fair

Sico et al. 2015	1 Oct 2003 a 31 Dic 2009	Cohorte	Veteranos de los EEUU: 25,434	Veteranos de los EEUU: 51,401	Mediana (IQR): 5,9 (3,5-6,6) años	ACV isquémico	Hazard Ratio: 1.17 (1.01–1.36)	Bueno
Chow et al. 2018	1 ene 1996 a 31 dic 2011	Cohorte	1214/RPDR	12041/RPDR	Mediana: 7 años	ACV en mujeres	Hazard Ratio: 1,93 (1,31–2,85)	Bueno
Sarfo et al. 2018		Casos y Controles	27/SIREN	1053/SIREN		Seropositividad en pacientes con ACV	uOR: 0,80 (0,37–1,73) OR :<50 años= 1,06 (0,36–3,09)	fair
Kamthum-Tatuane et al. 2018		Casos y Controles	51/Estudio START y comunitarios	178/Estudio START y comunitarios		Biomarcador de ACV	OR = 3,6 (1,3–10,6)	Fair
Alonso et al. 2019	1 ene 2009 a 30 jun 2015	Cohorte	19 798/MarketScan	59 302/MarketScan	Media: 20 meses, Mediana: 17 meses	Incidencia de enfermedades cardiovasculares	Hazard ratio:2,7 (1,7–4,0),	Bueno
Namale et al. 2021	Dic 2016 a dic 2018	Casos y Controles	22/ Hospital Nsambya	138/Hospital Nsambya		Seropositividad al VIH en pacientes con ACV	uOR = 1,49 (0,59–3,78)	Fair

Tabla 3. Análisis cualitativo de los estudios.

Autores	País	Objetivo	Método	Interpretación de resultados
Rasmussen et al. 2011	Dinamarca	Evaluar el riesgo de eventos cerebrovasculares en individuos infectados por el VIH y determinar el impacto de los factores de riesgo comprobados.	Estudio de cohortes a nivel nacional basado en la población.	<ul style="list-style-type: none"> - La infección por VIH aumentó en un 76%, 65% y duplicó el riesgo de presentar cualquier tipo de ACV, ACV isquémico y ACV hemorrágico respectivamente en comparación con los pacientes sin VIH. - El riesgo de ACV aumentó con recuento de células CD4 de 200 células/μl o menos antes del inicio del TARGA y la exposición a abacavir.
Chow et al. 2012	EE.UU	Comparar y determinar los factores de riesgo y tasas de ACV en pacientes infectados por el VIH versus no infectados por el VIH.	Cohorte de VIH y una cohorte de comparación en un sistema de atención médica de Boston.	<ul style="list-style-type: none"> - La infección por VIH incrementó en 20% el riesgo de presentar un ACV. - El aumento relativo en las tasas de ACV fue significativamente mayor en los pacientes con VIH más jóvenes. - Las mujeres con VIH presentaron el doble de riesgo de presentar ACV respecto a los hombres.
Durand et al. 2013	Canadá	Estudiar la asociación entre la infección por VIH, los medicamentos antirretrovirales y el riesgo de hemorragia intracraneal espontánea.	Cohorte y de casos y controles anidados en una base de datos administrativa	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de HIC espontánea fue 3,28 veces más elevado para pacientes con VIH que para los que no tuvieron la infección. - El riesgo aumentó a 7,64 veces si el paciente tenía SIDA, pero disminuyó a 1,99 veces en ausencia de este. - Los sujetos con VIH que padecían HIC eran en promedio 6,9 años más jóvenes que los sujetos sin VIH con HIC.

Mateen et al. 2013	EE.UU	Valorar la escala de predicción Framingham(FRS-S) en hombres con VIH frente a hombres no infectados por el VIH.	Estudio de Cohorte Multicéntrico del SIDA (MACS) en curso de hombres VIH+ y VIH- que tienen sexo con hombres (HSH) inscritos en 4 ciudades de EE. UU	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de ACV es 2,16 veces mayor en pacientes con VIH en comparación con los pacientes sin la infección. - Los participantes VIH+ eran más jóvenes que los participantes VIH- (edad media 51,3 frente a 61,8 años, p < 0,0001).
Chow et al. 2014	EE.UU	Comparar las tasas de HIC en individuos infectados y no infectados por el VIH.	Cohortes de control infectadas y no infectadas por el VIH del sistema Partners Health Care	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de HIC aumentó en 87% en pacientes con VIH respecto a sus controles no infectados. - El riesgo de HIC fue 1,79 veces mayor en mujeres infectadas por VIH en comparación con sus controles no infectados. - Recuento de CD4 <200 × 10⁶ células/L en cualquier momento durante el período de observación se asoció con una tasa más alta de HIC. - El riesgo de HIC disminuyó con el aumento de la edad entre los pacientes con VIH.
Marcus et al. 2014	EE.UU	Determinar la asociación de la infección por VIH y la inmunodeficiencia con la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico.	Cohorte de miembros adultos VIH positivos y emparejados VIH negativos de Kaiser Permanente norte y sur de California.	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo no ajustado de ACV isquémico fue 5,6 veces mayor en pacientes con VIH respecto a sus controles no infectados. - La tasa de incidencia de ACV isquémico disminuyeron - 7,8% por año conforme aumentaba la edad de los pacientes con VIH. - Las tasas de incidencia de ACV isquémico fue igual en hombres y mujeres.

