

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA



ESCUELA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA
SALUD

TESIS DOCTORAL

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA.

PhD THESIS

PROGRESSION OF SUBCLINICAL CARDIOVASCULAR DISEASE IN
PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION.

Presentada por: **Marina Fayos Pérez.**
Dirigida por: **Prof. María Carmen Fariñas Álvarez.**

Santander, Abril 2024



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Psiquiatría

DÑA. MARÍA DEL CARMEN FARIÑAS ÁLVAREZ, CATEDRÁTICA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y JEFE DE SERVICIO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA DE SANTANDER

CERTIFICO que la presente tesis doctoral titulada “Progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana” ha sido realizado bajo mi dirección por Marina Fayos Pérez y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Santander, a 15 de Septiembre de dos mil veintitrés

Prof. Dra. María del Carmen Fariñas Álvarez

En Santander a 12 de Abril de 2024.

AGRADECIMIENTOS

“Vivir en un estado de descubrimiento es, en todo momento, preferible a vivir aferrados a ideas que damos por sentadas.”

Rick Rubin

Mis agradecimientos comienzan, como no podría ser de otra forma, por mi directora de Tesis. A la Dra. Carmen Fariñas, por ser una fuente de inspiración y uno de mis grandes referentes tanto en lo profesional como en lo personal. Debo agradecer la confianza que ha depositado en mí para llevar a cabo este proyecto a pesar de la distancia, y por no haber tenido ninguna duda de que, antes o después, lo terminaría. Gracias por estar siempre disponible al otro lado del teléfono o del correo electrónico. Gracias también por haber despertado en mí la pasión y el entusiasmo por las Enfermedades Infecciosas en mis primeros años de residencia, así como el respeto por el trabajo bien hecho, la disciplina y el rigor científico.

Al resto de compañeros del Servicio de Enfermedades Infecciosas de Valdecilla, en especial al Dr. Francisco Arnaiz, por haberme permitido continuar con su proyecto, y por haber estado siempre disponible para arrojar luz sobre cuestiones, al principio, no tan nítidas. A Claudia González Rico, por su amabilidad, disponibilidad y eficacia para hacer fácil lo difícil (siempre sorprendente). Al Dr. Carlos Armiñanzas, por guiarme en las primeras pinceladas de este arte que son las infecciosas, y por haber dado el pistoletazo de salida de este largo camino. Al equipo de enfermería de las consultas de Enfermedades Infecciosas, por haberme facilitado tanto la coordinación de las citas, extracciones, comunicación con los pacientes, etc. Y, por supuesto, mi agradecimiento hacia los pacientes y sus familiares, por su fe en la ciencia, la disposición de su tiempo, y buen ánimo.

Al resto del equipo de profesionales de los que tanto he aprendido y sin los que, esta tesis no hubiera sido posible: al Dr. José Antonio Parra por su disponibilidad e implicación, así como por sus enseñanzas durante la residencia sobre el lóbulo

de la ácidos o el tumor fantasma. Al Dr. Vicente González-Quintanilla, por su dedicación y tiempo empleados en este proyecto, a pesar de las dificultades del día a día. Al Dr. Javier Gonzalo Ocejo, por su entusiasmo y amabilidad a la hora de explicar las técnicas de laboratorio. A la Dra. Concepción Fariñas, por su claridad resolviendo (increíblemente rápido) cuestiones metodológicas fundamentales para armar este proyecto.

Al Servicio de Medicina Interna de Valdecilla, por haberme sostenido y dado las bases para formarme como médico Internista. En especial, gracias al Dr. Riancho y la Dra. Valero, por haber tenido la suerte de aprender de su experiencia y de haber sido un gran apoyo durante los años de pandemia, a la Dra. Gutiérrez del Río, porque siempre será la primera adjunta con la que roté y de la que tanto aprendí, a la Dra. Herreras y la Dra. Valiente, por haber compartido tantos momentos y alguna que otra lágrima; y al Dr. Martínez de las Cuevas, por tutorizarme y apoyarme “a pesar” de mi inclinación tan temprana por las Enfermedades Infecciosas... Tampoco quiero olvidarme de agradecer a mis residentes mayores, que abrieron el camino, y a mis residentes pequeños, a los que cedí el legado con orgullo.

A Santander, por haberme hecho apreciar y echar de menos la lluvia, y por haber sido mi casa y refugio durante 5 años. A la bahía, las gaviotas, el centro Botín, el Naranjo de Bulnes, los amaneceres con viento sur y a mi familia elegida santanderina; especialmente a Joan, Inés, Marta y Estefanía.

A la Unidad de Enfermedades Infecciosas del 12 de Octubre, por haberme acogido y formado como infectóloga y científica durante estos años. Gracias a José María, Francisco, Manolo, Rafa, Mario, Isabel y Tamara; por vuestra inspiración, vuestros consejos y por haberme animado a dedicar esos valiosos meses a escribir la tesis. Sin ese tiempo, hubiera sido mucho más difícil terminarla.

A mis padres, por haber prendido la llama de la ciencia desde la primera célula. Por su ejemplo y por haberme enseñado valores tan importantes como la honestidad y la perseverancia, tan importantes tanto en la ciencia como en la

vida. Por ser el mejor “Support Team”. A mi hermana, por su empatía de doctoranda, los libros de autoayuda y sus fantásticas tartas en los momentos más oportunos. A mi tía, por su ayuda y apoyo esos primeros años, y por las sesiones de fortalecimiento de cuerpo y espíritu en los últimos tiempos, fundamentales para rendir en el trabajo. A mis amigas, por sus consejos, por ser vía de escape y casa. A Chet Baker y a Billie Holiday, por haberme acompañado tantas horas e inspirarme con la “hoja en blanco”.

Índice

1. Introducción	11
1.1. Justificación	13
1.2. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	14
1.2.1. Ciclo de reproducción del VIH	16
1.2.2. Vías de transmisión	17
1.2.3. Diagnóstico	18
1.2.4. Historia natural de la infección por el VIH	18
1.2.5. Tratamiento de la infección por VIH	20
a. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos	21
b. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	22
c. Inhibidores de la proteasa	22
d. Inhibidores de la integrasa	22
1.3. Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH	23
1.3.1. Estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con VIH	23
1.3.2. Tratamiento y riesgo cardiovascular	26
1.4. Otras comorbilidades asociadas a pacientes con infección por VIH	27
1.4.1. Comorbilidades hepáticas	27
1.4.2. Comorbilidades respiratorias	28
1.4.3. Comorbilidades renales	28
1.4.4. Comorbilidades óseas	28
1.4.5. Comorbilidades del sistema nervioso central	29
1.5. Detección de la arterioesclerosis subclínica y disfunción endotelial	29
1.5.1. Marcadores moleculares	29
a. Proteína C reactiva ultrasensible	29
b. Velocidad de sedimentación globular	30
c. Gamma-glutamyl transferasa	30
d. Adipocinas	31
e. Células progenitoras endoteliales	33
1.5.2. Calcio score coronario	34
1.5.3. Marcadores ultrasonográficos	36
1.6. Estrategias para el control del riesgo cardiovascular en los pacientes infectados por VIH	37
1.6.1. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	37
1.6.2. Alteraciones del metabolismo lipídico	38
1.6.3. Hipertensión arterial	39
1.6.4. Estilo de vida saludable	40
a. Alimentación saludable	40
b. Tabaquismo	41
c. Actividad física	42
2. Hipótesis	43
3. Objetivos	46
4. Material y métodos	49
4.1. Diseño del estudio.	51
4.2. Periodo del estudio.	51
4.3. Ámbito del estudio.	51
4.4. Selección de pacientes del estudio.	51
4.4.1. Criterios de selección de pacientes.	51

a. Criterios de Inclusión	51
b. Criterios de exclusión	52
4.5. Determinación del tamaño muestral	52
..4.6. Seguimiento	52
..4.7. Recogida de Información	53
..4.8. Descripción de variables	54
4.8.1. Variables sociodemográficas	54
4.8.2. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales	54
4.8.3. Antecedentes médico-quirúrgicos de interés	55
4.8.4. Variables clínicas	55
4.8.5. Determinación del grosor íntima media	55
4.8.6. Cuantificación del calcio coronario mediante tomografía axial computarizada	56
4.8.7. Determinaciones Bioquímicas:	57
a. Adipocinas	57
b. Células progenitoras endoteliales	59
4.9. Análisis de resultados	61
4.10. Consideraciones éticas	61
5. Resultados	62
5.1. Demografía y comorbilidades.	64
5.2. Características clínicas y analíticas asociadas a la infección por el VIH.	65
5.3. Tratamiento antirretroviral.	67
5.4. Resultados de riesgo systematic coronary risk estimation y calcificación de la arteria coronaria.	68
5.4.1. Resultados de calcificación de la arteria coronaria estratificado en mayor y menor a 100 Unidades Agatston y el tratamiento antirretroviral	69
5.4.2. Correlación del calcificación de la arteria coronaria con factores de riesgo cardiovascular, factores asociados al VIH y marcadores de inflamación.	70
5.4.3. Calcificación de la arteria coronaria y evolución clínica.	74
5.5. Resultado de la presencia de placas carotídeas y del grosor íntima media.	74
5.5.1. Grosor íntima media y calcio score coronario.	74
5.5.2. Resultados de grosor íntima media estratificado en mayor y menor a 0,9 mm y el tratamiento antirretroviral.	75
5.5.3. Correlación del grosor íntima media con factores de riesgo cardiovascular, factores asociados al VIH y marcadores de inflamación.	76
5.6. Resultado del análisis de adipocinas.	78
5.7. Resultado del análisis de las células progenitoras endoteliales.	79
5.8. Resultados del cuestionario de hábitos higiénico-dietéticos.	81
6. Discusión	83
6.1. Comorbilidades y características asociadas a la infección por el VIH.	86
6.2. Factores de riesgo cardiovascular y características asociadas a la infección por el VIH.	87
6.3. Tratamiento antirretroviral.	88
6.4. Cuantificación del calcio coronario mediante calcio score.	90
6.5. Ecografía carotídea y medición del grosor íntima media.	92
6.6. Calcificación de la arteria coronaria y grosor íntima media para predicción de eventos cardiovasculares.	94
6.7. Análisis de las adipocinas.	95

6.8. Análisis de las células progenitoras endoteliales	98
6.9. Hábitos higiénico-dietéticos.	100
6.10. Limitaciones del estudio.	101
7. Conclusiones	103
8. Bibliografía	106
9. Anexos	128
Anexo I. Aprobación por el Comité de Ética en Investigación Clínica de Cantabria.	130
Anexo II. Consentimiento informado	131
Anexo III. Hoja de información al paciente	132
Anexo IV. Cuestionario de riesgo cardiovascular	134
Anexo V. Certificados de cursos de formación transversal del doctorado	136
Anexo VI. Comunicaciones aceptadas en congresos científicos nacionales e internacionales	138
Anexo VII. Artículo científico aceptado	142

ABREVIATURAS

/c: Potenciado con cobicistat
/r: Potenciado con ritonavir
3TC: Lamivudina
ABC: Abacavir
ACC: American College of Cardiology
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AHA: American Heart Association
AIT: Accidente isquémico transitorio
ARN: Ácido ribonucleico
ARNm: Ácido ribonucleico mensajero
ARAI: Antagonista del receptor de la angiotensina II
ART-CC: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
ARV: Antiretrovirales
ASCV: Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ATV: Atazanavir
BIC: Bictegravir
CAC: Calcificación de la arteria coronaria
CD4: Linfocitos T CD4+
CD8: Linfocitos T CD8+
CMV: citomegalovirus
CPEs: Células progenitoras endoteliales
CV: Carga viral
EAP: Enfermedad arterial periférica.
ECV: Enfermedad cardiovascular
ENV: glicoproteína de la envoltura
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
FRAM: Fat Redistribution an Metabolic Change
HDLc: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
LDLc: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
COBI: Cobicistat
Coc E/O: Cociente eventos esperados/eventos observados
ColT: Colesterol Total
d4T: Estavudina
ddI: Didanosina
ddC: Zalcitabina
DAD: Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drug
DE: Desviación estándar
DM: Diabetes mellitus
DRV: Darunavir
DTG: Dolutegravir
ECV: Enfermedad cardiovascular
EFV: Efavirenz
ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ETR: Etravirina
EVG: Elvitegravir
FPV: Fosemprimivir

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
 FTC: Emtricitabina
 GeSIDA: Grupo de estudio del SIDA
 GGT: Gamma glutamil transferasa.
 GIM: Grosor íntima media
 GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética
 GP 120: glicoproteína 120
 GP 41: glicoproteína 41
 GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica
 HTA: Hipertensión arterial
 IECA: Inhibidor de la enzima angiotensina convertasa
 IMC: índice de masa corporal
 IC: Intervalo de confianza
 INI: Inhibidores de la integrasa
 IP: Inhibidores de la proteasa
 ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos
 ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos
 KDR: Kinase insert domain receptor
 NEF: Nelfinavir
 NVP: Nevirapina
 LPV: Lopinavir
 MESA: score del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis
 MDCT: Tomografía computarizada multidetector
 NVP: Nevirapina
 PAS: Presión arterial sistólica
 PCR: Proteína C reactiva
 PCRU: Proteína C reactiva ultrasensible
 PVVIH: Personas que viven con VIH
 RAL: Raltegravir
 RCV: Riesgo cardiovascular
 RPV: Rilpivirina
 RTV: Ritonavir
 SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation
 SCORE2: Systematic Coronary Risk Estimation-2
 SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 SIV: virus de los simios
 SQV: Saquinavir
 SNC: Sistema nervioso central
 TAC: Tomografía anatómica computerizada
 TAF: Tenofovir alafenamida
 TAR: Terapia antirretroviral
 TDF: Tenofovir disoproxil fumarato
 TFV: Tenofovir
 TNF: Factor de necrosis tumoral
 TPV: Tipranavir
 UH: Unidades Hounsfield
 VSG: Velocidad de sedimentación globular
 VEGF: Factor de crecimiento endotelial
 VHB: Virus hepatitis B
 VHC: Virus hepatitis C

ZDV: Zidovudina

1. INTRODUCCIÓN

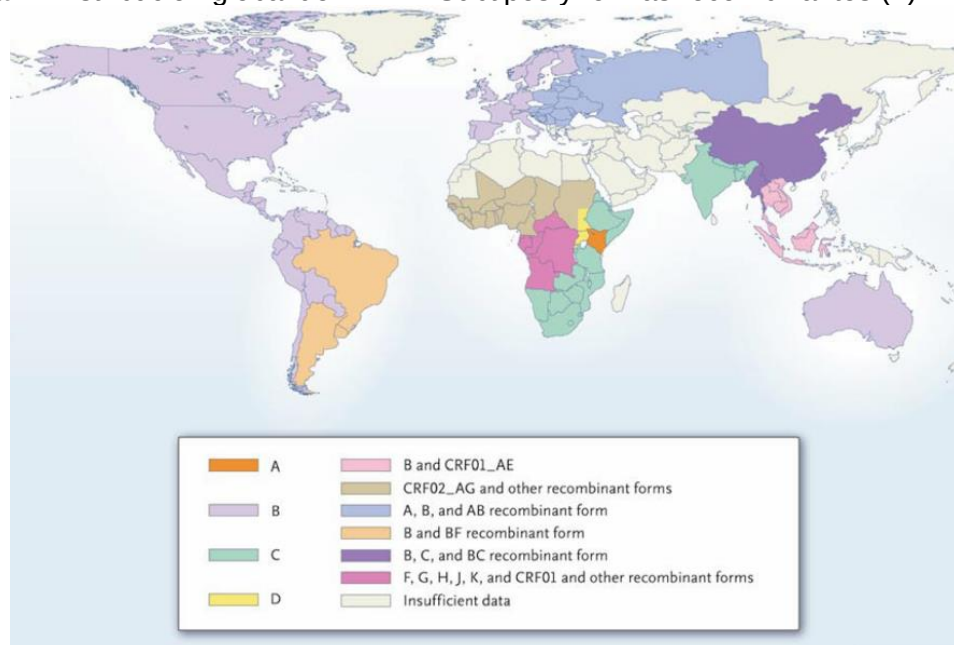
1.1. Justificación.

- La estimación de riesgo cardiovascular (RCV) es fundamental en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que estos pacientes tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar enfermedades cardiovasculares.
- El aumento de RCV puede estar relacionado con varios factores, como con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el tratamiento antirretroviral y los cambios inflamatorios e inmunológicos relacionados con el propio VIH, independientemente del control inmuno-virológico.
- Las escalas de estimación de RCV convencionales como la escala de Framingham o la de Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE2), pueden infraestimar el RCV en los pacientes infectados por VIH, ya que no tienen en cuenta factores asociados al VIH como el tratamiento, estadio inmuno-virológico, o el hecho de que estos pacientes presentan un envejecimiento acelerado.
- La práctica clínica tiende a la prevención y el diagnóstico precoz de enfermedad cardiovascular (ECV) subclínica.
- Existen pruebas no invasivas que re-estratifican el riesgo cardiovascular de pacientes asintomáticos.
- Son numerosos los marcadores bioquímicos y pruebas diagnósticas radiológicas que se han utilizado para identificar la existencia de disfunción endotelial y arterioesclerosis subclínica.
- Algunos de estos marcadores y pruebas diagnósticas pueden usarse de forma rutinaria en pacientes con infección por VIH.
- Las pruebas de detección de ECV subclínica ayudan al manejo terapéutico y se han propuesto como cribado.

1.2. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El VIH pertenece a la familia de los lentivirus y se clasifica en VIH-1 y VIH-2 (1). El VIH-1 fue descubierto en 1983 y causa la mayor parte de casos de infección en el mundo. Se han clasificado en tres grandes grupos según su homología genética: el grupo M (Main o principal) que causa el 97% de los casos; el grupo O (Outlier) y el grupo N (No M, no O). A su vez, el grupo M se ha dividido en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en cepas recombinantes entre ellos. El subtipo B predomina en Europa y Estados Unidos (EE.UU.) y los subtipos no-B en África subsahariana (1) (Figura 1).

Figura 1. Distribución global del VIH-1. Subtipos y formas recombinantes (2).



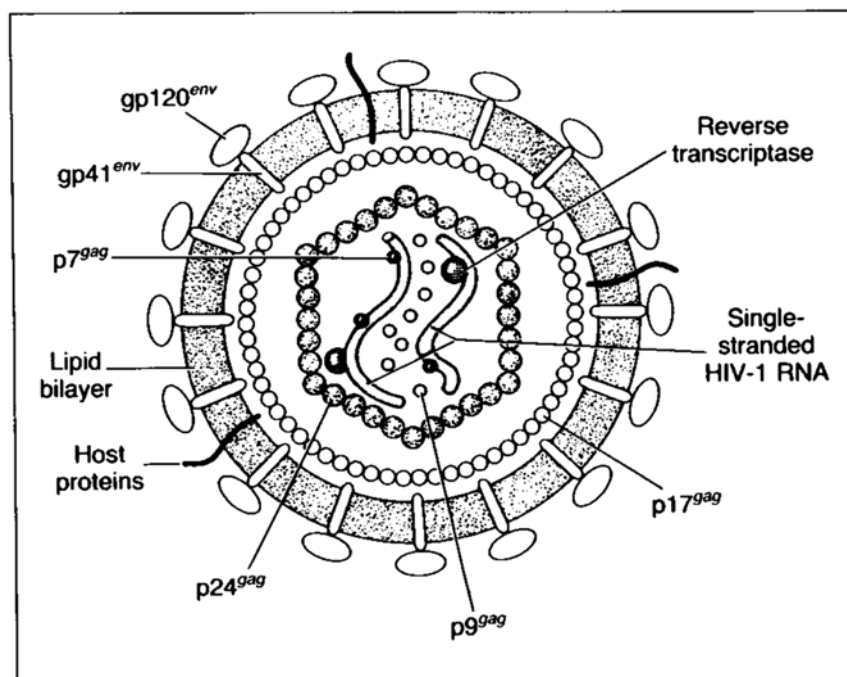
El VIH-2 fue descubierto en 1986 y es más cercano filogenéticamente al virus de los simios (SIV). Es menos patógeno y transmisible que VIH-1. Hay varios subtipos (A-H): A > B son los más frecuentes (1).

El VIH se encuentra envuelto por una bicapa lipídica que se obtiene de la membrana de la célula humana infectada, y donde se encuentran algunas proteínas que intervienen en el ciclo biológico del VIH, como la glicoproteína de la envoltura (Env) (1). Esta proteína se encuentra anclada en la membrana y está constituida por un hetero-trímero formado por la glicoproteína 120 (gp 120) en la

zona más externa, y una estructura transmembrana llamada glucoproteína 41 (gp41) (1). Env es de gran importancia para la interacción con receptores celulares (tropismo) y que aporta las siguientes características: gran variabilidad de la envoltura con 5 regiones hipervariables en la zona más externa de gp120 (21); alto nivel de glicosilación de Env que impide la unión de anticuerpos; y baja susceptibilidad a la neutralización mediada por anticuerpos, ya que el sitio de unión de los co-receptores (CCR5 o CXCR4) depende del cambio de conformación de gp120 inducido por la interacción con las células CD4 (3).

Existen otras proteínas estructurales como la proteína de matriz p17, anclada en el interior de la membrana y la proteína de la cápside p24, que forma una estructura nuclear formada por un complejo de dos copias del ARN genómico del VIH-1, y proteínas codificadas por el gen gag (nucleoproteína p7 y la transcriptasa inversa p66). El gen pol codifica la proteasa, la transcriptasa inversa y la integrasa, esenciales en el ciclo infeccioso del virus y dianas para el tratamiento antirretroviral (TAR). Además el VIH-1, contiene otros seis genes accesorios: tat, rev, nef, vif, vpr y vpr, que dan lugar a sus correspondientes proteínas y con un papel muy importante en el ciclo biológico del virus (1). (Figura 2).

Figura 2. Estructura del VIH-1 (4).

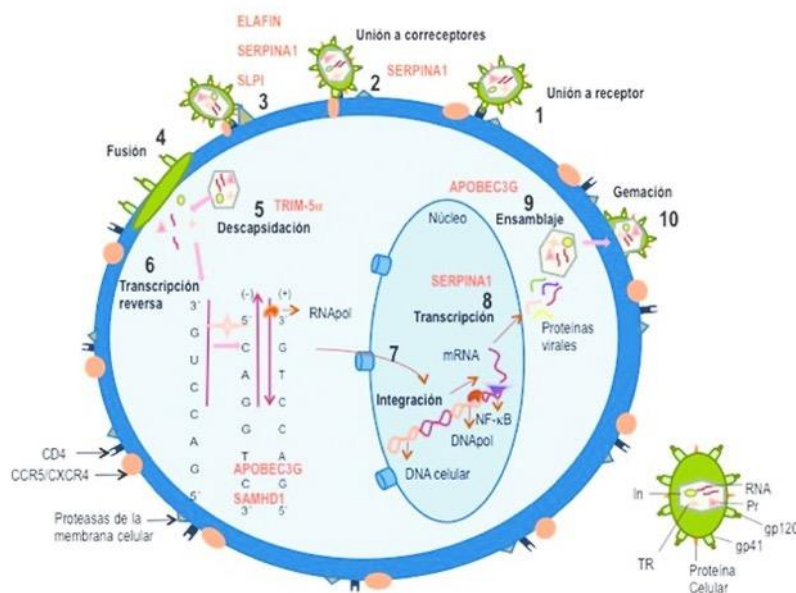


Nota: Se identifica cada proteína que conforma la envoltura (gp120 y gp41) y nucleocápside (p24, p17, p9 y p7). La doble cadena de RNA se muestra asociada a la transcriptasa inversa y RNA dependiente de ADN polimerasa.

1.2.1 Ciclo de reproducción del VIH.

El linfocito T CD4+ es la principal diana del virus y expresa en su superficie dos receptores necesarios para la entrada en la célula: la molécula CD4 y un receptor de quimiocinas, CCR5 o CXCR4. A través de un cambio conformacional de la molécula gp120 tras interaccionar con las células CD4, se produce una interacción con CCR5 o CXCR4. Este doble reconocimiento de receptores expone la zona amino-terminal de gp41, que permite la fusión de la membrana viral y de la célula (5). Los fármacos antirretrovirales inhibidores del correceptor CCR5 (maraviroc) y los inhibidores de la fusión (efuvirtida) actúan durante esta primera fase del ciclo. La proteína viral transcriptasa inversa se encarga de convertir la cadena simple de ARN vírico en una cadena doble de ADN proviral (4). Los fármacos antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa bloquean este proceso y existen dos tipos: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) (6). En el núcleo de la célula, el ADN proviral del VIH se integra en el ADN celular gracias a la enzima integrasa. Con ello, al producir nuevas proteínas, se reproducen nuevas copias del virus. El provirus puede permanecer latente o inactivo durante varios años (7). Cuando el linfocito T CD4 se activa, el provirus utiliza la proteína celular polimerasa para crear copias del material genético del VIH. Para poder abandonar el núcleo de la célula, el material genético se transcribe de ADN a ARN mensajero (ARNm), con capacidad de traducir cadenas largas de proteínas del VIH. La enzima proteasa divide estas cadenas en proteínas individuales que a su vez pueden transformarse en enzimas transcriptasa inversa del VIH o unirse a las copias del material genético del virus. Los fármacos IP bloquean la división de proteínas virales e impiden el ensamblaje de la nueva copia de VIH (8). El nuevo virus ensamblado sale de la célula llevándose parte de la membrana celular con glucoproteínas que serán necesarias para unir el CD4 a los correceptores (9). (Figura 3).

Figura 3. Ciclo del VIH-1 (10).



1.2.2 Vías de transmisión:

La transmisión del VIH se produce a través de la sangre y otros líquidos biológicos como el semen, secreciones vaginales y cervicales, y la leche materna. Aunque el virus se ha aislado también en saliva, lágrimas, secreciones bronquiales, médula ósea o nódulos linfáticos, no se ha demostrado su capacidad infectiva (11).

La sangre contiene una elevada concentración de carga viral, por lo que la transmisión parenteral constituye un vehículo de gran efectividad para la transmisión del virus (11). La transmisión mediante el uso compartido de material de inyección entre los usuarios de drogas por vía endovenosa supone una forma importante de transmisión, e inicialmente las transfusiones sanguíneas constituyeron una importante fuente de contagio, pero gracias a las técnicas de cribado de las donaciones se ha eliminado prácticamente esta vía de contagio (11). En el medio laboral, la exposición a material quirúrgico o a agujas contaminadas por el virus constituye un riesgo muy bajo de infección (0,3) (11).

La transmisión sexual por relaciones sexuales sin protección con una persona infectada es uno de los principales mecanismos de transmisión de la infección a nivel mundial, y existen varios factores que aumentan el riesgo de transmisión: el estado de primoinfección, la infección avanzada, la coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual con la presencia de úlceras, el número de parejas sexuales, y las prácticas sexuales que favorezcan la aparición de lesiones en la mucosa (11).

Por último, la transmisión vertical se produce por la transmisión de VIH de una madre con la infección a su hijo durante el embarazo, el parto o a través de la leche materna. Sin tratamiento, el riesgo de transmisión es aproximadamente del 20%, siendo el estadio de la infección de la madre el factor de riesgo más importante (11).

1.2.3 Diagnóstico.

Las pruebas de detección se basan en la prueba Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA). Esta prueba es capaz de detectar múltiples anticuerpos y proteínas del virus como el antígeno p24, que tiene una concentración elevada en sangre durante la fase de primoinfección y permite detectar la infección por VIH a las dos semanas de producirse (12). Si esta prueba resulta negativa, se interpreta como ausencia de infección o infección en periodo ventana menor de dos semanas. En el caso de un resultado positivo, es necesario realizar una prueba de confirmación llamada “western blot” (12). Se trata de una técnica de electroforesis que permite identificar proteínas específicas y detectar la unión antígeno-anticuerpo por actividad enzimática o fluorescencia (13).

1.2.4 Historia natural de la infección por el VIH.

Los primeros 7-10 días de la enfermedad se produce una primoinfección o infección aguda (que puede ser sintomática o asintomática), durante la cual la concentración de virus libre circulante es muy elevada (14). A las pocas semanas o meses se alcanza una fase meseta con unas 10.000-200.000 copias de ARN VIH-1/ml. La cifra de linfocitos T CD4+ circulantes suele experimentar un

descenso moderado durante la infección aguda y posteriormente de unas 50 células/año (14). La infección aguda se sigue de un largo periodo silente hasta la aparición de alguna de las infecciones o neoplasias oportunistas aceptadas como definitorias de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), coincidiendo con una cifra de células TCD4+ menor de 200 células/ul (14).

El diagnóstico de SIDA, declarada una enfermedad de declaración obligatoria, es el resultado principalmente de la infección directa por el VIH-1 de los linfocitos T CD4+ del tejido linfático (compartimento central), y por agotamiento de las reservas en los pacientes con estadios más avanzados (15). La fibrosis de los órganos linfoides secundarios impide la repoblación de esta clase de linfocitos y crea una alteración estructural de los mismos que dificulta su funcionamiento (15). (Tabla 1).

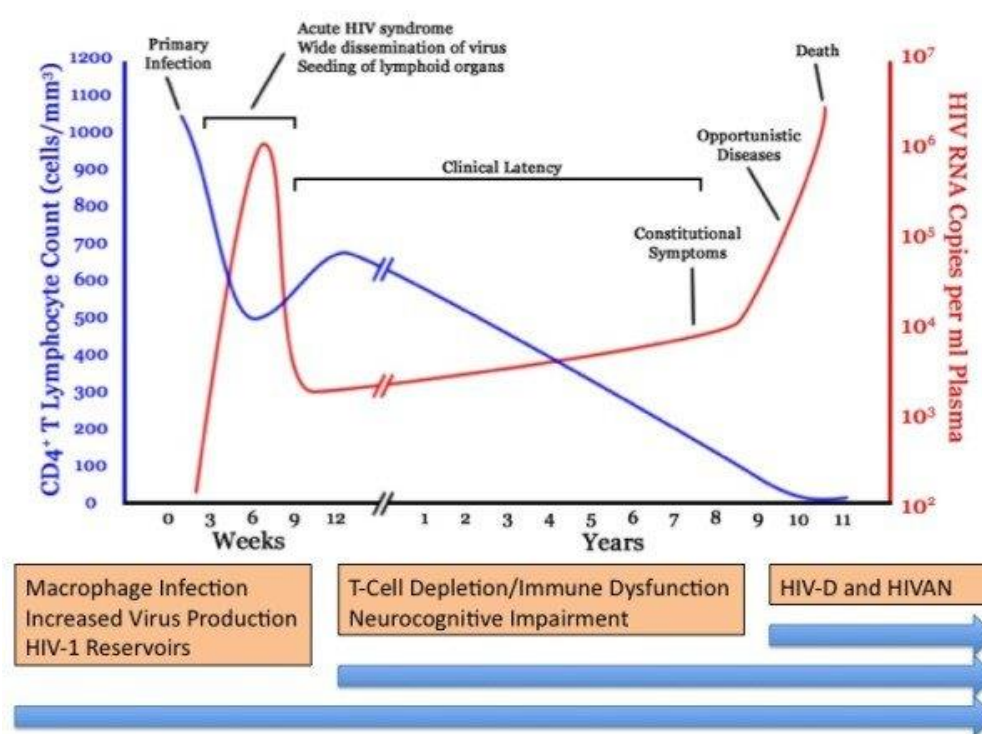
Tabla 1. Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA.

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasis esofágica
3. Carcinoma de cérvix invasivo
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
5. Criptococosis extrapulmonar
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes
7. Infección por citomegalovirus (CMV), de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a un mes.
8. Retinitis por CMV
9. Encefalopatía por VIH
10. Infección por Herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración que afecte a un paciente de más de un mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada
12. Isosporidiasis crónica (>1 mes)
13. Sarcoma de Kaposi
14. Linfoma de Burkitt o equivalente
15. Linfoma inmunoblástico
16. Linfoma cerebral primario
17. Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar.
18. Tuberculosis pulmonar
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *P. jirovecii*.
22. Neumonía recurrente
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad.
26. "Wasting Syndrome"

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Un 5-15% de los pacientes infectados se consideran progresores lentos, ya que consiguen mantener cifras elevadas de linfocitos CD4 durante mucho tiempo sin necesidad de tratamiento e independientemente de la carga viral (16). Por otro lado, se denomina controlador de élite a pacientes que mantienen cargas virales indetectables durante largos periodos de tiempo sin necesidad de tratamiento. El 90% de los controladores de élite también son progresores lentos (16). (Figura 4).

Figura 4. Historia natural de la infección por VIH (17).



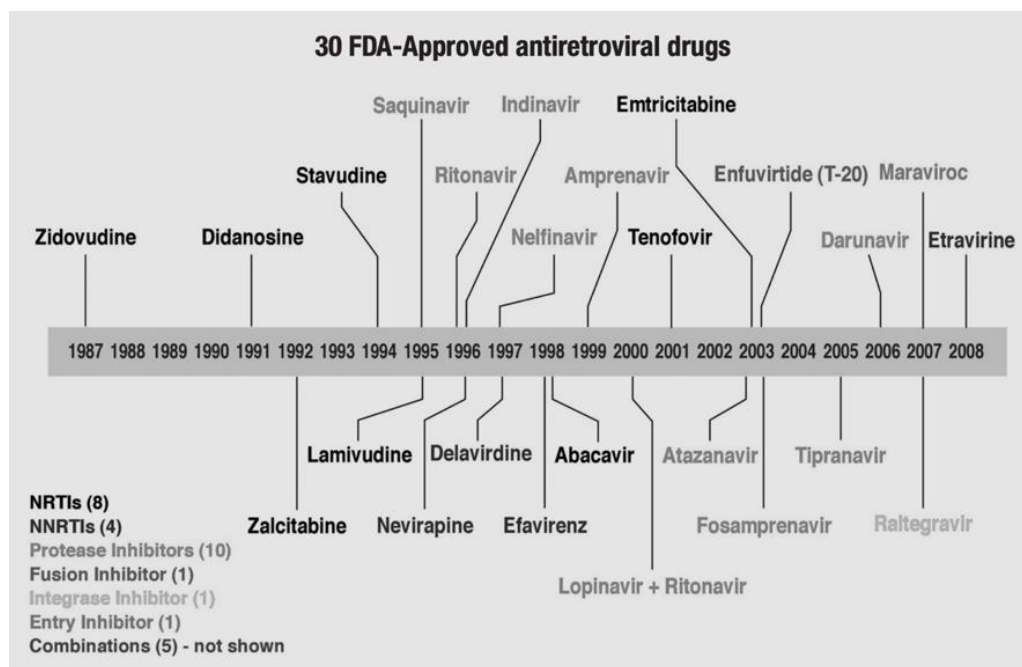
1.2.5 Tratamiento de la infección por VIH

El tratamiento con TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección con independencia del número de linfocitos CD4⁺. Los principales motivos para ello son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto

de la replicación del VIH sobre otras comorbilidades y la prevención de la transmisión del VIH (18).

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 consisten en una combinación de tres o dos fármacos (siempre que el paciente no precise tratamiento de hepatitis B- VHB) que incluyan uno o dos ITIAN asociados a un inhibidor de la integrasa (INI), a un ITINN, o a un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado. La única pauta doble de inicio recomendada en el momento actual consiste en la combinación de un ITIAN (3TC) y un II (dolutegravir) (19). (Figura 5).

Figura 5. Cronología de los fármacos antirretrovirales (20).



a. ITIAN.

En España se han comercializado los siguientes ITIAN: zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido (TFV). TFV está comercializado con 2 formulaciones diferentes: tenofovir difumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). Los ensayos clínicos muestran un mejor perfil de seguridad para el TAF con menos nefrotoxicidad y menos reducción de la densidad mineral ósea que TDF (21). El TDF se ha relacionado con descenso

del colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), y el TAF se ha asociado con mayor aumento de peso en comparación con TDF (22). Se consideran combinaciones de elección de ITIAN las que contienen FTC/TAF o ABC/3TC. La toxicidad relacionada con el uso de ZDV, ddI y d4T no permite recomendar su utilización actualmente en ninguna pauta de inicio (19).

b. ITINN

Existen cinco ITINN comercializados en España: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), etravirina (ETR), rilpivirina (RPV) y doravirina (DOR). El EFV está asociado con síntomas al inicio de tratamiento a nivel del sistema nervioso central que suelen ser leves y transitorios, aunque existe el riesgo de aparición de ideación autolítica y de discontinuación del TAR (23). La RPV se administra en coformulación con FTC/TDF o con FTC/TAF. Este fármaco se debe tomar con alimentos, interacciona con inhibidores de la bomba de protones, y hay que evitar su uso en pacientes con > 100.000 c/ml. La DOR es una coformulación con 3TC/TDF y FTC/TDF cuya eficacia ha demostrado no ser inferior al EFV y DRV/r (24, 25).

c. IP

Sólo se pueden usar IP como TAR de inicio (aunque actualmente no se aconsejan) cuando van potenciados con ritonavir (RTV) o cobicistat (COBI). En la actualidad los IP potenciados que se han utilizado en la práctica clínica son: atazanavir (ATV), darunavir (DRV), lopinavir (LPV), fosamprenavir (FPV), saquinavir (SQV) y tripanavir (TPV). Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450, lo cual puede producir interacciones farmacológicas. El COBI ha sido recomendado por la Agencia Europea del Medicamento para potenciar ATV o DRV, existiendo presentaciones coformuladas de DRV/c y ATV/c. Los IP presentan una elevada barrera genética que dificulta la selección de resistencias incluso con baja adherencia (19).

d. INI

Los INI actualmente comercializados son: raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG) y bictegravir (BIC). RAL fue el primer INI comercializado y el que actualmente cuenta con mayor experiencia. EVG requiere potenciación con

COBI, y se encuentra coformulado con + FTC/TAF o + FTC/TDF. El DTG ha sido relacionado con aumento de peso, eventos neuropsiquiátricos y discontinuación del tratamiento. La única doble terapia recomendada como tratamiento de inicio incluye DTG asociado a 3TC (19). El BIC se encuentra coformulado con FTC y TAF en un comprimido que se administra una vez al día (BIC/FTC/TAF) (19).

1.3 RCV en pacientes con infección por VIH.

Los pacientes infectados con el VIH tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar ECV (26). Esto puede estar relacionado con varios factores, como con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, el TAR y los cambios inflamatorios e inmunológicos relacionados con el propio VIH, independientemente del control inmuno-virológico (26).