				<ul style="list-style-type: none"> - Las tasas de incidencia de ACV isquémico aumentaron con recuento de T CD4+ <500 células/ mm³ y carga viral > 500 copias/ml.
Sico et al. 2015	EE.UU	Determinar si la infección por VIH confería un mayor riesgo de ACV isquémico entre los veteranos masculinos.	Estudio de Cohorte emparejados de veteranos infectados y no infectados por el VIH .	<ul style="list-style-type: none"> - La infección por VIH aumento en 17% el riesgo de ACV isquémico entre los veteranos con VIH respecto a sus controles. - Las tasas de incidencia de ACV isquémico aumentaron con la edad y fue mayor en los veteranos con VIH. - Los veteranos con VIH y con un recuento de células T CD4 + <200 células/mm HR = 1,66, IC del 95 % (1,30–2,12) o ARN del VIH-1 ≥500 copias/mL (HR = 1,36, IC del 95 %: 1,15–1,63) tenían el mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico incidente
Chow et al. 2018	EE.UU	Determinar el riesgo de ACV isquémico entre las mujeres con VIH respecto a las mujeres sin la infección.	Cohortes observacional de mujeres infectadas y no infectadas por el VIH emparejadas demográficamente	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de ACV isquémico aumento en 93% entre las mujeres con VIH respecto a las mujeres sin la infección
Sarfo et al. 2018	Ghana	Evaluar la contribución del VIH a la aparición de ACV en un país de África Occidental con baja prevalencia del VIH.	Estudio de casos y controles realizado en un centro médico terciario en Ghana.	<ul style="list-style-type: none"> - La seropositividad al VIH disminuyó la probabilidad en 20% de presentar ACV respecto a sus controles.
Kamtchum-Tatuane et al. 2018	Malawi.	Determinar la relación entre la disfunción	Estudio transversal basado en un estudio	<ul style="list-style-type: none"> - La probabilidad de expresar un biomarcador de daño endotelial en los casos fue 2,4 mayor que en el grupo control.

		endotelial, la infección por VIH y el ACV.	de casos y controles en Malawi.	
Alonso et al. 2019	EE.UU	Determinar la incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con VIH.	Estudio de cohortes de emparejados por edad y sexo de una base de datos comerciales y de Medicare de MarketScan	- El riesgo de ACV es 2,7 veces mayor en pacientes con VIH en comparación con los pacientes sin VIH.
Namale et al. 2021	Uganda	Examinar la seropositividad al VIH y los factores de riesgo en pacientes con ACV.	Estudio de casos y controles emparejados en un Hospital de referencia Uganda.	- La seropositividad al VIH aumentó en 49% la probabilidad ACV respecto a sus controles.

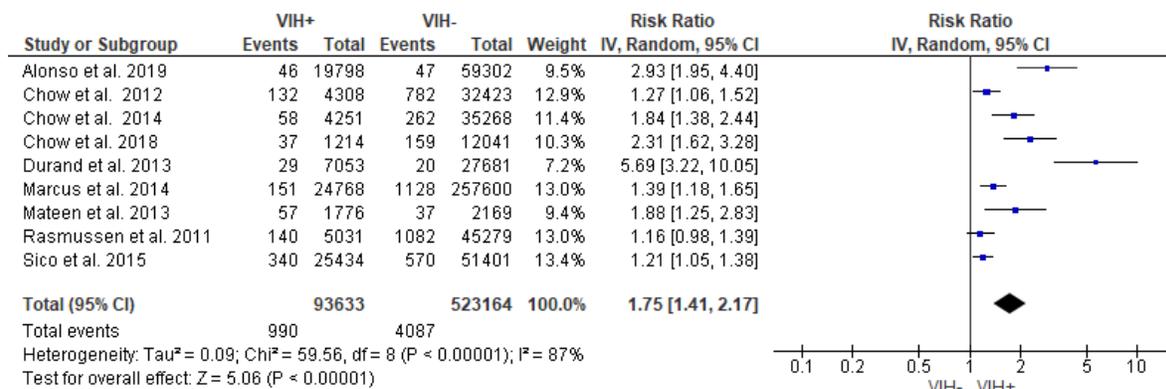
Tabla 4. Tasa de incidencia (por 1.000 personas-año) por estado serológico y regiones geográficas.

	Muerte total (IC del 95%)	Cualquier accidente cerebrovascular (IC del 95%)	Accidente cerebrovascular isquémico (IC del 95%)	Accidente cerebrovascular hemorrágico (IC 95%)
VIH +				
Tasa global	22,61 (22,04– 22,78)	1.40(1.33–1.54)	1.09(0.97–1.18)	0.59(0.42–0.72)
Estados Unidos N = 7 estudios	35,21(34.51– 35.78)	2.95(2.49–3.40)	2.93(2.70–3.21)	1.30(0.92–1.66)
Europa N = 1 estudio	19.82(18.88– 20.57)	1.54(1.28–1.78)	1.23(0.97–1.42)	0.30(0.16–0.51)
Eventos recurrentesN = 5 estudios	60.73(38.48– 82.84)	6.51(0.01–13.32)	N/A	N/A
VIH -				
Tasa global	4.14(3.92– 4.23)	2.33(2.24–2.39)	1.06(0.99–1.15)	0.23(0.19–0.27)
Estados Unidos	17.52(17.29– 17.96)	3.32(2.59–4.31)	2.72(2.63–2.90)	1.06(0.96–1.13)
Europa+ Canadá	3.91(3.70– 4.01)	2.31(2.22–2.38)	0.63(0.58–0.67)	0.18(0.15–0.23)
Eventos recurrentes	24.1(19.8– 27.9)	N/A	5.4(1.73–12.35)	N/A