1.3.1. Estimación del RCV en pacientes con VIH

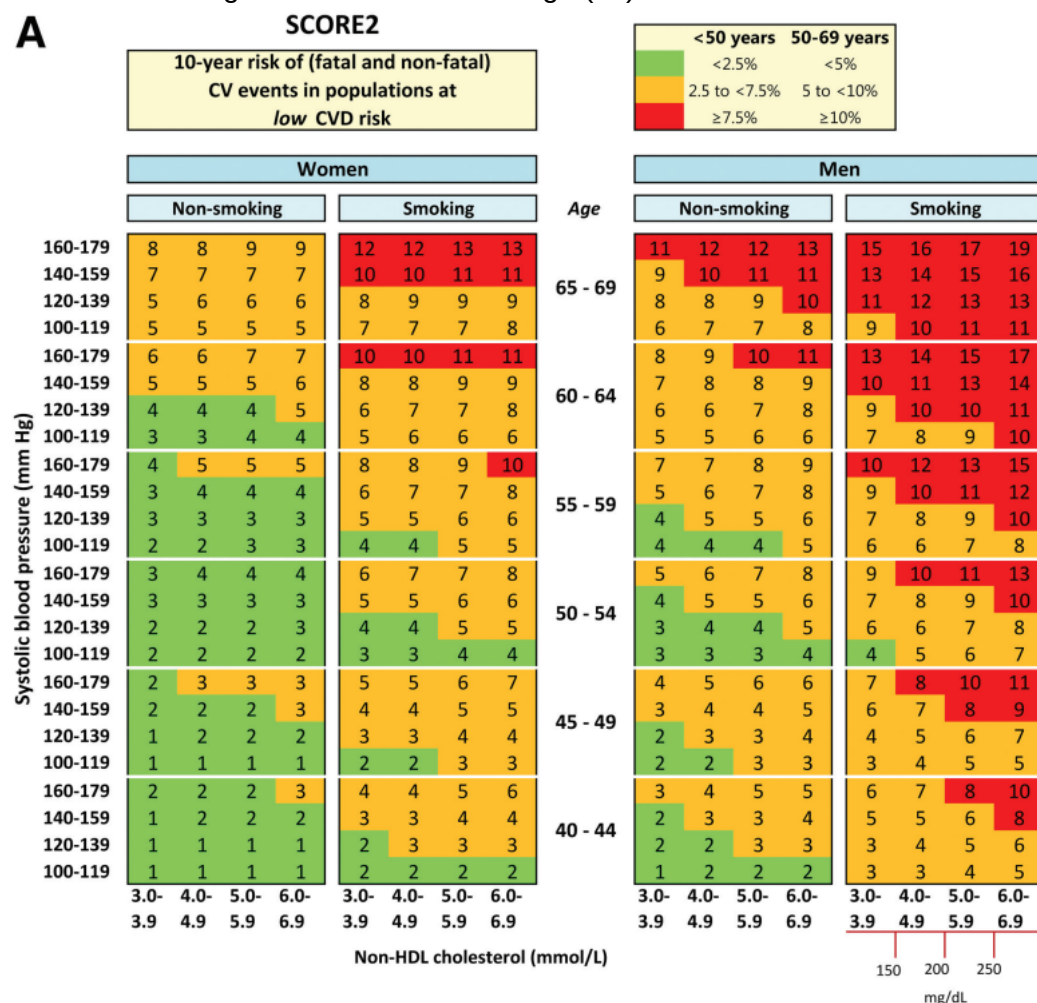
Es esencial estimar el RCV individual con la mayor precisión posible para garantizar que se tomen las medidas preventivas necesarias, y esto debe formar parte del manejo clínico de todos los pacientes con VIH (26). En los países desarrollados, la manifestación cardiovascular más frecuente en los pacientes con VIH es la cardiopatía isquémica; y, por tanto, el diagnóstico temprano de la ECV es fundamental para la prevención de eventos agudos, como el infarto agudo de miocardio o el accidente cerebrovascular (27).

Las manifestaciones cardiovasculares del VIH han cambiado en las últimas décadas tras la llegada de los TAR (28). La morbilidad y la mortalidad generales asociadas con el VIH han disminuido, aunque ha aumentado la incidencia de enfermedad coronaria, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca (28). La ECV relacionada con el VIH ocurre después de años de infección y su prevalencia está aumentando debido a la mejora de la esperanza de vida en los pacientes con VIH tratados con TAR.

Es necesario un enfoque global para prevenir la aterosclerosis y evaluar los factores de riesgo asociados con las ECV (29). El RCV se puede estimar mediante ecuaciones convencionales, como el score de Framingham (30). En las directrices preventivas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2016

(31) se utilizó el algoritmo SCORE para estimar el riesgo de muerte relacionada con la ECV a 10 años, teniendo en cuenta la edad, el sexo, los niveles de colesterol total, el tabaquismo y la presión arterial (31). En las guías de la ESC de 2021, se modifica la escala con la aparición del SCORE2, que estima el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular a 10 años, según la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial sistólica y el colesterol de no alta densidad (HDL=high-density lipoprotein) (32). (Figura 6).

Figura 6. Riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones de países con RCV bajo basado en los siguientes factores de riesgo (33).



Notas: *ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular

Por otro lado, la escala de American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA), llamada Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) fue diseñada en 2013 y con última actualización en 2019, incluyendo variables como raza, sexo, edad, colesterol total, HDL, tensión arterial sistólica,

tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), presencia de diabetes mellitus (DM) o tabaquismo (34). (Tabla 2)

Tabla 2. Características diferenciales de las escalas de RCV. Guía GeSIDA 2020. Escalas clínicas aplicables en personas con VIH (35).

Ecuación de riesgo	Año	Población de estudio	Variables Incluidas	Variable resultado	Horizonte Temporal
Framingham ^{*12}	1998	Adultos USA del Framingham Heart Study. 30-74 años	Edad, sexo, PAS, tratamiento PA, tabaco, colesterol total, HDL	Enfermedad coronaria fatal, infarto miocardio, angina estable e inestable	10 años
Framingham [*] CV global ¹⁵	2008	Adultos USA del Framingham Heart Study y Framingham Offspring Study. 30-74 años	Edad, sexo, PAS, tratamiento PA, tabaco, colesterol total, HDL, diabetes	Enfermedad Cardiovascular fatal y no fatal (infarto miocardio, enfermedad coronaria, ictus, AIT, Insuficiencia cardiaca, EAP)	10 años
QRISK ¹⁷	2007	Adultos Reino Unido. 35-74 años	Edad, sexo, PAS, tratamiento PA, tabaco, colesterol total, HDL, diabetes, raza, situación social, antecedentes familiares enf CV precoz, IMC, Hipertrofia ventricular izquierda	Enfermedad Cardiovascular fatal y no fatal (infarto miocardio, enfermedad coronaria, ictus, AIT)	10 años
SCORE ¹⁸	2003	Adultos de 12 países Europeos. 45-64 años. Tablas diferenciales Norte Europa/Sur Europa	Edad, sexo, PAS, tabaco, colesterol total	Muerte cardiovascular (Infarto miocardio, enfermedad coronaria, ictus)	10 años
REGICOR ¹³	2003	Adultos de Girona (España). 25-74 años	Edad, sexo, PAS, tabaco, colesterol total, HDL, diabetes	Muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio	10 años
ACC/AHA ^{*20}	2013	Adultos. Raza blanca y Afro-Americanos USA. 40-79 años	Edad, sexo, PAS, tratamiento PA, tabaco, colesterol total, HDL, LDL, diabetes, raza	Episodio cardiovascular (infarto miocardio, enfermedad coronaria, ictus) fatal y no fatal	10 años, o riesgo de por vida
DAD ^{* 21}	2010	Adultos infectados por VIH de USA, Australia, Argentina y Europa en tratamiento. 16-85 años	Edad, sexo, PAS, tratamiento PA, tabaco, colesterol total, diabetes, antecedentes familiares enf. CV precoz, años con indinavir o lopinavir, uso actual de abacavir	Ictus, AIT, enfermedad coronaria fatal y no fatal, Angioplastia coronaria, By-pass coronario, endarterectomía carotídea	5 años

Notas: *Escala válida en población con VIH. PAS: presión arterial sistólica; IMC, índice de masa corporal; AIT, accidente isquémico transitorio; EAP, enfermedad arterial periférica.

Las guías actuales para la evaluación del RCV en el VIH recomiendan seguir los mismos algoritmos utilizados para la población general (36). Sin embargo, las guías norteamericanas y las europeas inciden en la importancia de la edad como predictor de eventos en la población general, y el envejecimiento biológico acelerado de los pacientes infectados por VIH, dificulta la capacidad de estimar adecuadamente su edad biológica en las ecuaciones de estimación del riesgo (37). Para ello, existen escalas de RCV en pacientes con infección por VIH, como el algoritmo de “Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drug” (DAD) (38), que tiene en cuenta las terapias antirretrovirales en pacientes infectados por el VIH y la escala Framingham adaptada a la población española con VIH (REGICOR) (39). También se realizó una adaptación de la escala AHA/ACC ASCVD con variables específicas de infección VIH como el recuento de CD4+, la carga viral, el tratamiento antirretroviral y el uso de inhibidores de la proteasa, pero esta no demostró mejorar la discriminación y calibración de la escala original (40). (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre las escalas de RCV en población con VIH. Guía GeSIDA 2020. Escalas clínicas aplicables en personas con VIH.

Ecuación de riesgo	Población de validación; seguimiento (mediana)	Discriminación; Calibración (E/O)	Ventajas	Inconvenientes
DAD (a 10 años)	<i>HOPS</i> : 2.283 PVVIH en EE.UU; 6,5 años ²⁶	Estadístico C 0,72; Coc. E/O 0,80	Específica para población con VIH. Desarrollada en población extensa. Recientemente actualizada	Infraestima el riesgo. Ausencia de validación en cohortes externas a D:A:D. ARV incluidos ya no de uso habitual
	<i>Athena</i> :16.070 PVVIH en Holanda; 5,4 años ²⁷	Estadístico C 0,77; Coc. E/O 0,74		
Framingham CV global	<i>HOPS</i> : 2.283 PVVIH en EE.UU; 6,5 años ²⁶	Estadístico C 0,66; Coc. E/O 1,01	Escala de referencia. En general, infraestima menos el riesgo que resto de escalas (mejor calibración). La única que se ha adaptado a poblac. española (REGICOR)	Moderada discriminación. No validada en PVVIH en España
	<i>Partners HIV cohort</i> :1.280 hombres en Boston, 4,4 años ²⁵	Estadístico C 0,67		
	<i>Athena</i> :16.070 PVVIH en Holanda; 5,4 años ²⁷	Estadístico C 0,75; Coc. E/O 1,08		
ACC/AHA ASCVD	<i>Partners HIV cohort</i> :1.280 hombres en Boston; 4,4 años ²⁵	Estadístico C 0,65	Buena capacidad de discriminación. Implica mayor uso de estatinas: con menor riesgo que escalas previas e independientemente de las cifras de c-LDL. Permite calcular el riesgo a lo largo de la vida en <40 años.	Infraestima el riesgo. Escasa validación fuera de EE.EUU. No validada en España
	<i>Athena</i> :16.070 PVVIH en Holanda; 5,4 años ²⁷	Estadístico C 0,76; Coc. E/O 0,87		
	<i>CNICS</i> : 11.288 PVVIH en EE.UU; 4,1 años (media) ²⁴	Estadístico C 0,75; Coc. E/O 0,89		
	<i>HOPS</i> : 2.283 PVVIH; 6,5 años ²⁶	Estadístico C 0,71; Coc. E/O 0,88		
SCORE	<i>HOPS</i> : 2.283 PVVIH en EE.UU; 6,5 años ²⁶	Estadístico C 0,59; Coc. E/O 1,72	Desarrollada en Europa, recomendada en población general europea. Calibrada para población española	Peores resultados que resto escalas. No validada en PVVIH en España. Predice sólo episodios fatales. No útil en raza no blanca
	<i>Athena</i> :16.070 PVVIH en Holanda; 5,4 años ²⁷	Estadístico C 0,74; Coc. E/O 1,74		

Notas: En cursiva, nombre de la cohorte de desarrollo. Coc. E/O, cociente eventos esperados/eventos observados; CV, cardiovascular; ARV, antirretrovirales; PVVIH, personas que viven con VIH; cLDL, colesterol LDL.

1.3.2. Tratamiento y RCV

El TAR se asocia a un aumento del riesgo de ECV en los pacientes con VIH (27, 41). Los fármacos antirretrovirales incrementan el RCV por distintos mecanismos según sus características y según las cuales pueden tener un perfil lipídico más o menos beneficioso. Principalmente favorecen la aparición de trastornos lipídicos y metabólicos, como la resistencia a la insulina (42).

Dentro de los ITIAN, los fármacos que asocian un peor metabolismo lipídico son los análogos timidínicos (ZDV y d4T), con tendencia a desarrollar hipertrigliceridemia y elevación del colesterol total y LDLc. La lamivudina presenta un efecto neutro sobre los lípidos (43). TDF se asocia con menores elevaciones de CT, LDLc y TG que ABC, aunque este tiende a elevar los niveles de HDLc, y por lo tanto, el cociente CT/HDLc es similar entre ambos fármacos (44).

Entre los ITINN, la NVP se asocia con un mejor perfil lipídico que el EFV, ya que aumenta los niveles de HDLc al incrementar la producción de apoA1 (45). ETR y RPV también presentan un mejor perfil lipídico que EFV en cuanto al nivel de triglicéridos (TG) y el colesterol total, con similar efecto sobre HDLc (46).

Los IP son los antirretrovirales con peor perfil metabólico, asociándose a hiperlipidemia (en menor medida en el caso de ATV y DRV). LPV/r, SQV/r y FPV/r no se recomiendan como tratamiento de inicio, ya que no aportan simplicidad o tolerabilidad y LPV/r y FPV/r se asocian con un aumento de niveles de triglicéridos y colesterol total (19). No existen diferencias significativas en cuanto al perfil lipídico entre darunavir/ritonavir (DRV/r) y atazanavir/ritonavir (ATV/r) (47).

De los INI, RAL posee un perfil lipídico más favorable en cuanto a triglicéridos y colesterol total. Por otro lado, el DTG se ha relacionado con aumento de peso, pero se considera que junto con el EVG presentan un perfil lipídico neutral (48). Sin embargo, cabe destacar que, en 2022, el documento de consenso del Plan Nacional sobre el Sida y del Grupo de estudio del SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica recomendó una monitorización cuidadosa del RCV en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la integrasa.

1.4. Otras comorbilidades asociadas a pacientes con infección por VIH

1.4.1. Comorbilidades hepáticas:

La morbilidad y mortalidad asociadas a la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) han disminuido en los últimos años debido a la eliminación del VHC en las personas con infección por VIH (49). Sin embargo, en el caso de la presencia de cirrosis existe riesgo de aparición de hepatocarcinoma o rotura de varices esofágicas por hipertensión portal a pesar de la curación de la infección por VHC (49). Por ello, se recomienda cribado de hepatocarcinoma tras la curación del VHC en los casos de rigidez hepática > 14kPa tras la semana 12 de respuesta viral sostenida (49) y de varices esofágicas en los pacientes con rigidez hepática > 30kPa y < 110.000 plaquetas 14kPa tras la semana 12 de respuesta viral

sostenida (50). La infección por el VHB afecta a un 5% de los pacientes con VIH y su TAR está basado en TDF o TAF para mantener suprimida la replicación del VEB. A pesar de ello, está recomendado la aplicación de la escala PAGE-B (que puntúa según edad, sexo y plaquetas) en los pacientes con coinfección por VHB para iniciar cribado de hepatocarcinoma (51). La enfermedad hepática grasa asociada a enfermedad metabólica es una comorbilidad emergente en los pacientes con VIH, por lo que se recomienda un cribado analítico con transaminasas y ecográfico en caso de elevación de éstas (52). Además, es recomendable tratar todos los procesos metabólicos que se asocian con la enfermedad metabólica, como la obesidad y la DM tipo 2 (52).

1.4.2. Comorbilidades respiratorias:

Existe una alta prevalencia de hábito tabáquico en los pacientes con infección por VIH y en tratamiento crónico con TAR. Como consecuencia, es frecuente la aparición de pulmonar obstructiva crónica o cáncer (53). Para conseguir el abandono del tabaquismo, está recomendado el uso de fármacos como vareniciclina o bupropion (53). Se debe tener en cuenta la interacción de corticoides inhalados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la integrasa potenciados con ritonavir o cobicistat, ya que existe riesgo de desarrollar síndrome de Cushing (54).

1.4.3. Comorbilidades renales:

El envejecimiento acelerado, el tratamiento con TDF y la presencia de otras comorbilidades pueden deteriorar la función renal en los pacientes con infección por VIH (55). Por ello, es recomendable evaluar periódicamente la función renal con determinación del filtrado glomerular y un examen básico de orina cada 6 a 12 meses, así como un estrecho control de la HTA, la obesidad, la DM2 y el tabaquismo (55).

1.4.4. Comorbilidades óseas:

La pérdida de masa ósea es un proceso asociado al envejecimiento y sobre el que actúan factores como el sexo, la menopausia, el ejercicio físico, el tabaquismo y el tratamiento con fármacos osteopenizantes como el TDF (56) y

los IP/p (57). Por ello, se recomienda calcular el riesgo de fractura al menos anualmente. Los pacientes VIH con riesgo de fractura deben realizarse una densitometría ósea (56). En el caso de objetivarse osteoporosis, se recomienda iniciar tratamiento con bifosfonatos y vitamina D (56). La prevención de la osteoporosis se basa en abandonar el tabaquismo, realizar ejercicio y consumir derivados lácteos o suplementación con vitamina D (56).

1.4.5. Comorbilidades del sistema nervioso central (SNC):

Las principales comorbilidades del SNC en los pacientes con VIH son el deterioro cognitivo y los trastornos psiquiátricos (58). El deterioro cognitivo es en parte prevenible actuando sobre factores de riesgo vascular, pero ya que el cribado no permite prevenir su progresión, no está indicado actualmente su valoración (58). Las guías clínicas de GeSIDA recomiendan con un nivel de evidencia I-A, tener en cuenta en cada visita clínica las diferentes formas de comorbilidad hepática, renal, ósea, pulmonar o del sistema nervioso central en los pacientes con VIH, descartando su existencia, realizando los cribados preventivos y modificando si es necesario, los hábitos de vida, el TAR y tratando específicamente la entidad (58).

1.5. Detección de la arterioesclerosis subclínica y disfunción endotelial

Son numerosos los marcadores bioquímicos y pruebas diagnósticas radiológicas que se han utilizado para identificar la existencia de disfunción endotelial y arterioesclerosis subclínica. Algunos de estos marcadores y pruebas diagnósticas son las que hemos utilizado en nuestro estudio en pacientes con infección por VIH.

1.5.1. Marcadores moleculares

a. Proteína C reactiva ultrasensible (PCRu):

La PCRu es un marcador bien establecido de ECV y relacionado con la inflamación en el desarrollo del ateroma (59). Los niveles altos de PCRu se han asociado mala evolución del síndrome coronario agudo, y también se ha propuesto su papel activo en el inicio y desarrollo de la placa aterosclerótica(59).

Así, la PCRu ha sido progresivamente considerada un FRCV independiente, al igual que el colesterol de baja densidad (LDL) y se ha propuesto como biomarcador para monitorizar los efectos antiinflamatorios de la terapia con estatinas (59). La PCRu puede ser útil como biomarcador para reclasificar de forma más precisa a los pacientes de riesgo intermedio que aún no han sufrido eventos cardiovasculares, en categorías de menor o mayor riesgo de padecer un evento cardiovascular en un futuro y que se pueden beneficiar de un ajuste de tratamiento médico (60).

b. Velocidad de sedimentación globular (VSG):

La VSG refleja la concentración plasmática de proteínas como respuesta de fenómenos inflamatorios subyacentes como la arteriosclerosis y la inflamación crónica del endotelio (61). Varios estudios clínicos han confirmado que los niveles de VSG se correlacionan positivamente con la progresión de la aterosclerosis y el aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria (62-64); así como una asociación independiente de la VSG con el pronóstico del infarto agudo de miocardio (65) y el valor pronóstico de la VSG de eventos clínicos adversos a largo plazo entre pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio y enfermedad multivazo (66). Además, se ha asociado el aumento de la VSG con la progresión de la enfermedad coronaria documentada por angiografía (67). Por ello, una determinación de VSG resulta una prueba rápida y económica valiosa para evaluar la fuerza de la respuesta inflamatoria asociada con la aterosclerosis, y es puede aportar información pronóstica importante a corto y largo plazo (62).

c. Gamma-glutamil transferasa (GGT):

Está descrito que la GGT no sólo es un indicador de patología hepática, sino que también puede servir como biomarcador sensible y de bajo coste de ECV y enfermedad metabólica (68). Se ha observado mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, mortalidad cardiovascular y mortalidad total en pacientes con niveles elevados de GGT (68). En otro estudio se relacionaron los niveles de GGT con distintos FRCV en pacientes con infección por VIH, como el perímetro abdominal, la tensión arterial diastólica, el colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, glucosa, índice de resistencia a la insulina y PCR (69). Con estos resultados, se ha

propuesto la evaluación de GGT como estrategia de seguimiento de RCV en personas con infección por VIH (69).

d. Adipocinas

La obesidad y los depósitos de grasa visceral producen un estado de inflamación crónica de bajo grado, con una secreción desregulada de factores derivados del tejido adiposo llamadas adipoquinas. La síntesis y secreción alterada de adipocinas están asociadas con cambios celulares en tejido adiposo, como hipertrofia de adipocitos, fenotipo y localización de células inmunes, células vasculares y estructurales (70).

Las adipocinas están involucradas en la disfunción endotelial y la aterosclerosis, siendo señaladas como factores importantes en las enfermedades cardiovasculares. Proporcionan una conexión entre el estado inflamatorio del síndrome metabólico y la disfunción endotelial (71). La obesidad y la distribución visceral de la grasa aumentan el riesgo de enfermedades metabólicas (DM tipo 2, hepatoesteatosis, dislipidemia), cardiovasculares (HTA, enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular), neoplásicas, ortopédicas y psicológicas (72, 73).

En las últimas dos décadas se ha reconocido que varias adipoquinas regulan distintos procesos biológicos importantes en órganos diana, como el cerebro, el hígado, el músculo esquelético, los vasos sanguíneos, el corazón, el sistema inmunitario y las células β pancreáticas (72, 74-77). Por tanto, la secreción desregulada de adipoquinas puede vincular la obesidad con sus comorbilidades metabólicas y cardiovasculares, afectando a la regulación del apetito y la saciedad, la distribución de grasa, la secreción y sensibilidad a la insulina, el gasto de energía, la función endotelial, la inflamación, la presión arterial y la hemostasia (73-77). Se ha planteado la hipótesis de que las concentraciones séricas de adipoquinas pueden servir como biomarcadores del estado funcional del tejido adiposo (72, 74) y como predictores de mortalidad o de enfermedades relacionadas con la obesidad (73, 74). Además de la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, las mediciones de adipoquinas pueden ser herramientas útiles para la predicción de otras enfermedades asociadas con la obesidad como las neoplasias malignas (78, 79).

i. Adiponectina

La adiponectina pertenece a las proteínas de mayor expresión en los adipocitos y representa el 0,01 % de las proteínas plasmáticas totales (80). Descubierta poco después de la leptina en 1995, la adiponectina ganó gran interés debido a sus acciones sensibilizantes a la insulina, antiinflamatorias y antiapoptóticas en varios tipos de células diferentes (81, 82). Los niveles de adiponectina circulante se correlacionan inversamente con múltiples trastornos metabólicos, incluida la obesidad y enfermedades relacionadas (80, 82, 83). Además, en estudios longitudinales a gran escala, la adiponectina circulante se ha identificado como un marcador de mortalidad por arteriopatía coronaria y DM tipo 2 (84-86).

Un metaanálisis reciente que utilizó datos de 14.063 pacientes con ECV de 15 estudios prospectivos de cohortes, reveló que el aumento de los niveles de adiponectina plasmática basal se asocia significativamente con un riesgo elevado de mortalidad de causa cardiovascular (87). El aumento de las concentraciones de adiponectina en pacientes con diabetes tipo 1 también se asoció de forma independiente con todas las causas de mortalidad cardiovascular (86). En otro metaanálisis, no se observaron asociaciones entre la adiponectina y los eventos cardiovasculares (84) y en el estudio prospectivo de población europea sobre el cáncer, EPIC Norfolk, las concentraciones bajas de adiponectina se asociaron con un mayor riesgo de ECV (85). Por otro lado, se ha sugerido un papel protector de las concentraciones séricas de adiponectina contra el desarrollo de DM tipo 2 (88, 89) y también se ha propuesto como biomarcador de accidente cerebrovascular (90, 91).

ii. Leptina

La leptina ha sido considerada como el prototipo de todas las hormonas secretadas por los adipocitos (77). Los niveles de leptina son pulsátiles (92) y están asociados con el índice de masa corporal (IMC), así como con los marcadores inflamatorios circulantes (92, 93). Un estudio de una cohorte prospectiva de 981 pacientes ambulatorios con enfermedad arterial coronaria estable, asoció las concentraciones séricas bajas de leptina,

independientemente del sexo, la obesidad y los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, con un aumento del 37 % en el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad (94).

Welsh P et al (95), en un estudio prospectivo que incluyó a 5672 participantes, la leptina circulante no se asoció con el riesgo de ECV, pero sí con el riesgo de DM tipo 2 en los hombres (95). En mujeres con diabetes, tampoco se ha asociado con morbilidad y mortalidad cardiovascular (96).

iii. Resistina

En humanos, la resistina se secreta principalmente por la médula ósea, los monocitos y los macrófagos (97). Desempeña su papel inflamatorio mediante la activación intracelular del factor de transcripción nuclear kappa B, que provoca la secreción de diversas citocinas. Estas citocinas inducen múltiples cascadas o vías inflamatorias intracelulares que promueven la disfunción endotelial, la proliferación de células del músculo liso vascular, la migración que conduce a la aterotrombosis, la hipertensión y la enfermedad de las arterias coronarias (98). También se ha descrito que la resistina se expresa a partir de glóbulos blancos activos además de por la estimulación de citocinas, lo que influye en la progresión de la actividad inflamatoria (99).

Diferentes estudios de cohortes muestran la asociación de niveles elevados de resistina sérica con inflamación miocárdica por resistina y ECV grave (100). La resistina desempeña este papel al alterar la vía renina-angiotensina e influir en la remodelación vascular (97). Gencer et al. encontraron que los niveles altos de resistina en pacientes de edad avanzada se asociaron con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares independientemente de otras variables clínicas (101). Sugirieron que la resistina es parte del proceso inflamatorio de la aterosclerosis y está clínicamente asociada con ECV en adultos mayores (101). Fontana et al. demostraron una relación entre la resistina circulante y el riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes de alto riesgo y ECV (102).

e. Células progenitoras endoteliales (CPEs):

Las CPEs provienen de las células mononucleares circulantes, de la médula ósea y de la sangre del cordón umbilical (103). Se encuentran circulantes en sangre periférica mostrando capacidad de proliferación y diferenciación (104).

Se caracterizan básicamente por ser células CD34+ y con receptor para el factor de crecimiento endotelial (VEGF) denominado “kinase insert domain receptor” (KDR) (105).

En la literatura se ha descrito que los niveles de CPEs circulantes se relacionan con la enfermedad cardiovascular y se pueden relacionar con el desarrollo de arterioesclerosis en distintas patologías (103). Tanto el daño endotelial directo como la disfunción endotelial es el estímulo para el desarrollo de la placa aterosclerótica (106), por lo que función endotelial es un predictor del riesgo de eventos cardiovasculares (107). Las células progenitoras endoteliales circulantes contribuyen a la reparación endotelial, formando un parche celular en el sitio de la lesión o reemplazando el endotelio disfuncional (108).

Existen algunos estudios que han evaluado las CPEs en el contexto de infección por VIH y estos estudios reflejan diferentes resultados. Por un lado, se ha objetivado que en los pacientes con infección por VIH y RCV alto, existe una menor concentración de CPEs circulantes (103); y Arnaiz de las Revillas et al (109). concluyeron que los pacientes con VIH y nadir de células CD4 < 350/ μ l tienen menos CPEs tempranas. Por otro lado, Costiniuk et al. (110) no objetivaron asociación entre los niveles de CPEs y el recuento de células CD4 o la carga viral en varones con infección por VIH, concluyendo que los niveles de EPC no explican el mayor riesgo de ECV en estos pacientes; y Papasavvas et al. (111) no observaron ninguna asociación entre las EPC y la progresión del grosor íntima media (GIM) al cabo de un año en pacientes con infección por VIH. La distinta metodología, técnicas de determinación de las células y características de las poblaciones en estos estudios, hace que el papel de las CPEs en relación con la ECV de los pacientes con infección por VIH no quede claro.

1.5.2. Calcio score coronario

La tomografía computarizada multidetector (MDCT) es útil para evaluar la extensión y la gravedad de la aterosclerosis en los vasos y para determinar el score de calcificación de la arteria coronaria (CAC) (112). Esta puntuación se puede usar para reestratificar el RCV junto con los factores de riesgo convencionales, y puede ser útil para tomar decisiones clínicas en pacientes con

riesgo elevado (113). Se ha descubierto que la presencia de placas carótídeas, medidas mediante CAC, es un buen indicador para futuros estudios clínicos, de pronóstico y mecánicos de la aterosclerosis asociada al VIH (114). En las guías de ACC/AHA de 2018 (115), el CAC se propone como ayuda para la toma de decisiones médicas, como el inicio o continuación de terapias con estatinas, terapias para reducir la presión arterial, aspirina y cambios positivos en el estilo de vida, incluidas modificaciones en la dieta y mayor ejercicio. En estas guías, se realiza una recomendación IIA para el uso de CAC con respecto al uso de la terapia con estatinas cuando existe incertidumbre en pacientes con riesgo intermedio (5-20%) a 10 años.

El CAC permite identificar a los pacientes con bajo riesgo y con ello excluir o reclasificar el riesgo en pacientes con CAC de 0 (116). La mitad de las personas que cumplen criterios para tratamiento con estatinas tienen un CAC de 0 (116), lo cual permite la suspensión de la terapia con estatinas en el caso de ausencia de DM o de hábito tabáquico. Los pacientes con CAC superior a 300 tienen un riesgo de enfermedad coronaria 10 veces mayor que los pacientes sin CAC (114). Este riesgo es incremental a los FRCV tradicionales y es un predictor más fuerte de eventos cardiovasculares (117). Los niveles altos de CAC (≥ 1000) se asocian también con un aumento de la mortalidad por todas las causas, con riesgo de infarto de miocardio, ECV, revascularización coronaria, de fibrilación auricular y cáncer (116) (118). La edad, el sexo, el RCV basal, la raza y la presencia de DM influyen en la duración del tiempo para la progresión de una puntuación CAC de 0 a una puntuación superior a 0 (119). Estos datos sugieren que puede ser apropiado repetir la exploración a los 3–7 años según el perfil demográfico y la presencia de factores de riesgo (112). En personas asintomáticas, se debe considerar la evaluación del riesgo de por vida y los posibles beneficios del tratamiento, así como los factores modificadores del riesgo, la aparición del síndrome de fragilidad, la polifarmacia y las preferencias del paciente (32). Si el RCV estimado mediante el algoritmo SCORE2 está próximo a un punto de corte para el inicio del tratamiento, se puede considerar la determinación del grado de calcificación arterial coronaria (CAC) para precisar la magnitud del riesgo (32). Por otro lado, el score del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (riesgo MESA) (120) puede estimar el riesgo de ECV a 10 años

utilizando el CAC y los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, origen étnico, diabetes, tabaquismo, perfil lipídico y presión arterial sistólica).

Por tanto, el CAC es una herramienta que puede ser valiosa para la detección temprana y la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con VIH y que puede ayudar en la toma de decisiones para el inicio de la terapia con estatinas.

1.5.3. Marcadores ultrasonográficos.

La carótida común se bifurca en las arterias carótidas interna y externa, y la región de bifurcación se denomina bulbo carotídeo (121). Las lesiones ateroscleróticas suelen aparecer en esta bifurcación, donde se experimenta una tensión de cizallamiento endotelial por patrones de flujo sanguíneo que promueve la aterosclerosis por varios mecanismos: deterioro de la función endotelial, aumento de la captación endotelial de LDL, aumento del estrés oxidativo y aumento de la trombogenicidad de la placa (121). El efecto aterogénico de la inflamación crónica permite la unión e infiltración de células inflamatorias y la posterior regulación de moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas proinflamatorias (121).

El examen ecográfico de la pared arterial muestra dos líneas ecogénicas que corresponden histológicamente a las de la pared arterial interfases lumen-íntima y media-adventicia. La distancia entre estas dos líneas ecogénicas representa el engrosamiento combinado de la capa íntima-media de la pared arterial y está definida como grosor íntima-media (GIM) (122). Para medir el GIM se explora el territorio carotídeo de forma estandarizada con el participante en decúbito supino y el cuello extendido y ligeramente girado contralateral al lado estudiado. El GIM se mide a una distancia de 1 cm por debajo del bulbo carotídeo, en la pared posterior del vaso (123). El grosor íntima-media patológico (GIM) se ha relacionado con un aumento del RCV (124, 125), y las últimas guías de la ESC sobre la prevención de la ECV de 2021, recomiendan la identificación de placas ateroscleróticas mediante ecografía de las arterias carótidas como alternativa en caso de no poder evaluar la CAC (32).

La infección por VIH se asocia con un GIM carotídeo más alto, lo que se correlaciona con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares entre estos pacientes (121, 126). Un metaanálisis incluyó 17 estudios en los que se

comparaba el GIM entre pacientes con infección por VIH y pacientes sin infección, encontrándose un GIM carotídeo en las personas con infección por VIH 0,27 mm más grueso ($p < 0.027$) que en aquellos sin infección. Esta diferencia coincide con estudios observacionales que muestran un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en individuos con infección por VIH (127). En el estudio Fat Redistribution an Metabolic Change (FRAM) (128) realizado para la evaluación de la distribución de grasa corporal y el cambio metabólico, se observó una diferencia del GIM de 0,033 mm ($p = 0,005$) entre pacientes con infección por VIH y sujetos sanos, tras ajustar por los factores de RCV demográficos y tradicionales. Existen también estudios que describen una asociación positiva entre la infección por VIH y la progresión del GIM (121, 126). Otros estudios mostraron un aumento en la progresión del GIM carotideo después del inicio de TAR con inhibidores de la proteasa o ITIAN (129, 130). En conclusión, en los pacientes infectados por VIH, los factores de RCV tradicionales y la propia infección se asocian con un mayor GIM carotídeo, y esto se correlaciona con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares entre estos pacientes.

1.6. Estrategias para el control del RCV en los pacientes infectados por VIH.

Las estrategias para disminuir el RCV se basan en control de la replicación del VIH mediante el TAR y la identificación y control de los FRCV con el uso de estatinas o antiagregación.

1.6.1. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

La prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con infección por VIH es de un 5-25%, con una incidencia de 5-10% de nuevos diagnósticos de DM tipo 2 (131). Algunos autores relacionan este aumento con el tratamiento con inhibidores de la proteasa de primera generación (132) y con la ganancia de peso en el primer año de TAR (133). La etiopatogenia de la DM suma los factores clásicos de la población no VIH a los propios de la enfermedad, su tratamiento o comorbilidades (134). La DM constituye un factor de riesgo determinante para el desarrollo de ECV, mayor cuanto más tiempo es la duración de la hiperglucemia.

En los pacientes de la cohorte DAD se observó menor riesgo de desarrollar un evento coronario entre los pacientes con DM, aunque se trataba de pacientes jóvenes (30- 40 años), con 5 años de evolución de la DM y bajo riesgo de daño vascular (135). Sin embargo, en una cohorte francesa del HIV-HEART se encontró 4 veces más riesgo de disfunción diastólica (marcador precoz de enfermedad coronaria) que en población no infectada (136). La asociación de DM y VIH también incrementa el riesgo de enfermedad renal crónica (137) y una mayor incidencia de neuropatía y de daño neurológico (131).

La DM favorece la fibrosis hepática, y la infección por virus de la hepatitis C (VHC) produce insulinoresistencia, progresión a DM y peor control metabólico (131).

Se recomienda utilizar el mismo algoritmo terapéutico que en la población no VIH teniendo en cuenta las interacciones con el TAR. La metformina es la primera opción farmacológica excepto en pacientes con lipoatrofia marcada, riesgo de lactacidosis o enfermedad renal avanzada (136). Tras la metformina o en el caso de contraindicación, pueden utilizarse sulfonilureas (en pacientes no obesos) o pioglitazona (si lipoatrofia marcada) (137). Cuando los antidiabéticos fracasan, hay clínica franca de hiperglucemia, o cuando se trata de una diabetes tipo 1, la insulina sigue siendo el fármaco de elección, con un manejo y ajuste similar al de la población general (138).

1.6.2. Alteraciones del metabolismo lipídico

La dislipemia en pacientes con infección por el VIH es muy frecuente y se asocia con un aumento del RCV. Esto se debe en parte, al TAR y a un aumento de la inflamación y de la activación inmune debida a la infección crónica por el VIH (139). Las alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes con infección por VIH están asociadas a que el VIH aumenta la resistencia a la insulina y a que el TAR puede inducir la aparición de dislipidemia y provocar interacciones con fármacos hipolipemiantes. En los pacientes en TAR se observa un patrón de dislipemia aterogénica, caracterizada por HDLc bajo, triglicéridos elevados, y elevaciones variables de colesterol total y LDLc. Habitualmente este patrón se asocia a partículas de LDLc aterogénicas, densas y pequeñas (140). Los pacientes deben iniciar tratamiento con estatinas en función de su RCV, independiente de las cifras de lípidos basales, y con el objetivo de reducir los

niveles de LDLc más de un 50%, o un 30-50%. Se aconseja iniciar tratamiento con estatinas si el RCV estimado es superior al 7,5% a los 10 años.

Las Guías de la ESC/EAS, consideran al paciente con infección VIH de alto RCV, por lo que recomiendan considerar el tratamiento con estatinas para alcanzar el objetivo de LDLc ≤ 100 mg/dl o una reducción superior al 50% si el LDLc basal se situaba entre 100 y 200 mg/dl (141). El riesgo de los pacientes VIH es similar a sujetos con FRCV muy elevados: colesterol total >310 mg/dL, hipertensión arterial con cifras de presión $>180/110$ mmHg, DM, insuficiencia renal moderada (eFG 30–59 mL/min), o con un riesgo SCORE entre 5-10%. Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes de elección por su seguridad, eficacia, capacidad para reducir los niveles de LDLc y coste (140). En los pacientes con infección por el VIH la selección de la estatina debe hacerse en función de su eficacia, sus interacciones con otros antirretrovirales, y con vigilancia de una posible toxicidad hepática y muscular.

1.6.3. Hipertensión arterial (HTA)

De todos los factores implicados en la mortalidad atribuible al RCV, el impacto de la HTA es mayor que el del tabaquismo, el IMC o la hipercolesterolemia (142). La monitorización de la presión arterial, las implicaciones clínicas y el tratamiento deben ser similares a la población general, teniendo en cuenta las interacciones entre el TAR y el fármaco antihipertensivo. La presión arterial está directamente relacionada con la incidencia de complicaciones cardiovasculares graves, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, y enfermedad renal terminal (143). En pacientes con VIH la HTA se asocia a un mayor riesgo de IAM (144), y se han identificado como factores asociados la cifra de linfocitos CD4 baja, mayor edad, género masculino, mayor IMC, lipodistrofia, síndrome metabólico, índice cintura-cadera aumentado, DM u obesidad central. Sin embargo, no hay evidencia de que el TAR influya sobre el riesgo de HTA en pacientes con el VIH (145).

Actualmente, se recomienda el inicio de tratamiento en la población general con la finalidad de disminuir la presión arterial sistólica por debajo de 140 mmHg y la presión arterial diastólica por debajo de 90 mmHg. Iniciar tratamiento con diuréticos tiazídicos, IECA, ARA II y antagonistas del calcio reducen de forma adecuada la presión arterial y el RCV. La monoterapia estaría indicada en

pacientes con HTA leve y RCV bajo o moderado. Se preferirá una terapia en combinación a dosis bajas con presión arterial inicial de grado 2 o 3 o con un RCV alto. Para decidir qué fármaco antihipertensivo utilizar, hay que tener en cuenta las vías metabólicas del TAR y de los distintos antihipertensivos, ya que existen potenciales interacciones farmacológicas o efectos tóxicos que limitan su uso (146).