En comparación con sus homólogos europeos, los individuos VIH+ en los Estados Unidos tenían una TIR más alta por muerte (1.78, 1.69–1.88), accidente cerebrovascular (IRR 1.94, 1.75–2.39). Se observó la misma disparidad geográfica entre los controles del VIH, de modo que aquellos en los Estados Unidos tenían una TIR más alta por muerte (3.98, 3.79–4.96), accidente cerebrovascular (IRR1.45, 1.33–1.69) que sus contrapartes europeas o canadienses no infectadas.

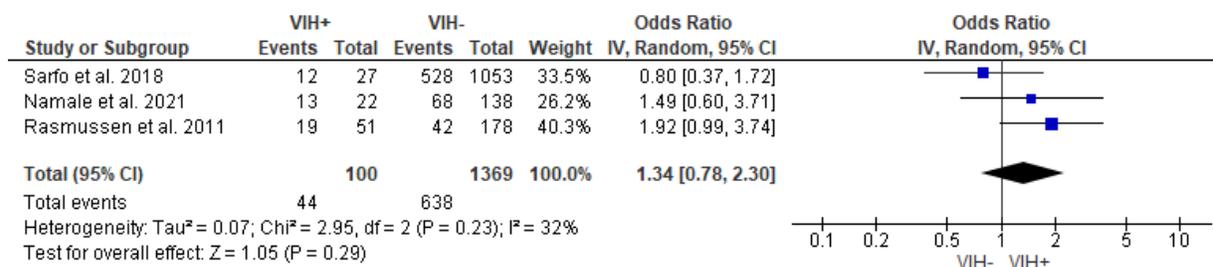
ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LOS ESTUDIOS

Figura 2. Riesgo relativo de accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH.



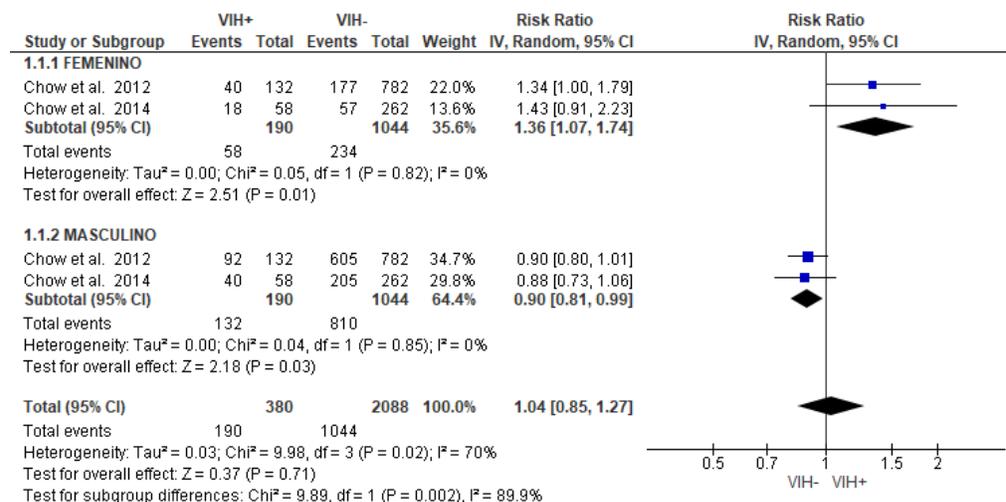
De acuerdo al riesgo relativo Risk Ratio el indicador RR=1.75 con intervalo de confianza al 95% de [1.41,2.17], mostrando que ambos límites son superiores a 1, los pacientes con VIH (+) tienen 75% más riesgo de accidente cerebro vascular en relación a los pacientes con VIH(-). El indicador de heterogeneidad $i^2=28\%$ es bajo.

Figura 3. Odds Ratio de accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH.