1.6.4. Estilo de vida saludable

El estilo de vida es el factor más modificable mediante actividades de promoción de la salud o de prevención primaria. Un estilo de vida saludable puede conseguir mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el RCV, y se debe basar en una alimentación saludable, erradicación del hábito del tabaco y realización de ejercicio de forma regular. Se ha demostrado que estos tres aspectos influyen sobre los FRCV (147, 148). Sin embargo, en los casos de riesgo alto, las intervenciones pueden ser complejas y difíciles de demostrar a corto plazo (149). Por tanto, los objetivos dependerán del RCV individual a partir de una valoración completa del paciente con VIH.

a. Alimentación saludable

La modificación en la dieta se recomienda en los casos de pacientes con VIH y perfil lipídico alterado que predisponga a la ECV. Las pautas de alimentación saludable deben aportar los nutrientes necesarios para mantener los procesos metabólicos, un peso adecuado y favorecer el buen estado de salud del paciente. La alimentación del paciente con VIH debe incluir una alimentación variada con la mayor diversidad de alimentos posible a fin de mejorar la calidad nutricional; equilibrada con proporciones adecuadas y adaptada a las necesidades nutricionales de cada paciente (150). Idealmente, la ingesta energética total debe mantener el siguiente balance: 55- 60% de hidratos de carbono, 25-30% de lípidos y 12-15% de proteínas. La cantidad de fibra debe oscilar entre 25-30 g/día.

La dieta mediterránea aporta vitaminas y minerales con gran capacidad antioxidante, ácidos grasos omega-3, fitoquímicos y fitosteroles. Sus componentes modulan los niveles de lipoproteínas, lo cual mejora la función endotelial y la vasodilatación (151). La dieta mediterránea ejerce un efecto

beneficioso sobre la incidencia de ECV en pacientes de alto RCV cuando ésta es suplementada con aceite de oliva extra virgen y frutos secos (150), debido a su capacidad antioxidante.

Por tanto, el paciente con infección por el VIH precisa de apoyo nutricional para modificar a través de la dieta las alteraciones metabólicas y de composición corporal.

b. Tabaquismo

El consumo de tabaco y la exposición al humo es un importante factor de RCV y de mortalidad asociada a ECV, tanto respiratoria como neoplásica. Este riesgo se asocia al tiempo de evolución del hábito tabáquico, a la cantidad de cigarrillos que se fuman a diario, a la profundidad de la inhalación, y al contenido en nicotina y alquitrán. De acuerdo con la AHA, el tabaquismo es el mayor factor de RCV modificable que contribuye a la morbilidad prematura y la prevalencia del hábito tabáquico en los pacientes con VIH es en torno a un 60-80% (152).

Estudios de cohortes como el de la Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) (153), demuestran que la longevidad de los pacientes VIH bien controlados depende más del tabaco que de la propia infección VIH, siendo la tasa de mortalidad de los pacientes fumadores 1,94 mayor que la de los no fumadores.

En mujeres que fuman y utilizan anticonceptivos orales, la probabilidad de padecer un infarto se multiplica por 10, y entre las pacientes fumadoras, la menopausia se adelanta 2-3 años con aumento el riesgo de sufrir osteoporosis. Estos datos enfatizan la necesidad de priorizar intervenciones para el abandono del hábito tabáquico (154). Existen diversos métodos empleados para la deshabituación tabáquica. El consejo médico en el contexto de la atención sanitaria, es una de las intervenciones clínicas más coste-efectivas para promover el abandono del tabaquismo (155). Según las características del paciente, una intervención de educación individual o grupal para la deshabituación puede ir acompañada de tratamiento farmacológico. Existen tres tipos de medicamentos para la deshabituación: la terapia sustitutiva con nicotina, y fármacos como bupropión y la vareniclina. Con estos dos últimos, se han descrito hasta un 38%-44% de ceses tabáquicos al año en los pacientes con el VIH (156).

c. Actividad física

Existe evidencia científica sobre los efectos negativos producidos por un estilo de vida sedentario, con relación de la ausencia o escasez de ejercicio físico con un inadecuado perfil lipídico y un mal control metabólico o de la presión arterial (154). Además, la actividad física moderada se ha asociado con un menor deterioro neurocognitivo y un mejor desempeño instrumental en las actividades de la vida diaria en los pacientes mayores con VIH (149), así como con una mejora de la salud psicológica con aumento del nivel de autoestima y reducción de la ansiedad.

Las intervenciones dirigidas a lograr la práctica progresiva de ejercicio en los pacientes con VIH (especialmente con el ejercicio aeróbico) han demostrado mejoras en la función y fuerza muscular, la redistribución de la grasa, la función cardiovascular, el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, lo que incide en una mejora del RCV (157).

El Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular recomienda aumentar la actividad física (158) y su promoción en todos los grupos de edad, y se recomienda consejo profesional a los pacientes de alto riesgo para realizar actividad física de forma segura y controlada. La prescripción de actividad física requiere una aplicación sistemática e individualizada de un programa de ejercicio. La Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica, recomienda realizar al menos 30 minutos de ejercicio aeróbico al día (158), como andar ligero, correr, nadar o montar en bicicleta.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis

Los pacientes con infección por VIH tienen un incremento de riesgo cardiovascular asociado a la propia infección, y una rápida progresión a ECV subclínica.

Conocer qué parámetros clínicos y analíticos están asociados con la progresión de ECV subclínica en un estudio longitudinal de pacientes con infección por VIH, permitirá la realización de técnicas específicas poco utilizadas en la práctica clínica para determinar un diagnóstico precoz y evitar eventos cardiovasculares en aquellos pacientes con infección por VIH que según los factores clásicos de RCV tengan una infraestimación de dicho riesgo.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la capacidad de parámetros radiológicos y bioquímicos de RCV para evaluar la progresión de ECV subclínica en una cohorte de pacientes con infección por el VIH en la Comunidad Autónoma de Cantabria.

Objetivos específicos.

1. Comparar la evolución del RCV subclínico en un grupos de pacientes con infección por VIH mediante pruebas de radiología y laboratorio realizadas en el año 2015 y 2020.
2. Estudiar los factores de riesgo clínicos y analíticos que predisponen a la enfermedad vascular en los pacientes con infección por VIH.
3. Estudiar la capacidad del TAC coronario y la medición del grosor íntima-media para predecir episodios isquémicos en pacientes VIH con ECV subclínica.
4. Analizar adipocinas y EPC implicadas en la ECV silente, y estudiar su correlación con la disfunción endotelial y su capacidad para predecir los eventos cardiovasculares en pacientes con infección por VIH.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio.

Estudio de cohortes longitudinal prospectivo, de pacientes con infección por VIH.

4.2. Periodo del estudio.

Desde el 1 junio de 2015 al 31 de diciembre 2021, un total de 6 años y medio.

4.3. Ámbito del estudio.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, hospital de tercer nivel en la Comunidad Autónoma de Cantabria. La selección de los pacientes se llevó a cabo en las consultas de Enfermedades Infecciosas.

4.4. Selección de pacientes del estudio.

Todos los pacientes fueron seleccionados en la consulta externa de Enfermedades Infecciosas por un médico del Servicio de Enfermedades Infecciosas experto en infección por VIH.

4.4.1. Criterios de selección de pacientes.

Con el objeto de garantizar la confidencialidad de la identificación e información procedente de los pacientes incluidos en el estudio, de acuerdo con el Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba la ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal, se utilizó un sistema de codificación. Cada paciente fue identificado mediante un número en el momento de incorporación al estudio.

Se definieron los criterios de inclusión y exclusión de forma previa al inicio de recogida de datos. Los sujetos seleccionados cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se realizó cribado a 1.332 pacientes, siendo elegibles un total de 77 pacientes en 2015.

a. Criterios de Inclusión:

1. Tener 18 años o más.
2. Acceder a participar de forma voluntaria y firma del consentimiento informado.
3. Ser residentes en la Comunidad Autónoma de Cantabria.
4. Infección por VIH de más de 10 años de evolución desde el diagnóstico.
5. Tiempo de TARGA mayor de 5 años en la cohorte de pacientes con infección por VIH.
6. Estimación de sufrir un evento cardiovascular en un plazo de 10 años bajo, según las tablas SCORE2 y ausencia de eventos cardiovasculares previos.

b. Criterios de exclusión:

1. Pacientes con infección por VIH y menos de 5 años de TAR o replicación viral activa.
2. Enfermedades que afecten al sistema vascular, principalmente enfermedades inflamatorias sistémicas: conectivopatías, vasculitis, enfermedades inflamatorias intestinales u otras diferentes a los grupos de estudio. No se consideró criterio de exclusión la HTA o la Dislipemia (DL) cuando estas patologías estuvieran controladas.
3. Patología del sistema vascular previa conocida: Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica.
4. Enfermedades inflamatorias de curso crónico.
5. Enfermedad sistémica grave.
6. Neoplasia activa.
7. Obesidad ($IMC > 35 \text{ Kg/m}^2$)
8. Fumadores activos o exfumadores desde hace menos de 15 años.
9. Negativa a firmar consentimiento informado o retirada del mismo.

4.5. Determinación del tamaño muestral

Según información de Triant et al (172), este estudio se ha diseñado para poder detectar unas diferencias de incidencia de ECV de un 20% entre los pacientes con infección por VIH, asumiendo que el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en la población general en los próximos 10 años en pacientes con riesgo intermedio-bajo es del 10% según las tablas SCORE2, un alfa de 0,05 (dos colas) y beta de 0,2. Considerando una posible pérdida del 5% de participantes incluidos, el tamaño muestral inicial establecido en 2015 fue de 75 sujetos.

4.6. Seguimiento

Se realizó seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio desde el 1 de junio de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2021. Tanto en 2015 como en 2021 se realizó una entrevista de inclusión, previa a la realización de las pruebas diagnósticas, para comprobar los criterios de elegibilidad, la firma del consentimiento informado y extracción analítica. En 2021 se añadió en esta visita un cuestionario de RCV.

Posteriormente, tanto en 2015 como en 2021 se realizaron el resto de pruebas diagnósticas (MDTC y eco-doppler carotídeo). Todas las mediciones radiológicas se realizaron en los mismos aparatos y por los mismos investigadores. Se realizó un seguimiento telemático de los pacientes mediante la revisión de la historia clínica electrónica desde 2015 hasta diciembre de 2021, momento en el recogió retrospectivamente la evolución clínica de los pacientes y la aparición o no de eventos cardiovasculares.

4.7. Recogida de Información:

Los datos se recogieron mediante entrevista directa con el paciente en 2015 y en 2021, y mediante revisión de su historia clínica tanto en 2015 como en 2021, con la recogida de variables clínicas, pruebas de laboratorio y radiológicas realizados en los dos momentos del seguimiento. La medición de la presión arterial y las extracciones de sangre se realizaron en el momento de la entrevista con el paciente y la firma del consentimiento informado, tanto en 2015 como en 2021. La información sobre la citometría de flujo fue facilitada por la Plataforma de Citometría de Flujo del Instituto de investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL) y la información sobre el análisis de adipocinas, por el Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Se diseñó una base de datos que incluyó todas las variables necesarias para responder a los objetivos del estudio. Por tanto, todas las variables fueron recogidas en dos momentos del seguimiento, tanto en 2015 como en 2021, siguiendo las definiciones y criterios previamente acordados y no se modificaron a lo largo del estudio para minimizar sesgos. Los resultados fueron analizados y comparados, y los datos clínicos se recopilaron y revisaron de los registros médicos de la historia clínica electrónica.

4.8. Descripción de variables:

Los datos de identificación fueron codificados.

4.8.1. Variables sociodemográficas:

- Edad y sexo: Se incluyeron pacientes varones y mujeres. La edad se estableció en años.

4.8.2. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales:

En todos los pacientes incluidos se determinó la existencia de factores de RCV universalmente aceptados y el control de los mismos, recogidos tanto en 2015 como en 2021.

- HTA: Se recogió la tensión arterial sistólica y diastólica en mmHg. Se consideró que un paciente cumplía los criterios de inclusión y exclusión si la TAS era <140 mmHg y la TAD < 90 mmHg.
- DM: Se consideró que un paciente estaba diagnosticado de DM si cumplía los criterios diagnósticos de la “American Diabetes Association” (159).
- Hipercolesterolemia: Se recogió la concentración de colesterol total en mg/dl, de LDL en mg/dl, de HDL en mg/dl y de triglicéridos en mg/dl.
- Hábito tabáquico: Se excluyeron los pacientes fumadores o exfumadores de menos de 15 años. En los fumadores de hace más de 15 años se cuantificó el consumo de tabaco mediante el Índice acumulado calculado con la siguiente fórmula: No paquetes día $\times$ número de años.
- Consumo de alcohol: Se cuantificó en gramos de alcohol al día. Se calculó los gramos de alcohol ingeridos al día mediante la cuantificación de unidades de bebida estándar.
- Medidas antropométricas como la talla, el peso, el diámetro abdominal y se calculó el Índice de masa corporal con la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$.
- Cálculo del SCORE y SCORE2: se calculó el SCORE y el SCORE2 en 2015 y 2021 a partir de la edad, el sexo, los niveles de lípidos, el tabaquismo y la tensión arterial.

4.8.3. Antecedentes médico-quirúrgicos de interés:

Se incluyeron los antecedentes médicos de interés de cada paciente, así como tratamientos recibidos distintos al TAR, como fármacos hipolipemiantes, antihipertensivos y antidiabéticos.

4.8.4. Variables clínicas:

Todos los datos clínicos incluidos en el análisis del estudio longitudinal se obtuvieron de la entrevista clínica realizada previa a la realización del estudio y mediante la revisión de la historia clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Tanto la entrevista como la revisión de la historia clínica se realizaron en 2015 y en 2021. Los datos que se registraron fueron: tiempo desde el diagnóstico, tiempo desde el inicio de tratamiento, diferentes pautas de tratamiento recibido, tiempo total de tratamiento, estadio de la infección al diagnóstico, cifra de Linfocitos T CD4 nadir y CV cénit.

4.8.5. Determinación del GIM mediante eco-doppler carotídeo:

Los estudios ultrasonográficos se realizaron por el mismo neurólogo acreditado para la realización de la técnica tanto en 2015 como en 2021, con un ecógrafo SIEMENS Accuson X300 PE. Para evitar variaciones circadianas de los valores de la reactividad vasomotora, los estudios se llevaron a cabo entre las 8:00 y las 11:00, en una sala sin ruido ni interferencias externas y una temperatura constante de 22 °C. Los pacientes acudían en ayunas, evitando el consumo de café durante las 24 horas previas a la realización de la prueba. Todas las mediciones se realizaron utilizando imágenes longitudinales y transversales de la arteria carótida común con una sonda de 8 MHz, y fueron almacenadas en formato digital.

La ecografía de la pared arterial muestra dos líneas ecogénicas que se corresponden con las luz-íntima y media-adventicia del vaso. La distancia entre estas dos líneas representa el engrosamiento combinado de la capa íntima y media de la pared arterial y se define como GIM (122).

Para la medición del GIM se exploró el territorio carotídeo de forma estandarizada con el participante en posición supina y el cuello extendido y ligeramente girado en dirección contralateral al lado estudiado. Se estudiaron y examinaron 3 segmentos predeterminados de las arterias a ambos lados y libres

de placa de ateroma. El GIM se midió a una distancia de 1 cm debajo del bulbo carotídeo, en la pared posterior del vaso (123). Todas las mediciones se realizaron al final de la diástole.

Para cada paciente, se tomaron tres medidas en cada lado y el resultado se expresó como el valor medio del GIM. Se registró también el valor máximo obtenido en cada lado y expresado como GIM max. Además, se recogió la presencia o no de placas de ateroma en cada ACC, AC izquierda y carótida externa, reflejándose su tamaño, morfología, ecogenicidad y cuantificación del grado de estenosis en su caso. El IMT patológico se definió como un engrosamiento $\geq$ mayor o igual de 0,9 mm de la capa íntima-media de la pared arterial, y la placa de aterosclerosis carotídea se definió como una protrusión en la luz arterial mayor de 1,5 mm, un engrosamiento mayor del 50 % del IMT circundante, o como la demostración de una protrusión focal mayor de 0,5 mm en la luz arterial (160).

4.8.6. Cuantificación del calcio coronario mediante TAC:

Se procedió a la realización de una TAC tanto en 2015 como en 2021 para la determinación no invasiva de enfermedad coronaria subclínica. La TAC se realizó en el servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Todos los pacientes firmaron un segundo consentimiento específico para la realización del TAC.

Todos los pacientes se sometieron a MDTC en un escáner de TAC de 64 cortes para determinar CAC tanto en 2015 como en 2021 (Optima; GE Healthcare, EE. UU.), y el estudio de imagen fue interpretado en los dos momentos por el mismo radiólogo acreditado (Dr. Parra). La visualización coronaria se logró sin contraste utilizando el modo de volumen de alta resolución, y se utilizó una técnica de adquisición prospectiva con monitorización de la frecuencia cardíaca.

La cantidad de calcio en las arterias coronarias se midió usando el software SmartScore® y la cantidad de calcio se expresó usando la puntuación de Agatston. Las puntuaciones de cada lesión se consideran por separado en cada territorio arterial y la suma de las lesiones calcificadas dará lugar a la cantidad de calcio total (calcium score) (161). Los pacientes se clasificaron en 4 grupos, según su puntuación CAC: 0 (normal); 1-100 (riesgo cardiovascular bajo a moderado); 101-400 (riesgo cardiovascular moderado a alto); y > 400 (alto riesgo

cardiovascular) (162). Una puntuación CAC > 100 indica una alta probabilidad de enfermedad arterial coronaria.

A partir de la determinación del CAC, se calculó el riesgo MESA (120) en 2015 y en 2021. Este score, permite estimar el riesgo de ECV a 10 años utilizando los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, origen étnico, diabetes, tabaquismo, perfil lipídico y presión arterial sistólica) y el CAC.

4.8.7. Determinaciones Bioquímicas:

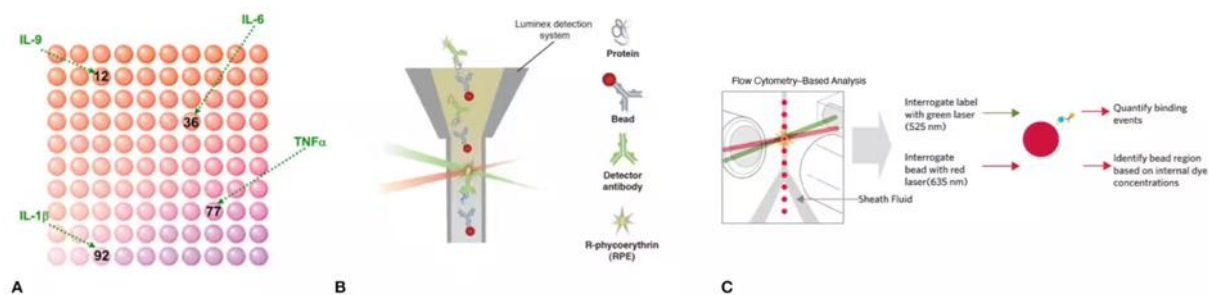
Se extrajo una analítica en el momento de la entrevista tanto en 2015 como en 2021, con la determinaron los parámetros siguientes en ambos momentos: Ácido úrico, creatinina plasmática, urea, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transferasa (GGT), bilirrubina total, PCRu, VSG y hemograma completo. Dichas determinaciones se realizaron en el laboratorio de Análisis clínicos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Estas dos analíticas se realizaron “ad hoc” para el estudio, independientemente de las determinaciones secuenciales extraídas para el control clínico, inmunológico y virológico que requería su asistencia en consulta.

a. Adipocinas:

El análisis de adipocinas se realizó en el laboratorio del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en la extracción realizada en el año 2021 en el momento de la entrevista. Para ello, se usó la técnica de inmunoensayo de Luminex, cuya tecnología es capaz de detectar y cuantificar simultáneamente múltiples proteínas, como citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento. Este sistema produce resultados comparables a los ensayos convencionales como ELISA y PCR, pero con mayor eficiencia y rendimiento (163). El uso de microesferas de diferente tamaño y distinguibles por sus propiedades de dispersión de luz, permite la detección simultánea de proteínas mediante una reacción de multiplex (164). Con pequeños componentes magnéticos derivados del hierro, las partículas son atraídas por un campo magnético, resultando en una separación eficiente y la resuspensión completa de la muestra (164).

La tecnología xMAP mide hasta 80 proteínas diferentes simultáneamente por pocillo. Los anticuerpos de captura se unen a las perlas Luminex. La conjugación de un anticuerpo específico con una perla distinta permite el análisis múltiple en un solo pocillo. Las muestras se mezclan con los conjuntos de microesferas. Las proteínas de la muestra están unidas a los anticuerpos de captura. Se añaden anticuerpos de detección marcados con fluorescencia (ficoeritrina) específicos para los analitos de interés, formando un sándwich antígeno-anticuerpo. Los ensayos se leen en un instrumento Luminex donde un láser clasifica el tipo de perla para determinar la proteína detectada, mientras que un segundo láser determina la magnitud de la proteína. El uso del Luminex se muestra en la figura 7.

Figura 7. Funcionamiento de Luminex (163). A. Los anticuerpos de captura se unen a las perlas Luminex; B. Las muestras se mezclan con los conjuntos de microesferas; C. Los ensayos se leen en un instrumento Luminex.



El panel de perlas magnéticas usadas para el análisis de adipocinas en nuestro estudio, fue un panel de adipocitos humanos llamado MILLIPLEX® MAP, constituido por un kit de 11 plex que se utiliza para la cuantificación simultánea de cualquiera o todas las siguientes citocinas: adiponectina, leptina, resistina, HGF, IL- β , IL-6, IL -8, MCP-1, NGF, PAI-1 y TNF α . Sin embargo, para nuestro estudio, solo se analizaron la adiponectina, leptina y resistina y se usó 500 ul de muestra por cada suero de paciente.

El análisis de adipocinas se realizó en el suero de los pacientes en 2021. Los resultados se compararon con muestras de sujetos sin infección por VIH y con bajo RCV procedentes, procedentes del Biobanco del laboratorio del Instituto de Investigación Sanitaria de Valdecilla (IDIVAL). Los sujetos control se

emparejaron por número de muestras (70) por sexo y edad con los pacientes del estudio.

b. Células progenitoras endoteliales:

Las muestras de sangre periférica se extrajeron en el momento de la entrevista tanto en 2015 como en 2021 y se procesaron en el laboratorio del IDIVAL mediante suspensión de células mononucleares. Posteriormente se llevo a cabo la cuantificación de CPEs por citometría de flujo. La citometría de flujo es una técnica de análisis multiparamétrico en la que se hace pasar una suspensión de células alineadas a través de un haz de láser. La señal producida por el impacto de cada célula es recogida por diferentes detectores. Su conversión en señales eléctricas y su posterior digitalización permite analizar varios parámetros. Las señales de fluorescencia proceden de fluoróforos unidos a un anticuerpo que son capaces de reconocer la molécula diana, y la cantidad de fluorescencia emitida es proporcional a la cantidad de componentes detectados.

Las células se aislaron siguiendo el protocolo del gradiente de densidad de Ficoll (103). Se extrajeron de cada paciente 2 tubos heparinizados de sangre de 3,5 ml cada uno. En 2 tubos de 15 mL, se añadió primero 3,5 ml de Ficoll-Paque TM PLUS y posteriormente la muestra de sangre con ayuda de una pipeta. Seguidamente se centrifugaron a 1.200 revoluciones por minuto durante 25 minutos, a una temperatura de 18-22 °C.

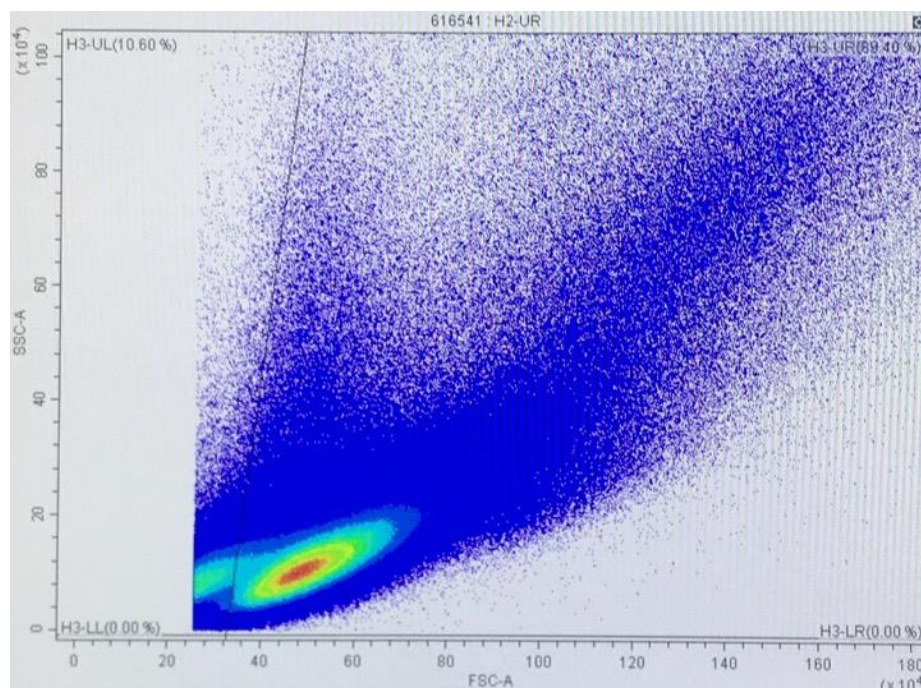
Después de la centrifugación, se obtuvo la separación de los distintos componentes de la sangre en 4 fases: una fracción superior con el plasma, una fase intermedia fina con las células mononucleares, una fracción inferior con el Ficoll y una última fracción con los granulocitos y los eritrocitos. Se aspiró la fase intermedia con las células mononucleares con una pipeta, se pasó a un tubo de 50 mL, y se completó hasta 40 ml con PBS (Phosphate Buffered Saline) y un 2% de suero salino fisiológico estéril. Se centrifugó de nuevo a 3000 rpm 5 minutos entre 18-22 °C, se decantó el sobrenadante y se suspendieron las células con 14 ml de PBS. Se centrifugó una tercera vez a 1500 rpm 10 minutos entre 4 y 8 °C.

Según el número de células, se añadió el volumen de anticuerpo correspondiente (1 µl de anticuerpo por cada 10^6 células). Después de los dos lavados, se suspendió el pellet y se añadió 1 ml de PBS + 2% FBS a cada uno de los tubos

de células, y se contó el número de células existente en ellos. En uno de los tubos se añadió la mezcla de anticuerpos CD-34 PE, KDR-APC y CD62E-FITC, mientras que en otro tubo se añadieron los anticuerpos CD34-FITC, KDR-APC y CD 133-PE. Tras 20 minutos de incubación, se añadió 5 ml de PBS+2% de FBS y se volvió a centrifugar para eliminar el exceso de marcaje y uniones específicas. Tras dos lavados, las muestras fueron resuspendidas en 500 µl de PBS+2% FBS y se pasaron por un filtro de 5 µm para eliminar agregados celulares. Las poblaciones en estudio se separaron en un citómetro de flujo modelo BD FACS Aria 1, y los resultados obtenidos se analizaron con el Software FACSDiva V5.03 ModFit V3.0. (figura 8). Dichos análisis se llevaron a cabo por el técnico encargado del manejo del citómetro del IDIVAL. Las poblaciones identificadas para cada una de las muestras fueron: CPEs CD34+, CPEs tempranas (CD34+ KDR+ CD 133-) y CPEs muy tempranas (CD34+ KDR+ CD133+).

Para la conservación de las células mononucleares se prepararon 2 crioviales con codificación 2D y se metieron en el congelador a -80 °C durante 4 horas. Pasado este tiempo se almacenaron en el tanque de nitrógeno líquido.

Figura 8: Análisis de los resultados de la citometría de flujo con el Software FACSDiva V5.03 ModFit V3.0.



4.9. Análisis de resultados:

Los datos cuantitativos se muestran como media y desviación estándar (DE), o como mediana con rangos absolutos o intercuartílicos (Q1-Q3). Las variables cualitativas se resumieron utilizando frecuencias absolutas y relativas, junto con intervalos de confianza (IC) del 95%. Cada variable fue estudiada para evaluar su distribución paramétrica o no paramétrica con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para detectar las diferencias entre dos variables cuantitativas se utilizó la t de Student para muestras pareadas, y para hacerlo entre dos variables cualitativas la Chi cuadrado. Para el análisis de correlación entre dos variables cuantitativas paramétricas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (R) con un modelo de regresión lineal. Se realizó regresión lineal múltiple en el caso de algunas variables cuantitativas, cruda y ajustada por edad y sexo, y FRCV. Se consideró significativa una $P < 0,05$ de dos colas. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando STATA/IC 16.1.

4.10. Consideraciones éticas:

Todos los sujetos incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado de acuerdo a la declaración de Helsinki, previo a su inclusión en el mismo. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (Ref: 2015.09) según la normativa local. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente en 2015 y en 2021.

La no participación en el proyecto en ningún caso afectó a la valoración periódica de los pacientes en la consulta de Enfermedades Infecciosas. Los pacientes fueron informados del resultado de las exploraciones.

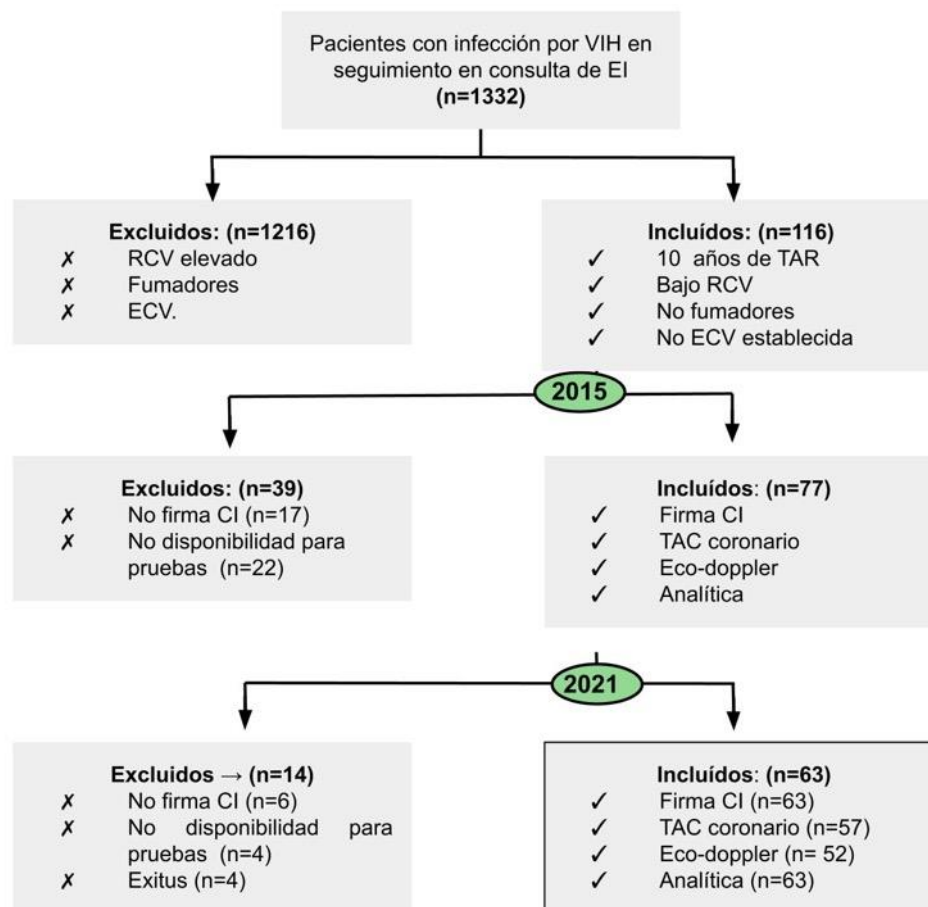
Los datos fueron anonimizados y tratados de un modo confidencial con arreglo a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Se mantuvo la confidencialidad de la información con arreglo a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre y la Ley de Cantabria 7/2002, 10 de Diciembre, de Ordenación Sanitaria de Cantabria.

5. RESULTADOS

5.1. Demografía y comorbilidades.

De los 1332 pacientes con infección por VIH atendidos en la consulta de Enfermedades Infecciosas, 77 (5,8%) cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión en 2015 (Figura 8).

Figura 8: Flujoograma de selección de la población.



VIH, Virus de la inmunodeficiencia humana; EI, enfermedades infecciosas; RCV, Riesgo cardiovascular; TAR, tratamiento antirretroviral; ECV, enfermedad cardiovascular; CI, consentimiento informado; TAC, tomografía axial computarizada.

En todos los pacientes (n= 77) se realizó un seguimiento durante 6 años. Hubo una pérdida en 14 de ellos a lo largo de este tiempo: 6 rechazaron continuar el estudio, 4 no pudieron acudir para la realización de las exploraciones; y 4 fallecieron por causas no cardiovasculares. Por tanto, 77 pacientes se incluyeron

en el año 2015 y 63 pacientes finalizaron el seguimiento al cabo de 6 años en 2021 63. Durante el período de seguimiento, 3 pacientes presentaron eventos cardiovasculares (2 pacientes accidentes cerebrovasculares isquémicos y 1 paciente síndrome coronario agudo) y 9 desarrollaron tumores de órgano sólido (Tabla 4).

Tabla 4. Incidencia de neoplasias desarrolladas en 9 pacientes del estudio a lo largo del seguimiento y evolución de la enfermedad.

Localización/ tipo de neoplasia (n=9)	Evolución
1. Carcinoma urotelial	Exitus
2. Adenocarcinoma páncreas	Exitus
3. Hepatocarcinoma	Exitus
4. Adenocarcinoma próstata	Exitus
5. Adenocarcinoma próstata	Vivo
6. Cáncer pulmón	Vivo
7. Cáncer pulmón, carcinoma esófago/lingual y neoplasia pene.	Vivo
8. Carcinoma epidermoide de cervix	Vivo
9. Carcinoma vagina	Vivo

Las principales características de los pacientes del estudio están recogidas en la Tabla 5. La edad media en 2015 fue de $49,9 \pm \text{DE } 10,5$ años, y la mayoría fueron varones (63,5%). En 2015, el 17,5% ($n = 11$) de los pacientes presentaron hipertensión arterial HTA), y el 12,7% ($n = 8$) recibían tratamiento con estatinas. En 2021, el 42,9% ($n = 27$) presentó HTA, mientras que el 31,7% ($n = 20$) recibió estatinas. Presentó DM 1 paciente (1,6%) en 2015 y 7 (11,11%) en 2021. La LDL aumentó desde una media de $109,1 \pm 34,5$ mg/dL a $120,3 \pm 42,8$ mg/dL, y el colesterol total aumentó desde $183,4 \pm 50,5$ mg/dL a $190,6 \pm 48,8$ mg/dL. El valor de la VSG se incrementó en 4.7 mm/h ($P = 0,03$), y la PCR-US en 1,6 mg/mL ($p < 0,01$). Se observó un aumento significativo de la bilirrubina en 0,16 g/dL ($p < 0,01$); así como una disminución en la función renal, con un aumento de la creatinina en 0.04 mg/dL ($p < 0,05$).

5.2. Características clínicas y analíticas asociadas a la infección por el VIH.

Se recogieron las variables clínicas y analíticas asociadas a la infección por VIH. El tiempo de evolución medio de los pacientes en 2021 fue de $267,9 \pm 81$ meses desde el diagnóstico de la infección, y recibieron una media de $227,6 \pm 75,3$ meses de tratamiento. La situación inmunológica y virológica de los pacientes incluidos al diagnóstico fue la siguiente: se observó una media de Linfocitos T CD4/mL nadir de $265,1 \pm 172,6$ y una CV cénit de $245,135 \pm 758,358$ copias/mL. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las cifras de linfocitos T CD4: $693,6 \pm 373,6$ en 2015 y $609,5 \pm 286,1$ en 2021 ($p = 0,01$); así como en el cociente CD4/CD8: $0,9 \pm 0,4$ en 2015 y $1,0 \pm 0,5$ en 2021 ($p = 0,02$). (Tabla 5).

Tabla 5: Características clínicas y analíticas de los 63 pacientes incluidos en el estudio.

Parámetro	Pacientes 2015 n (%) (n=63)	Pacientes 2021 n (%) (n=63)	Valor P*
Edad, años (media $\pm$ DE)	49,9 $\pm$ 10,5	54,4 $\pm$ 11,2	
Sexo, varones (%)	40 (63,5)	40 (63,5)	
Peso (media $\pm$ DE, kg)	75,9 $\pm$ 13,7	77,4 $\pm$ 17,6	0,44
Media IMC (kg/m ²)	26,3 $\pm$ 4,2	27,4 $\pm$ 4,3	0,02
Fumador			0,000
Activo	3 (4,8)	5 (7,9)	
Exfumador	24 (38,1)	26 (41,3)	
Nunca	36 (57,1)	32 (50,8)	
Mediana paquetes año	12 (7-22)	12 (7-21)	0,09
DM	1 (1,6)	7 (11,1)	0,01
HTA	11 (17,5)	27 (42,9)	0,001
Tratamiento con estatinas	8 (12,7)	20 (31,7)	0,000
Perfil lipídico:			
Glucosa	95,9 $\pm$ 31,3	104,8 $\pm$ 25,2	0,001
Colesterol HDL	51,6 $\pm$ 18,8	55,0 $\pm$ 25,4	0,27
Colesterol LDL	109,1 $\pm$ 34,5	120,3 $\pm$ 42,8	0,03
Colesterol total	183,4 $\pm$ 50,5	190,6 $\pm$ 48,8	0,36
Triglicéridos	152,8 $\pm$ 125,0	143,8 $\pm$ 109,4	0,50
Función hepática y renal:			
GOT (u/l)	36,2 $\pm$ 23,3	32,6 $\pm$ 31,1	0,31
GPT (u/l)	42,2 $\pm$ 41,7	33 $\pm$ 32,1	0,08
GGT (u/l)	66,3 $\pm$ 41,5	37,8 $\pm$ 42,4	0,000
Bilirrubina (g/dl)	0,53 $\pm$ 0,29	0,69 $\pm$ 0,39	0,001
Proteínas T (g/dl)	7,3 $\pm$ 0,4	7,2 $\pm$ 0,6	0,1
Albúmina (mg/dl)	4,3 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 6,2	0,19
Creatinina (mg/dl)	0,88 $\pm$ 0,2	0,92 $\pm$ 0,25	0,02
Urea (mg/dl)	38,1 $\pm$ 11,3	39,9 $\pm$ 14,7	0,27
CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	87 $\pm$ 8,4	81 $\pm$ 12,9	0,000
Marcadores de inflamación:			
VSG	12,8 $\pm$ 10,9	17,5 $\pm$ 19	0,03
PCRu	0,13 $\pm$ 0,13	1,7 $\pm$ 1,6	0,000

VIH				
Zenith CV	245135 ± 758358	245135 ± 758358	-	
Linfocitos TCD4 actual (cel/ul)	693,6 ± 373,6	609,5 ± 286,1	0,01	
CD4/CD8	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,017	
Linfocitos totales/ml	2123,3 ± 743,7	2872,1 ± 4933,3	0,24	
Meses desde diagnóstico VIH	207,9 ± 81,8	267,9 ± 81,8	-	
TAR (meses)	167,2 ± 75,3	227,6 ± 75,3	-	

IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar; CV, carga viral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; DM, diabetes mellitus; HTA, hipertensión arterial; VSG, velocidad de sedimentación; PCR, proteína C reactiva. *Test de chi-cuadrado de dos colas para variables cualitativas y t de student para datos emparejados de dos colas para variables cuantitativas.

5.3. Tratamiento antirretroviral.

El tiempo total de tratamiento con ITIANs, TDF, TAF, ABC, ITINNs, NVP, IPs, IIs, DTG y BIC se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. TAR recibido en los 63 pacientes del estudio hasta 2021.