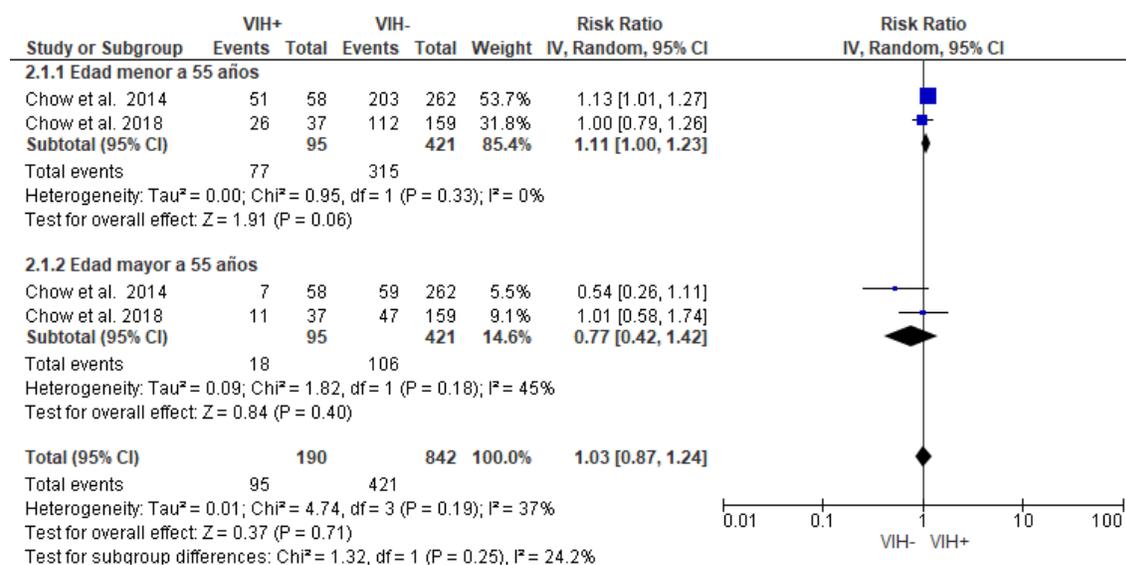
De acuerdo al Odds Ratio el indicador OR=1.34 con intervalo de confianza al 95% de [0.78, 2.30], mostrando que ambos límites no son superiores a 1, los pacientes con VIH+ no tiene más probabilidad de accidente cerebro vascular en relación a los pacientes con VIH-. El indicador de heterogeneidad $i^2=32\%$ es bajo.

Figura 4. Accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH según sexo.



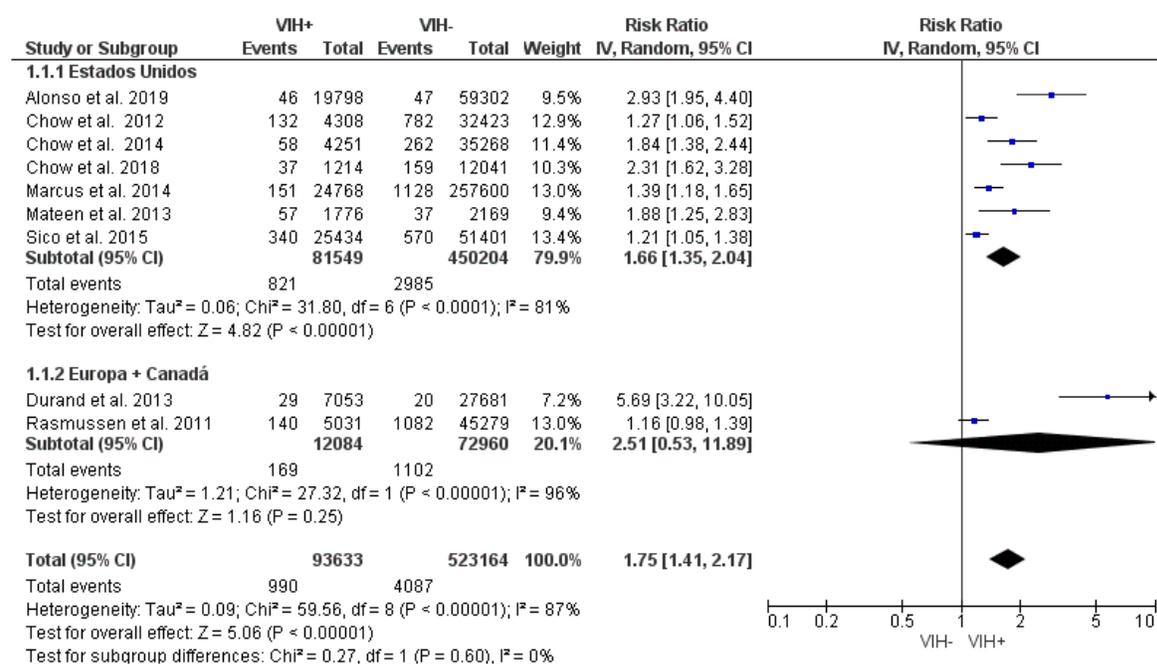
El sexo femenino presenta mayor riesgo de accidente cerebrovascular RR=1.36 con Intervalo de confianza al 95% de [1.07, 1.74] en comparación con el sexo masculino RR= 0.90 con Intervalo de confianza al 95% de [0.81,0.99], por lo que en el metanálisis de estos estudios el sexo masculino fue un factor protector.

Figura 5. Accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH según edad.



El riesgo relativo para el accidente cerebro vascular en pacientes con VIH+ en relación a los VIH- por edad menor a 55 años RR= 1.11[IC 95% de (1.00,1.25)], para mayores de 55 años RR= 0.77[IC 95% de (0.42,1.42)] pero no se distingue variación pues el valor 1 se encuentra dentro de los intervalos de confianza.

Figura 6. Accidente cerebro vascular en pacientes infectados con VIH según región geográfica.