TAR	Pacientes n (%)	Meses de TAR (media ± DE)
ITIANs	62 (98,41)	202,52 ± 75
TDF	57 (90,48)	97,53 ± 60,35
TAF	47 (74,60)	39,06 ± 28,02
ABC	13 (20,63)	17,05 ± 41,27
ITINNs	57 (90,48)	117,35 ± 68,23
NVP	7 (11,11)	6,21 ± 24,38
IPs	40 (63,49)	65 ± 72,54
INIs	32 (50,79)	27,14 ± 36,43
DTG	15 (23,81)	7,67 ± 18,19
BIC	10 (15,87)	4,83 ± 11,51

TAR, terapia antirretroviral; CAC, calcio arterial coronario score; ITIANs, Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TDF, Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF, Tenofovir Alafenamida; ABC, Abacavir; ITINNs, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; NVP, Nevirapina; IPs, Inhibidor de la proteasa; INIs, Inhibidor de la integrasa; DTG, Dolutegravir; BIC, Bictegravir.

Se realizó un estudio de correlación entre la duración de los tratamientos prescritos con FRCV (HTA, DM, LDL, HDL, colesterol total y triglicéridos), encontrándose una correlación positiva moderada estadísticamente significativa entre la duración del tratamiento con abacavir y el nivel de triglicéridos (R = 0,34;

P = 0,01). Por otro lado, se encontró una correlación negativa moderada significativa entre los meses de tratamiento con dolutegravir y los niveles de LDL (R = -0,37; P = 0,005), una correlación negativa débil entre los meses de tratamiento con abacavir (R = -0,25; P = 0,05), nevirapina (R = -0,27; P = 0,04), y dolutegravir (R = -0,29; P = 0,03), con los niveles de colesterol total y una correlación negativa débil entre los meses de tratamiento con TDF y el nivel de triglicéridos (R = -0,27; P = 0,04). (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación del TAR recibido en los 63 pacientes del estudio hasta 2021 con FRCV.

TAR	HTA		DM		LDL		HDL		Colesterol		Triglicéridos	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
ITIAN	-0,18	0,17	0,14	0,32	-0,15	0,27	-0,23	0,08	-0,19	0,14	-0,1	0,45
TDF	-0,01	0,95	0,004	0,98	-0,14	0,3	0,01	0,92	-0,08	0,56	-0,27	0,04
TAF	0,04	0,78	-0,04	0,78	-0,15	0,26	-0,04	0,79	-0,05	0,72	-0,14	0,27
ABC	-0,03	0,85	-0,07	0,64	-0,05	0,69	-0,24	0,07	-0,25	0,05	0,34	0,01
ITINN	0,18	0,19	-0,01	0,39	0,05	0,75	-0,13	0,34	-0,11	0,41	-0,15	0,26
NVP	-0,23	0,08	0,08	0,58	-0,25	0,06	-0,17	0,19	-0,27	0,04	-0,08	0,57
IP	-0,13	0,32	0,16	0,25	0,05	0,72	-0,1	0,46	0,001	0,99	0,2	0,12
INI	-0,22	0,09	0,07	0,61	-0,19	0,16	0,14	0,31	-0,14	0,29	-0,01	0,95
DTG	-0,14	0,29	-0,21	0,14	-0,37	0,005	0,02	0,88	-0,29	0,03	-0,08	0,55
BIC	-0,14	0,3	-0,03	0,84	-0,19	0,16	-0,12	0,35	-0,21	0,12	-0,03	0,78

R, coeficiente de correlación de Pearson; P, valor P; TAR, terapia antirretroviral; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; ITIANs, Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TDF, Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF, Tenofovir Alafenamida; ABC, Abacavir; ITINNs, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; NVP, Nevirapina; IPs, Inhibidor de la proteasa; INIs, Inhibidor de la integrasa; DTG, Dolutegravir; BIC, Bictegravir; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.

5.4. Resultados de riesgo SCORE, SCORE 2, CAC y riesgo MESA.

En cuanto a la evaluación de RCV, la media de los resultados del SCORE en 2015 fue de $0,9 \pm 1,2$, comparado con $1,4 \pm 1,7$ ($p < 0,05$) en 2021. No hubo pacientes con SCORE ≥ 5 en 2015; sin embargo, 3 pacientes presentaron un SCORE ≥ 5 en 2021, un indicativo de alto RCV según las guías europeas de 2016 [7]. Por otro lado, el SCORE2 medio en 2015 fue de $2,9 \pm 2,1$, comparado con $4,4 \pm 3,1$ ($p < 0,05$) en 2021.

La MDTC se realizó en 63 pacientes en 2015 y en 57 pacientes en 2021, y los resultados de los hallazgos se detallan en la Tabla 8. En 2015, 22 pacientes (34,9%) presentaron placas coronarias, en comparación con 29 (46%) en 2021 ($p < 0.05$). En 2015, 7 pacientes (11,1%) tuvieron un CAC score > 100 , comparado a 16 (25.4%) en 2021 ($p < 0.05$). En el grupo con bajo RCV (SCORE < 1), la mayor parte de los pacientes (14/19; 73,7%) tenían un CAC normal (CAC = 0). Sin embargo, los restantes 5 pacientes con bajo RCV (26,3%) tuvieron un resultado de CAC bajo-moderado (CAC 1–100) ($p = 0,007$). En el grupo de RCV alto (SCORE > 5), todos los pacientes (3/3) tuvieron un CAC > 100 ($p = 0,036$). El riesgo MESA en 2015 (incluyendo FRCV y el CAC) fue de $3,4 \pm 5,8$, comparado con $6,0 \pm 8,6$ ($p < 0,05$) en 2021.

Tabla 8. Resultados del SCORE, SCORE2, CAC (Unidades Agatston), MESA y GIM en 2015 y 2021.

Parámetros	Pacientes 2015 (n = 63)	Pacientes 2021 (n = 63)	Valor p^*
SCORE			
mediana (RIC)	0 (0 - 1,5)	1 (0 - 2)	,000
media $\pm$ SD	$0,9 \pm 1,2$	$1,4 \pm 1,7$	,000
SCORE < 1 (bajo)	33 (52,4)	22 (34,9)	,000
SCORE ≥ 1 and < 5 (moderado)	30 (47,6)	32 (50,8)	,000
SCORE ≥ 5 (alto), n (%)	0 (0)	3 (4,8)	,000
SCORE2 media $\pm$ SD	$2,9 \pm 2,1$	$4,4 \pm 3,1$	,000
Riesgo MESA media $\pm$ SD	$3,4 \pm 5,8$	$6,0 \pm 8,6$	,000
Agatston media $\pm$ DE	$85,4 \pm 415$	$242,5 \pm 10.169,5$	0,04
0 (normal), n (%)	45 (71,4)	28 (49,1)	0,000
1–100 (RCV bajo-moderado), n (%)	11 (17,5)	13 (22,8)	0,23
> 100 , n (%)	7 (11,1)	16 (28,1)	0,000
101–400 (RCV moderado-alto), n (%)	4 (6,3)	12 (21,1)	0,006
> 400 (RCV alto), n (%)	3 (4,8)	4 (7)	0,000
GIM			
GIM carotídeo (mm), media $\pm$ DE	$0,74 \pm 0,15$	$0,82 \pm 0,14$	0,000
GIM carotídeo (mm) $> 0,9$, n (%)	10 (15,8)	14/52 (26,9)	0,01
Placas carotídeas, n (%)	7 (11,1)	15/52 (28,8)	0,03

SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation; RIC, rango intercuartílico; SCORE2, Systemic Coronary Risk Estimation-2; Riesgo MESA, score del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis; CAC, coronary artery calcium; RCV, riesgo cardiovascular; GIM, grosor íntima-media; DE, desviación estándar. *Test de chi-cuadrado de dos colas para variables cualitativas y t de student para datos emparejados de dos colas para variables cuantitativas.

5.4.1. Resultados de CAC estratificado en mayor y menor a 100 UA y el TAR.

En la Tabla 9 se muestra el uso de distintos TAR en pacientes con CAC score menor a 100 UA y mayor a 100 UA. Entre los pacientes de CAC > 100, el uso de dolutegravir fue significativamente mayor ($P = 0,02$), con un CAC medio de 1156 ± 2731 y una pauta media de dolutegravir de $38,6 \pm 20,2$ meses. Los pacientes con CAC < 100 (CAC medio de 0) y tratados con dolutegravir recibieron una pauta media de $31,8 \pm 22,2$ meses.

Tabla 9. Resultados del CAC en 2021 (estratificado en menor y mayor de 100), según el TAR recibido.

TAR	CAC < 100 n (%) (n = 41)	CAC >100 n (%) (n = 16)	Valor P^*
ITIANs	40 (9,7)	16 (100)	0,76
TDF	38 (92,7)	14 (87,5)	0,69
TAF	34 (82,9)	9 (56,3)	0,1
ABC	6 (14,6)	6 (37,5)	0,15
ITINNs	37 (90,2)	14 (87,5)	0,67
NVP	3 (7,3)	3 (18,75)	0,42
IPs	28 (68,3)	8 (50)	0,43
Is	19 (46,3)	11 (68,8)	0,21
DTG	6 (14,6)	8 (50)	0,02
BIC	7 (17,1)	3 (18,75)	0,53

TAR, terapia antirretroviral; CAC, calcio arterial coronario score; ITIANs, Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TDF, Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF, Tenofovir Alafenamida; ABC, Abacavir; ITINNs, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; NVP, Nevirapina; IPs, Inhibidor de la proteasa; INIs, Inhibidor de la integrasa; DTG, Dolutegravir; BIC, Bictegravir. *Test de chi-cuadrado de dos colas para variables cualitativas.

5.4.2. Correlación del CAC con FRCV, factores asociados al VIH y marcadores de inflamación.

La correlación entre los resultados del CAC en 2021 con el SCORE, FCV clásicos (HTA, DM, sexo, consumo de tabaco), factores relacionados con el VIH, marcadores de inflamación (VSG, PCRu, adipocinas), y la presencia de placas carotídeas se detalla en la Tabla 10. Se encontró una correlación positiva fuerte del CAC en 2021 con el riesgo MESA ($R = 0,79$, $P = 0,000$). Además, se encontró

una correlación positiva moderada significativa de CAC en 2021 con el SCORE2 ($R = 0,3$, $P = 0,03$), los meses de tratamiento con abacavir ($R = 0,34$, $P = 0,01$) y dolutegravir ($R = 0,4$, $P = 0,002$); y los marcadores de inflamación ESR ($R = 0,42$, $P = 0,002$) y uCRP ($R = 0,29$, $P = 0,04$). Se realizó un análisis multivariado del CAC, ajustado por parámetros de riesgo cardiovascular (edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, colesterol, triglicéridos e índice de masa corporal), con un R del puntaje CAC de 0,19 ($P = 0,04$).

Tabla 10. Correlación del CAC con el GIM, SCORE, FRCV, parámetros analíticos asociados al VIH, TAR, marcadores de inflamación (VSG, PCRu, adipocinas) y CPEs.

Correlación de CAC en 2021	R	Valor p
SCORE en 2021	0,13	0,34
SCORE2 en 2021	0,3	0,03
MESA en 2021	0,79	0,000
GIM en 2021	0,26	0,07
FRCV clásicos en 2021		
HTA	-0,19	0,16
DM	-0,45	0,001
Sexo	-0,17	0,21
Edad	0,19	0,15
Tabaco	0,11	0,43
IMC	-0,08	0,6
Perfil lipídico		
LDL	-0,21	0,13
HDL	-0,14	0,31
Colesterol total	-0,2	0,15
Triglicéridos	0,04	0,8
Factores asociados al VIH		
CD4 2021	-0,06	0,66
CD4/CD8 2021	-0,07	0,62
Nadir CD4 al diagnóstico	-0,13	0,34
Nadir CD4 al diagnóstico < 200	0,15	0,28
Zenith CV	-0,02	0,87
Zenith CV > 200,000	0,03	0,84
Meses infección	0,04	0,76
Meses tratamiento	0,04	0,76
TAR (meses)		
IPs	-0,05	0,74
ITIANs	0,02	0,9
TDF	0,003	1
TAF	-0,16	0,23
ABC	0,34	0,01
ITINNs	-0,03	0,83
NVP	0,05	0,71
INI	0,15	0,27
BIC	-0,02	0,88
DTG	0,4	0,002
Marcadores de inflamación		

VSG	0,42	0,002
PCRu	0,29	0,04
Adiponectina	-0,05	0,72
Resistina	-0,06	0,65
Leptina	-0,11	0,43
CPEs		
CD34+309+133+	-0,09	0,53
CD34+309+133-	0,15	0,3

R, coeficiente de correlación de Pearson; CAC, calcio arterial coronario score; SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation; SCORE2, Systemic Coronary Risk Estimation-2; MESA, score del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis; GIM, grosor íntima-media; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; DM, Diabetes mellitus; LDL, low-density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; CV, carga viral; TAR, terapia antirretroviral; ITIANs, Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TDF, Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF, Tenofovir Alafenamida; ABC, Abacavir; ITINNs, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; NVP, Nevirapina; IPs, Inhibidor de la proteasa; INIs, Inhibidor de la integrasa; DTG, Dolutegravir; BIC, Bictegravir; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCRu, proteína C reactiva ultrasensible; CPE, células progenitoras endoteliales.

En la Tabla 11 se detalla la correlación entre la progresión del calcio score medida en UA (CAC 2021- CAC 2015) con FRCV, factores asociados al VIH y marcadores de inflamación. Se observó una correlación positiva moderada significativa de la progresión del CAC con los meses de tratamiento con abacavir ($R = 0,31$, $P = 0,02$) y dolutegravir ($R = 0,38$, $P = 0,002$); y con los marcadores de inflamación VSG ($R = 0,42$, $P = 0,001$) y PCRu ($R = 0,27$, $P = 0,04$). Se encontró una correlación negativa moderada entre la progresión del CAC y la presencia DM ($R = -0,47$, $P < 0,001$).

Tabla 11. Correlación entre la progresión del CAC (CAC 2021- CAC 2015) y del GIM (GIM 2021 - GIM 2015) con FRCV, marcadores de inflamación, CPEs y factores asociados al VIH.

FRCV y factores VIH	Progresión CAC (CAC 2021- CAC 2015)		Progresión GIM (GIM 2021 - GIM 2015)	
	R	Valor <i>P</i>	R	Valor <i>P</i>
Edad	0,19	0,14	0,07	0,61
Sexo	-0,17	0,18	0,07	0,57
Riesgo SCORE a 10 años	0,13	0,33	0,04	0,78
IMC	-0,08	0,56	0,16	0,22
Fumador	0,11	0,41	0,31	0,02
DM	-0,47	0,000	-0,32	0,02
HTA	-0,18	0,17	-0,12	0,38
Perfil lipídico				
Colesterol HDL	-0,15	0,26	-0,23	0,08
Colesterol LDL	-0,2	0,12	-0,36	0,01
Colesterol total	-0,2	0,12	-0,28	0,04
Triglicéridos	0,04	0,76	-0,01	0,67
Marcadores de inflamación				
VSG	0,42	0,001	-0,27	0,04
PCRu	0,27	0,04	-0,23	0,03
Adiponectina	-0,06	0,65	-0,16	0,24
Resistina	-0,04	0,76	-0,07	0,59
Leptina	-0,12	0,37	0,12	0,34
CPEs				
CD34+309+133+	-0,12	0,39	0,2	0,14
CD34+309+133-	0,03	0,84	0,05	0,71
VIH				
CV zenith	-0,02	0,91	0,08	0,56
CV zenith >200000	0,03	0,8	-0,07	0,59
Nadir CD4	-0,12	0,34	-0,05	0,68
Nadir CD4 < 200	0,15	0,23	0,02	0,93
Meses infección	0,04	0,77	0,07	0,61
Meses tratamiento	0,04	0,74	0,22	0,09
ITIANs	0,01	0,92	0,22	0,08
TDF	-0,002	0,98	0,02	0,91
TAF	-0,15	0,24	-0,06	0,63
ABC	0,31	0,02	0,02	0,88
ITINNs	-0,02	0,91	0,13	0,35
NVP	0,06	0,62	0,12	0,37
IPs	-0,06	0,67	-0,01	0,96
INIs	0,14	0,27	0,03	0,84
DTG	0,38	0,002	0,07	0,58
BIC	-0,01	0,96	0,09	0,47

R, coeficiente de correlación de Pearson; CAC, calcio arterial coronario score; GIM, grosor íntima-media; FRCV factores de riesgo cardiovascular, SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation; IMC, índice de masa corporal; DM, Diabetes mellitus; HTA, hipertensión arterial; LDL, low-density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad); HDL, high-density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad); VSG, velocidad de sedimentación globular; PCRu, proteína C reactiva ultrasensible; CPE, células progenitoras endoteliales; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; TAR, terapia antirretroviral; ITIANs, Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TDF, Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF, Tenofovir Alafenamida; ABC, Abacavir; ITINNs, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; NVP, Nevirapina; IPs, Inhibidor de la proteasa; INIs, Inhibidor de la integrasa; DTG, Dolutegravir; BIC, Bictegrovir.

5.4.3. CAC y evolución clínica.

Después de 6 años de seguimiento, tuvieron lugar 2 episodios de ictus isquémico y 1 episodio de infarto agudo de miocardio. Uno de los pacientes presentó un ictus en 2014 y falleció antes del 2021 en relación con un cáncer de próstata avanzado. Por ello, este paciente fue excluido del estudio en 2021. Otro paciente sufrió de un ictus en 2017, con un SCORE moderado 2 en 2015 y 2021, un CAC bajo-moderado de 12 en 2015, y un CAC moderado-alto CAC de 245 en 2021. El paciente que presentó el infarto agudo de miocardio, sufrió el episodio en 2012, con un SCORE moderado de 2 en 2015 y 2021 y un CAC alto de 3.212 en 2015 y de 7.900 en 2021.

5.5. Resultado de la presencia de placas carotídeas y del grosor íntima media (GIM).

La ecografía carotídea se realizó en 63 pacientes en 2015 y en 52 pacientes en 2021. El GIM medio fue de $0,74 \text{ mm} \pm 0,15$ en 2015, comparado a $0,82 \text{ mm} \pm 0,14$ en 2021 ($P < 0,05$). Hubo una diferencia significativa entre la presencia de $\text{GIM} > 0,9 \text{ mm}$ y de placas carotídeas entre 2015 y 2021, tal y como se muestra en la Tabla 7. No se observaron casos de estenosis carotídea mayor del 50%.

5.5.1. GIM y calcio score coronario.

En la Tabla 12 se detalla la presencia de placas carotídeas estratificada según el CAC, donde se encontró un incremento significativo de la presencia de placa carotídea entre los pacientes con CAC > 100 ($P < 0.05$).

Tabla 12. Clasificación de la presencia de placa carotídea (sí/no) según el CAC estratificado por riesgo en los 52 pacientes en los que se determinó el GIM en 2021.

CAC en 2021	Placa carotídea en 2021 (n = 52)		
	No, n/N (%)	Sí, n/N (%)	Valor P^*
0 (normal)	23/24 (95,8)	1/24 (4,2)	,000
1–100 (RCV bajo-moderado)	8/10 (80)	2/10 (20)	,12
101–400 (RCV moderado-alto)	2/11 (18,2)	9/11 (81,8)	,000
> 400 (RCV alto)	1/4 (25)	3/4 (75)	,023

CAC, cuantificación de calcio coronario; RCV: riesgo cardiovascular; GIM: grosor íntima-media. *Test de chi-cuadrado de dos colas para variables cualitativas.

5.5.2. Resultados de GIM estratificado en mayor y menor a 0,9 mm y el TAR.

En la Tabla 13 se muestra el uso de distintos TAR en pacientes con GIM menor a 0,9 mm y mayor a 0,9 mm. No se encontraron diferencias significativas en el uso de los distintos TAR entre ambos grupos.