El riesgo relativo para el accidente cerebro vascular en pacientes con VIH+ en relación a los VIH- es Estados Unidos RR= 1.66[IC 95% de (1.35,2.04)]. En comparación con los homólogos de los estudios realizados en Europa y Canadá RR=2.51 [IC 95% de (0.53,11.89)], siendo la unidad parte del intervalo confianza el riesgo no es estadísticamente significativo.

CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS:

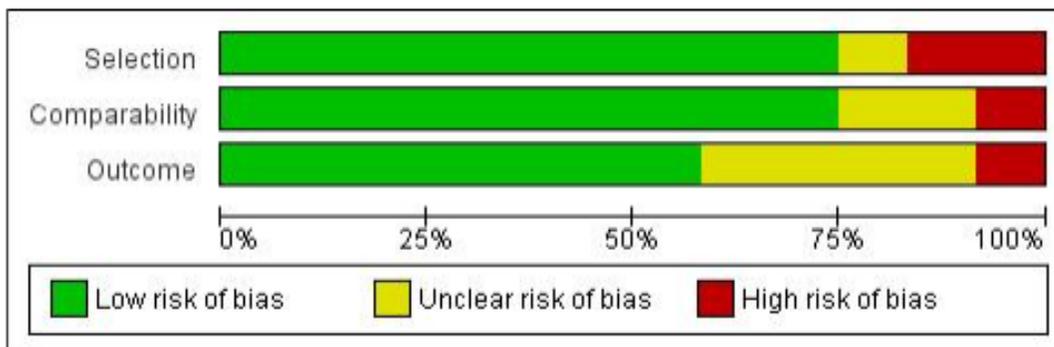
- H1: La infección por VIH aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados.
- H0: La infección por VIH no aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados.

Con un nivel de significancia 5% o 0.05, el riesgo relativo $RR=1.75$ [[IC 95% de 1.41, 2.17]], los dos límites superan a 1, siendo significativo se rechaza H_0 , en consecuencia: La infección por VIH aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados, con significación 5%.

Figura 7. Resumen de riesgo de sesgo.

	Selection	Comparability	Outcome
Alonso et al. 2019	●	+	?
Chow et al. 2012	+	+	+
Chow et al. 2014	+	+	+
Chow et al. 2018	+	+	+
Durand et al. 2013	+	+	+
Kamtchum-Tatuane et al. 2018	?	+	●
Marcus et al. 2014	+	+	+
Mateen et al. 2013	+	+	+
Namale et al. 2021	+	●	?
Rasmussen et al. 2011	+	?	?
Sarfo et al. 2018	●	?	?
Sico et al. 2015	+	+	+

Figura 8 Gráfico de riesgo de sesgo.



CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo determinar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por el Virus de inmunodeficiencia humana en comparación con pacientes sin la infección.

La evidencia acumulada presentada en este metanálisis demuestra que la infección por VIH es un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular isquémico después de tener en cuenta los factores de riesgo de accidente cerebrovascular tradicionales. Al utilizar la variable sexo se puede observar que las mujeres con VIH tienen mayor riesgo accidente cerebrovascular en comparación que los hombres infectados. Esto es consistente con un estudio reciente de la cohorte longitudinal linked randomized trials (ALLRT) del AIDS Clinical Trials Group (ACTG), donde las mujeres tuvieron una tasa absoluta más alta de accidente cerebrovascular en comparación con los hombres que viven con la infección por VIH(29). El efecto del sexo femenino en las tasas de accidente cerebrovascular en la cohorte ALLRT fue diferente según la edad, y las mujeres del grupo de edad de 40 a 49 años tuvieron el mayor aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con los hombres. Este hallazgo plantea la posibilidad de que la transición perimenopáusica podría ser un período vulnerable para accidente cerebrovascular en mujeres que viven con VIH(30).

Por otro lado, como se sabe las tasas de accidente cerebrovascular isquémico aumentan con la edad avanzada, independientemente del estado del VIH(30). Sin embargo, el aumento relativo en el riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con pacientes no infectadas fue mayor en los estratos de edad más jóvenes. En el presente estudio se tomó un punto de corte de cincuenta y cinco años para evaluar la diferencia de riesgo. Confirmándose que este riesgo era mayor en pacientes infectados menores de 55 años en comparación con sus

controles no infectado de la misma edad. Sin embargo, al comparar ambos grupos de edad esto no fue estadísticamente significativo. Por lo que el riesgo que confiere el VIH no se ve influenciado por la edad avanzada.

El resultado de este estudio se ve reforzado ya que este aumento de riesgo vascular es consistente en todas las regiones geográficas en los cuales se llevó a cabo los estudios incluidos en el metanálisis. Sin embargo, la magnitud del riesgo, es diferente según la región, puesto que se encontraron mayores tasas de accidente cerebrovascular en individuos con VIH de Estados Unidos en comparación con los pacientes infectados de Europa. Esta diferencia geográfica en el riesgo también se observó entre los controles de los pacientes con VIH de Estados Unidos en comparación con los de Europa(33,34). Por lo que el análisis de estos datos orienta a pensar que los individuos en los Estados Unidos independientemente de su condición de infección tienen un estado vascular más pobre que los de Europa.

Esta diferencia en el riesgo asignado al VIH puede ser explicado por varias razones. En primer lugar, se observa que las tasas de incidencia encontradas en la revisión son la media de varios años. Conforme la calidad y estrategia de atención a las personas con VIH se han implementado, las tasas de riesgo cerebrovascular han caído y el riesgo relativo en comparación con los pacientes sin VIH se ha reducido(19,35). Esto es reforzado ya que los estudios muestran que el accidentes cerebrovasculares tienen un mayor riesgo de presentarse en el grupo de pacientes con VIH que inicia el TARc con recuentos de T CD4+ < 200 células/mm³ en contraste con aquellos que inician la terapia de manera más precoz(13,19). Por lo que las tasas de accidente cerebrovasculares pueden ser menores conforme se da más importancia en el inicio precoz de TARc durante el curso de la infección(1). En segundo lugar, otra razón que explicaría la diferencia del riesgo es que los factores de riesgo

tradicionales para accidente cerebrovascular fue más prevalente en los pacientes infectados con VIH en comparación con su control no infectado(15,19,21,31,36). Sin embargo, estos factores de riesgo desempeñan solo un papel parcial, ya que la escala de Framingham predice mejor la enfermedad coronaria que el riesgo de accidente cerebrovascular entre las personas con VIH(32). Esto se ve apoyado por los estudios que muestran los mecanismos de accidente cerebrovascular con más detalle, los cuales informan otras etiologías que no se encuentran típicamente en la enfermedad coronaria, como la inflamación endotelial, la hipercoagulabilidad, la vasculitis y la vasculopatía por VIH(37,38). Lo cual abre un camino para futuras investigaciones sobre los mecanismos por el cual el VIH confiere mayor riesgo de accidente cerebrovascular que puedan permitir implementar las medidas preventivas de manera adecuada.

Significado en la práctica clínica

Los resultados de los estudios fueron consistentes incluso en los que utilizaron modelos ajustados de buena calidad y en aquellos que utilizaron de referencia poblaciones no infectadas con características semejantes (6,21,39) . A pesar de la variabilidad no medida en el manejo de los factores de riesgo cerebrovascular y probablemente otros elementos de confusión, esta deficiencia en la metodología no representa un cambio significativo en la salud pública, de que el grupo de pacientes con VIH tienen un mayor riesgo de presentar un evento cerebrovascular que sus controles no infectados.

Conforme los pacientes con VIH envejecen, la prevalencia de enfermedades crónicas aumenta en particular las de origen vascular, por lo que han tomado mayor importancia desde el punto de vista clínico. En esta investigación se ha demostrado que los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en relación con sus pacientes de

control y que este riesgo puede persistir luego de controlar los factores de riesgo tradicionales. Además, se demostró que este riesgo es mayor si TARc se inicia de manera tardía y que el riesgo es mayor en mujeres y pacientes jóvenes. Por lo que esto debería motivar a los sistemas de salud a considerar al VIH como factor de riesgo de accidente cerebrovascular y mejorar la estrategia de diagnóstico precoz para disminuir su impacto en mujeres y pacientes jóvenes, grupos que normalmente no se identifican como de alto riesgo.

Limitaciones y fortalezas

Los resultados de este trabajo de investigación se deben interpretar teniendo en cuenta las siguientes limitaciones. El grupo poblacional estudiado es heterogéneo y la mayoría de los resultados se obtuvieron de bases de datos administrativos. Además, hubo limitación en la inclusión de estudios que representen población latinoamericana y asiática, por lo que la extrapolación de este metanálisis podría no tener la misma importancia en estas regiones. Por otro lado, los estudios incluidos sobrerrepresentan en su totalidad a pacientes con VIH en TARc por lo que los resultados no pueden aplicarse a toda la población con VIH. Sin embargo, dado que estos tienen una mayor supresión viral, una mejor competencia inmune y un mejor acceso de atención médica, el riesgo de accidente cerebrovascular puede ser mayor en las poblaciones subrepresentadas en este estudio. Este sesgo toma mayor importancia cuando se compara con datos estadísticos, por ejemplo, en Estados Unidos, más de 1,2 millones de personas tienen VIH y son diagnosticados aproximadamente 50,000 nuevos casos de infección por VIH cada año. De toda esta población el 14% desconoce su diagnóstico, el 60 % no recibe atención y solo un pequeño porcentaje recibe TARc y logra la supresión viral, siendo la población joven los que tiene una tasa más baja de supresión viral(40). En el Perú hay cerca de 70,000 personas con VIH, de este grupo una de cada cuatro

personas (16,250) no conoce que tienen la infección y solo el 68% está en tratamiento TARc (41). Además, la literatura internacional reporta que una de cada cuatro personas recién infectadas por el VIH tienen entre 13 y 24 años de edad(42), por lo que estudiar la enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades vasculares relacionada con el VIH es un importante reto de salud pública debido al aumento en los costos en los sistemas de salud, disminución de la productividad y muerte temprana atribuida al accidente cerebrovascular.

CONCLUSIONES

- La población infectada por el virus de inmunodeficiencia humana tiene un 75% más de riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en comparación con la población sin la infección, incluso independientemente de los factores de riesgo tradicionales por lo que debe considerarse como un factor de riesgo vascular.
- Las mujeres infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana tienen un 36% más de riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en comparación con los hombres infectados.
- El riesgo de accidente cerebrovascular aumenta en pacientes con recuento de T CD4+ menor de 200 células/mm³, por lo que un inicio temprano de la terapia antiretroviral podría disminuir este riesgo.
- El riesgo de accidente cerebrovascular tiene diferentes magnitudes según región geográfica, siendo mayor el riesgo y la mortalidad por accidente cerebrovascular en los estudios llevado a cabo en Estados Unidos en comparación con los estudios llevados a cabo en Europa.
- No hay diferencia significativamente estadística de riesgo de accidente cerebrovascular cuando se comparó por grupo de edad.

RECOMENDACIONES

- Debido a que durante la revisión sistemática no se encontró estudios en población latinoamericana y Perú se recomienda extrapolar estos resultados a nuestra población.
- Se recomienda implementar la estrategia de diagnóstico precoz y tratamiento oportuno en pacientes con VIH, ya que esto disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular
- Se recomienda mejorar la estrategia de educación en pacientes con VIH que les permitan identificar los signos alarma precoces de accidente cerebrovascular.
- Se recomienda implementar una escala que permita predecir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes infectados por VIH.
- Se recomienda realizar estudios enfocados en investigar los mecanismos por el cual el virus de inmunodeficiencia humana aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, que permitan implementar medidas preventivo en los sistemas de salud.
- Se recomienda realizar estudios de cohorte en los programas de atención a los pacientes con VIH en Perú, que permitan realizar un seguimiento a largo plazo y valorar el riesgo de accidente cerebrovascular en población peruana.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 11 de agosto de 2011;365(6):493-505.
2. Ismael S, Moshahid Khan M, Kumar P, Kodidela S, Mirzahosseini G, Kumar S, et al. HIV Associated Risk Factors for Ischemic Stroke and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 26 de julio de 2020;21(15):5306.
3. Kranick SM, Nath A. Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Contin Minneap Minn. diciembre de 2012;18(6 Infectious Disease):1319-37*.
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de mayo de 2010;50(10):1387-96.
5. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS ONE*. 11 de mayo de 2017;12(5):e0176686.
6. Chow FC, He W, Bacchetti P, Regan S, Feske SK, Meigs JB, et al. Elevated rates of intracerebral hemorrhage in individuals from a US clinical care HIV cohort. *Neurology*. 4 de noviembre de 2014;83(19):1705-11.
7. Anders K, Steinsapir KD, Iverson DJ, Glasgow BJ, Layfield LJ, Brown WJ, et al. Neuropathologic findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Neuropathol*. febrero de 1986;5(1):1-20.
8. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins DL, Yong W, Carlson M. HIV stroke risk: evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis*. marzo de 2013;4(2):61-70.
9. Qureshi AI, Janssen RS, Karon JM, Weissman JP, Akbar MS, Safdar K, et al. Human immunodeficiency virus infection and stroke in young patients. *Arch Neurol*. septiembre de 1997;54(9):1150-3.
10. Lin HL, Muo CH, Lin CY, Chen HJ, Chen PC. Incidence of stroke in patients with HIV infection: A population-based study in Taiwan. *PLOS ONE*. 22 de mayo de 2019;14(5):e0217147.

11. Benjamin LA, Bryer A, Emsley HCA, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurol.* octubre de 2012;11(10):878-90.
12. HIV/AIDS [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
13. Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS Lond Engl.* 24 de agosto de 2011;25(13):1637-46.
14. Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology.* 1 de febrero de 2011;76(5):444-50.
15. Sico JJ, Chang CCH, So-Armah K, Justice AC, Hylek E, Skanderson M, et al. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. *Neurology.* 12 de mayo de 2015;84(19):1933-40.
16. Gonzalez E, Dhanda R, Bamshad M, Mummidi S, Geevarghese R, Catano G, et al. Global survey of genetic variation in CCR5, RANTES, and MIP-1alpha: impact on the epidemiology of the HIV-1 pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 de abril de 2001;98(9):5199-204.
17. de Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, Cauda R. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis.* abril de 2004;4(4):213-22.
18. Mapoure Njankouo Y, Mondomobe Atchom C, Halle MP, Mbatchou Ngahane BH, Luma NH. Prevalence of HIV infection among stroke patients in Douala. *Med Sante Trop.* 1 de mayo de 2019;29(2):184-9.
19. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS Lond Engl.* 24 de agosto de 2014;28(13):1911-9.
20. Benjamin L, Khoo S. HIV infection and stroke. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:187-200.
21. Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of Ischemic Stroke Incidence in HIV-Infected and Non-HIV-Infected Patients in a U.S. Health Care System. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de agosto de 2012;60(4):351-8.

22. Benjamin LA, Bryer A, Lucas S, Stanley A, Allain TJ, Joekes E, et al. Arterial ischemic stroke in HIV: Defining and classifying etiology for research studies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. agosto de 2016;3(4):e254.
23. Rubaihayo J, Tumwesigye NM, Konde-Lule J. Trends in prevalence of selected opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Infect Dis*. 17 de abril de 2015;15:187.
24. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008;13(2):177-87.
25. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS Lond Engl*. 19 de junio de 2016;30(10):1495-509.
26. Boccara F, Cohen A. Coronary artery disease and stroke in HIV-infected patients: prevention and pharmacological therapy. *Adv Cardiol*. 2003;40:163-84.
27. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 de octubre de 2019;10:ED000142.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 1 de junio de 2021;134:178-89.
29. CHOW FC, WILSON MR, WU K, ELLIS RJ, BOSCH RJ, LINAS BP. Stroke incidence is highest in women and non-Hispanic Blacks living with HIV in the ALLRT cohort. *AIDS Lond Engl*. 1 de junio de 2018;32(9):1125-35.
30. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke*. abril de 2009;40(4):1044-9.
31. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 3 de julio de 2019;8(14):e012241.
32. Mateen FJ, Post WS, Sacktor N, Abraham AG, Becker JT, Smith BR, et al. Long-term predictive value of the Framingham Risk Score for Stroke in HIV-positive vs HIV-negative men. *Neurology*. 10 de diciembre de 2013;81(24):2094-102.

33. Béjot Y, Daubail B, Jacquin A, Durier J, Osseby GV, Rouaud O, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mayo de 2014;85(5):509-13.
34. Howard VJ, Kleindorfer DO, Judd SE, McClure LA, Safford MM, Rhodes JD, et al. Disparities in stroke incidence contributing to disparities in stroke mortality. *Ann Neurol*. abril de 2011;69(4):619-27.
35. 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* 1999. 1 de marzo de 2008;47(3):338-41.
36. Durand M, Sheehy O, Baril JG, LeLorier J, Tremblay CL. Risk of spontaneous intracranial hemorrhage in HIV-infected individuals: a population-based cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. octubre de 2013;22(7):e34-41.
37. Ortiz G, Koch S, Romano JG, Forteza AM, Rabinstein AA. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology*. 17 de abril de 2007;68(16):1257-61.
38. Gutierrez J, Goldman J, Dwork AJ, Elkind MSV, Marshall RS, Morgello S. Brain arterial remodeling contribution to nonembolic brain infarcts in patients with HIV. *Neurology*. 29 de septiembre de 2015;85(13):1139-45.
39. Chow FC, Regan S, Zanni MV, Looby SE, Bushnell CD, Meigs JB, et al. Elevated ischemic stroke risk among women living with HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2 de enero de 2018;32(1):59-67.
40. Bradley H, Hall HI, Wolitski RJ, Van Handel MM, Stone AE, LaFlam M, et al. Vital Signs: HIV diagnosis, care, and treatment among persons living with HIV--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 28 de noviembre de 2014;63(47):1113-7.
41. Sala situacional VIH/SIDA, CDC Perú | Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. | CDC - Perú [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/vih/>
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: HIV infection, testing, and risk behaviors among youths - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 30 de noviembre de 2012;61(47):971-6.

ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

("HIV positive"[Mesh] OR "HIV positive"[TIAB] OR "HIV Seropositivities"[TIAB] OR "AIDS Seropositivity"[TIAB] OR "AIDS Seropositivities"[TIAB] OR "HTLV-III Seropositivity"[TIAB] OR "HTLV III Seropositivity"[TIAB] OR "HTLV-III Seropositivities"[TIAB] OR "HIV Antibody Positivity"[TIAB] OR "HIV Antibody Positivities"[TIAB] OR "HIV Seroconversion"[TIAB] OR "HIV Seroconversions"[TIAB] OR "HTLV-III Seroconversion"[TIAB] OR "HTLV III Seroconversion"[TIAB] OR "HTLV-III Seroconversions"[TIAB] OR "AIDS Seroconversion"[TIAB] OR "AIDS Seroconversions"[TIAB] OR "Anti-HIV Positivity"[TIAB] OR "Anti HIV Positivity"[TIAB] OR "Anti-HIV Positivities"[TIAB]) AND ("stroke"[Mesh] OR "stroke"[TIAB] OR "Strokes"[TIAB] OR "Cerebrovascular Accident"[TIAB] OR "Cerebrovascular Accidents"[TIAB] OR "CVA (Cerebrovascular Accident)"[TIAB] OR "CVAs (Cerebrovascular Accident)"[TIAB] OR "Cerebrovascular Apoplexy"[TIAB] OR "Brain Vascular Accident"[TIAB] OR "Brain Vascular Accidents"[TIAB] OR "Cerebrovascular Stroke"[TIAB] OR "Cerebrovascular Strokes"[TIAB] OR "Apoplexy"[TIAB] OR "Cerebral Stroke"[TIAB] OR "Cerebral Strokes"[TIAB] OR "Acute Stroke"[TIAB] OR "Acute Strokes"[TIAB] OR "Acute Cerebrovascular Accident"[TIAB] OR "Acute Cerebrovascular Accidents"[TIAB]).

ANEXO 2. DECLARACIÓN PRISMA

Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	#01
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	#05
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	#08
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	#12
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	#22
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	#23
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	#24
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo	#24

		los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	#25
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	#25
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	#26
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	#26
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	#26
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I^2) para cada metaanálisis.	#27
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	#27
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	#27
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	#28
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño,	#28

		PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	#30
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forestplot).	#32
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	#33
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	#36
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	#39
DISCUSION			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	#42
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	#43
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	#44
FINANCIACION			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	