Tabla 13. Clasificación del valor del GIM estratificado por riesgo según el TAR recibido en los 52 pacientes en los que se determinó el GIM en 2021.

TAR	GIM < 0,9 mm (n= 35)	GIM > 0,9 mm (n= 17)	Valor P^*
ITIANs	35 (100)	17 (100)	
TDF	31 (88,6)	16 (94,1)	0,53
TAF	29 (82,9)	10 (58,8)	0,06
ABC	5 (14,3)	6 (35,3)	0,08
ITINNs	32 (91,4)	16 (94,1)	0,73
NVP	2 (5,7)	4 (23,5)	0,06
IPs	23 (65,7)	10 (58,8)	0,63
IIs	19 (54,3)	9 (52,9)	0,93
DTG	6 (17,1)	6 (35,3)	0,15
BIC	7 (20)	3 (17,6)	0,84

GIM: grosor íntima-media; TAR, terapia antirretroviral; CAC, calcio arterial coronario score; ITIANs, Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TDF, Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF, Tenofovir Alafenamida; ABC, Abacavir; ITINNs, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; NVP, Nevirapina; IPs, Inhibidor de la proteasa; INIs, Inhibidor de la integrasa; DTG, Dolutegravir; BIC, Bictegravir. *Test de chi-cuadrado de dos colas para variables cualitativas.

5.5.3. Correlación del GIM con FRCV, factores asociados al VIH y marcadores de inflamación.

La correlación entre los resultados del GIM en 2021 con el SCORE, FCV clásicos (HTA, DM, sexo, consumo de tabaco), factores relacionados con el VIH, marcadores de inflamación (VSG, PCRu, adipocinas), y la presencia de placas carotídeas se detalla en la Tabla 14. Se observó una correlación positiva moderada y estadísticamente significativa del GIM en 2021 con el SCORE en 2021 ($R = 0,53$, $P = 0,0001$), el SCORE2 en 2021 ($R = 0,55$, $P = 0,000$), el riesgo MESA en 2021 ($R = 0,54$, $P = 0,000$), la edad ($R = 0,45$, $P = 0,001$), la VSG ($R = 0,3$, $P = 0,03$), los meses de tratamiento con nevirapina ($R = 0,3$, $P = 0,03$) y con niveles de linfocitos TCD4 nadir < 200 ($R = 0,29$, $P = 0,04$). Se encontró una correlación negativa moderada significativa del GIM con la presencia de DM ($R = -0,49$, $P = 0,001$) y con la edad ($R = 0,45$, $P = 0,001$).

Tabla 14. Correlación del GIM con el SCORE, FRCV, parámetros analíticos asociados al VIH, TAR, marcadores de inflamación (VSG, PCRu, adipocinas) y CPEs.

Correlación de GIM en 2021	R	Valor P
SCORE en 2021	0,53	0,0001
SCORE2 en 2021	0,55	0,000
MESA en 2021	0,54	0,000
FRCV clásicos en 2021		
HTA	-0,24	0,09
DM	-0,49	0,001
Sexo	-0,3	0,03
Edad	0,45	0,001
Tabaco	0,03	0,85
IMC	0,16	0,27
Perfil lipídico		
LDL	0,03	0,85
HDL	-0,13	0,37
Colesterol total	0,01	0,96
Triglicéridos	0,22	0,12
Factores asociados al VIH		
CD4 2021	-0,16	0,25
CD4/CD8 2021	-0,24	0,08
Nadir CD4	-0,11	0,43
Nadir CD4 < 200	0,29	0,04
Zenith CV	-0,15	0,3
Zenith CV > 200,000	0,17	0,23
Meses tratamiento	0,13	0,36
Meses infección	0,04	0,79
TAR (meses)		
IPs	0,12	0,42
ITIANs	0,06	0,69
TDF	-0,01	0,95
TAF	-0,12	0,38
ABC	0,16	0,27
ITINNs	-0,09	0,56
NVP	0,3	0,03
INI	0,18	0,21
BIC	-0,09	0,52
DTG	0,21	0,14
Marcadores de inflamación		
VSG	0,3	0,03
PCRu	0,06	0,68
Adiponectina	-0,12	0,41
Resistina	-0,26	0,07
Leptina	-0,19	0,2
CPEs		

CD34+309+133+	-0,09	0,54
CD34+309+133-	0,03	0,83

R, coeficiente de correlación de Pearson; GIM, grosor íntima-media, SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; DM, Diabetes mellitus; LDL, low-density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; CV, carga viral; TAR, terapia antirretroviral; ITIANs, Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TDF, Tenofovir Disoproxil Fumarato; TAF, Tenofovir Alafenamida; ABC, Abacavir; ITINNs, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; NVP, Nevirapina; IPs, Inhibidor de la proteasa; INIs, Inhibidor de la integrasa; DTG, Dolutegravir; BIC, Bictegravir; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCRu, proteína C reactiva ultrasensible; CPE, células progenitoras endoteliales.

En la Tabla 11 se detalla la correlación entre la progresión del GIM medido en mm (GIM 2021- GIM 2015) con FRCV, factores asociados al VIH y marcadores de inflamación. Se encontró una correlación positiva moderada entre la progresión del GIM con el inicio del hábito tabáquico ($R = 0,31$, $P = 0,02$) y una correlación negativa moderada de la progresión del GIM con la presencia de DM ($R = -0,32$, $P = 0,02$), nivel de LDL ($R = -0,36$, $P = 0,01$), colesterol total ($R = -0,28$, $P = 0,04$), VSG ($R = -0,27$, $P = 0,04$) y PCRu ($R = -0,23$, $P = 0,03$). No se encontró una correlación significativa entre la progresión del GIM y los factores asociados al VIH.

5.6. Resultado del análisis de adipocinas.

Los resultados de los valores de las adipocinas analizadas en el suero de los pacientes de la cohorte en 2021 y en suero de pacientes control sin infección por VIH y bajo RCV, se muestran en la Tabla 15. Se observaron mayores cifras de resistina ($P = 0.003$) y leptina ($P = 0,001$) en los pacientes del estudio en 2021 con respecto a los pacientes control de una forma significativa. No se encontró una correlación significativa entre las adipocinas y los resultados del CAC y GIM (Tablas 9, 10 y 13).

Tabla 15: Resultados de las adipocinas (adiponectina, resistina, leptina) medidas en los 63 pacientes del estudio en 2021 y en 63 pacientes control sin infección por VIH y bajo RCV en 2021.

Adipocinas	Pacientes del estudio 2021 (n=63)	Controles 2021 (n=63)	Valor P*
Adiponectina (mg/ml)	230,4 ± 762,9	68,5 ± 79,1	0,09
Resistina (mg/ml)	37,3 ± 17,7	29,1 ± 11,3	0,003
Leptina (mg/ml)	29,4 ± 23,3	16 ± 15,2	0,001

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; RCV: riesgo cardiovascular. DE: desviación estándar. *Test de t de student para datos emparejados de dos colas para variables cuantitativas.

5.7. Resultado del análisis de las CPE.

En la Tabla 16 se detallan los resultados de las CPE analizadas en el suero de los pacientes en 2015 y en 2021. Se observó un aumento significativo en todos los tipos de células: células progenitoras hematopoyéticas CD34+ (P < 0,001), células tempranas CD34+ 309+ (P < 0,001), y células muy tempranas CD34+ 309+ 133+ (P < 0,001). No se encontró una correlación significativa entre las CPE y los resultados del CAC y GIM (Tablas 10, 11 y 14).

Tabla 16: Resultados de las CPE (CD34+, tempranas CD34+309+ y muy tempranas CD34+309+133+) en 63 pacientes en 2015 y en 54 pacientes en 2021.

CPE	Pacientes 2015 media ± DE (n=63)	Pacientes 2021 media ± DE (n=54)	Valor P
Progenitoras hematopoyéticas CD34+ cel/ml	67,6 +/- 90,5	979,7 +/- 673,4	0,000
Ratio	0.0075 +/- 0.0096	0.098 +/- 0,067	0,000
Tempranas CD34+309+ cel/ml	0,4 +/- 0,5	14,1 +/- 20,2	0,000
Ratio	0,00004 +/- 0,00005	0.0014 +/- 0,002	0,000
Muy tempranas CD34+309+133+ cel/ml	0,76 +/- 1,08	3,78 +/- 3,87	0,000
Ratio	0,00008 +/- 0,0001	0,00038 +/- 0,00039	0,000

CPE, células progenitoras endoteliales. DE: desviación estándar. *Test de t de student para datos emparejados de dos colas para variables cuantitativas.

Tampoco se encontró una correlación significativa de las CPE con otros marcadores de inflamación, FRCV o factores asociados al VIH (Tabla 17).

Tabla 17: Correlación de las CPE con FRCV, factores analíticos asociados al VIH y marcadores de inflamación.

Correlación de CPE en 2021	Muy tempranas CD34+309+133+cel/ml		Tempranas CD34+309+cel/ml	
	R	Valor P	R	Valor P
SCORE en 2021	-0,21	0,13	-0,13	0,35
FRCV clásicos en 2021				
HTA	0,05	0,72	-0,19	0,18
DM	-0,12	0,39	0,1	0,47
Sexo	0,29	0,04	0,15	0,26
Edad	-0,12	0,43	-0,04	0,78
Tabaco	-0,06	0,67	0,002	0,98
IMC	-0,03	0,86	0,22	0,11
Perfil lipídico				
LDL	-0,08	0,59	-0,23	0,11
HDL	0,03	0,83	0,19	0,19
Colesterol total	-0,06	0,7	-0,09	0,54
Triglicéridos	-0,1	0,46	-0,23	0,09
Factores asociados al VIH				
CD4 2021	0,21	0,14	-0,09	0,53
CD4/CD8 2021	0,05	0,71	-0,18	0,2
Nadir CD4	0,09	0,51	-0,19	0,18
Nadir CD4 < 200	-0,19	0,17	0,16	0,25
Zenith CV	-0,09	0,52	-0,74	0,6
Zenith CV > 200,000	-0,18	0,21	-0,16	0,25
Meses tratamiento	-0,08	0,59	0,17	0,23
Meses infección	-0,08	0,58	0,14	0,32
TAR (meses)				
IPs	0,23	0,1	0,17	0,23
ITIANs	-0,1	0,45	0,18	0,19
TDF	-0,19	0,17	0,12	0,38
TAF	-0,03	0,79	-0,15	0,29
ABC	-0,06	0,67	-0,07	0,62
ITINNs	-0,13	0,36	0,09	0,54
NVP	-0,08	0,57	0,04	0,78
INI	0,15	0,27	0,19	0,15
BIC	-0,07	0,63	-0,1	0,49
DTG	0,18	0,19	0,09	0,51
Marcadores de inflamación				

VSG	-0,12	0,39	-0,09	0,5
PCRu	-0,15	0,3	-0,08	0,59
Adiponectina	-0,03	0,83	-0,05	0,75
Resistina	-0,15	0,28	0,01	0,92
Leptina	0,09	0,53	0,19	0,16

R, coeficiente de correlación de Pearson; CPE, células progenitoras endoteliales; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; DM, Diabetes mellitus; LDL, low-density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad); HDL, high-density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; CV, carga viral; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCRu, proteína C reactiva ultrasensible.

5.8. Resultados del cuestionario de hábitos higiénico-dietéticos.

En la Tabla 18 se recogen los resultados de los hábitos higiénico-dietéticos de los pacientes relacionados con los FRCV, obtenidos mediante la cumplimentación de un cuestionario de 17 preguntas. El 59,6% de los pacientes afirmó sufrir estrés, el 38,6% no realizaba ningún tipo de ejercicio físico y el 23,6% ha sufrido algún episodio de dolor torácico. En cuanto a los hábitos dietéticos según la dieta mediterránea: el 70,2% consumía >3 piezas de legumbres a la semana, el 66,7% más carne blanca que roja, el 54,4% > 2 piezas de fruta diarias, el 47,4% > 2 piezas de verdura al día, el 43,9% > 3 raciones de pescado a la semana, y el 31,6% consumo habitual de frutos secos. Se observó que el 52,6% consumía más de una ración de mantequilla diaria, el 50,9% más de una ración de repostería industrial a la semana, el 40,3% más de una bebida azucarada diaria, y el 10,5% más de un vaso de vino diario.

Tabla 18: Resultados del cuestionario de hábitos higiénico-dietéticos asociados a RCV en los 63 pacientes del estudio en 2021.

Hábitos higiénico-dietéticos	Pacientes 2021 n (%) (n=63)
Episodios de dolor torácico	
Nunca	45 (76,2)
A veces	12 (20,3)
A menudo	2 (3,3)
Presencia de estrés	
Sin estrés	23 (40,4)
De vez en cuando	20 (35,1)
Con frecuencia	7 (12,3)
Continuamente	7 (12,3)
Realización de ejercicio	
> 2-3 veces/semana	31 (54,4)
> 1 vez/semana	3 (5,3)
> 1 vez/mes	1 (1,8)
No	22 (38,6)
Uso de aceite de oliva	48 (84,2)

Uso de aceite oliva > 4 cucharadas/día	11 (19,3)
Consumo > 2 raciones verdura/día	27 (47,4)
Consumo > 2 piezas fruta/día	31 (54,4)
Consumo < 1 ración carne roja/día	32 (56,1)
Consumo < 1 ración mantequilla/día	27 (47,4)
Consumo < 1 bebida azucarada/día	34 (59,7)
Consumo > 7 vasos vino/ semana	6 (10,5)
Consumo > 3 raciones legumbres/semana	40 (70,2)
Consumo > 3 raciones pescado/semana	25 (43,9)
Consumo < 2 raciones repostería industrial/semana	28 (49,1)
Consumo > 3 raciones frutos secos/semana	18 (31,6)
Consumo carne blanca > carne roja	38 (66,7)
Consumo sofrito > 2 veces/ semana	23 (40,4)

RCV: Riesgo cardiovascular.

6. DISCUSIÓN

Las enfermedades oportunistas asociadas a la infección por el VIH han disminuido su incidencia desde la instauración del TAR en 1996, que supuso un aumento en la esperanza de vida, dando paso a comorbilidades asociadas a infección crónica (165).

Entre las comorbilidades de mayor incidencia e importancia, por su potencial gravedad, se encuentra la ECV. La infección por el VIH se asocia a un mayor RCV y a un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares que la población general (166-168). En estos pacientes los factores clásicos de RCV tienen gran importancia, pero la inflamación ocasionada por el virus y el propio TAR también influyen en el desarrollo de ECV (27, 169). Debido a esto es necesario conocer que factores asociados a la infección por VIH que se relacionan con la arterioesclerosis subclínica y la disfunción endotelial.

El estudio presente es el primer estudio que evalúa el papel de marcadores de disfunción endotelial como CPEs o adipocinas, además de marcadores de aterosclerosis subclínica como GIM y puntuación de calcio coronario en la progresión de EVC de los mismos sujetos con infección por VIH y estudia además su relación con parámetros analíticos relacionados con el VIH como la CV y las subpoblaciones linfocitarias.

En estudios previos se ha demostrado una mayor incidencia de aterosclerosis entre los pacientes infectados por el VIH (170-172), y la aterosclerosis subclínica se puede evaluar mediante la puntuación CAC (37, 38, 173). En el presente estudio evaluamos la utilidad de la MDCT para cuantificar los niveles de calcio coronario y evaluar la evolución del RCV en una cohorte de pacientes con VIH de larga evolución. La detección de aterosclerosis coronaria subclínica a través

de métricas CAC y GIM puede permitirnos identificar pacientes con VIH con un RCV subestimado basado en los FRCV clásicos, pero con un alto riesgo de sufrir eventos CV fatales, que se beneficiarán de un tratamiento preventivo primario.

Cada prueba de diagnóstico y su relación con los parámetros relacionados con el VIH se analizan a continuación. Para facilitar la comprensión, la Discusión de los resultados se hará por apartados, en el mismo orden en el que estos han sido presentados, atendiendo en cada uno de ellos a los diferentes objetivos establecidos al inicio del trabajo.

6.1. Comorbilidades y características asociadas a la infección por el VIH.

Durante el período de seguimiento, el 4,8 % de los pacientes presentaron eventos cardiovasculares: 2 pacientes accidentes cerebrovasculares isquémicos y 1 paciente síndrome coronario agudo. Los tres pacientes presentaron buena evolución posterior.

El 14,3 % de los pacientes del estudio desarrollaron tumores de órgano sólido, y el 44,4 % de ellos fallecieron en relación con complicaciones o progresión de la neoplasia. La localización más frecuente fue de pulmón (3,2 %), próstata (3,2 %) y aparato reproductor (4,8 % incluyendo cérvix, vagina y pene). López et al. (174) analizaron en 2015 las muertes por enfermedades no asociadas directamente con el SIDA en una cohorte de pacientes con VIH entre 1998 y 2011. De 2005 a 2011 se observó un aumento muy acusado de las neoplasias no asociadas a SIDA (18,5 vs 2,1%; $p = 0,001$) y aumentaron las muertes por enfermedad cardiovascular (9,2 vs 2,1%; $p = 0,06$). En su estudio, el cáncer más frecuente fue también el de pulmón (5,9 %), seguido de hepatocarcinoma (3,5 %), carcinoma de laringe (2,3 %) y colorrectal (2,3 %). En nuestro estudio, se observó un 1,6 % de hepatocarcinoma y de carcinoma de esófago/laringe. De las neoplasias asociadas a SIDA, López et al. observaron un 1,8 % de cáncer de cérvix, similar a lo observado en nuestro estudio (1,6 %). En este período, los pacientes que murieron tenían mayor edad y mejor situación inmuno-virológica. Asimismo, observaron que la cifra de linfocitos T CD4+ y la CV al diagnóstico pueden ser marcadores independientes de estas patologías. Dado el pequeño

número muestral de pacientes con cáncer en nuestro estudio (n=9), no se pudo realizar un estudio de correlación con estos marcadores.

En nuestro estudio no se observó el desarrollo de cánceres relacionados con el SIDA como sarcoma de Kaposi, linfomas B primarios del sistema nervioso central, difusos de células grandes o de Burkitt, debido al buen control inmunoviológico de los pacientes desde el diagnóstico.

Según estos resultados, puede concluirse que las neoplasias no asociadas a SIDA y los eventos cardiovasculares constituyen actualmente las causas más importantes de muerte en los pacientes con VIH. Debido a la alta incidencia y mortalidad en relación al desarrollo de neoplasias, puede plantearse la utilidad del uso del MDTC en la práctica clínica para la detección precoz de tumores de órgano sólido en pacientes con VIH.

6.2. FRCV y características asociadas a la infección por el VIH.

Tras 6 años de seguimiento, observamos en los pacientes con VIH un aumento significativo de la incidencia de factores CV clásicos, como DM e HTA, así como de los niveles de LDL y de glucosa. Asimismo, se detectó un incremento significativo en el tratamiento con estatinas y una disminución en la función renal. Este empeoramiento del perfil metabólico concuerda con lo que se ha descrito previamente en la literatura con respecto a los pacientes VIH (26) y la alta prevalencia de trastornos metabólicos de hidrocarburos en estos pacientes. La asociación de la DM y la HTA con el VIH también aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica (26), tal y como se observa en los pacientes de nuestro estudio.

En general, el tratamiento de la DM tipo 2 y la HTA en los pacientes con VIH debe abordarse del mismo modo que en la población no VIH, con algunas consideraciones e individualizando por edad, esperanza de vida, comorbilidades y costes (26).

Respecto a los marcadores de inflamación, se detectó un aumento significativo en la VSG y la PCRu. El valor de la VSG se incrementó en 4.7 mm/h ($P = 0,03$),

y la PCR-US en 1,6 mg/mL ($P < 0,01$). Varios estudios clínicos han relacionado los niveles de VSG con el aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria y la progresión de la aterosclerosis y (62-64). Erikssen et al. (62) determinaron la VSG en pacientes sanos con edades entre 40 y 60 años y la prueba se repitió tras un seguimiento de 7 años. La VSG se correlacionó con la mortalidad por enfermedad coronaria, concluyendo que puede ser un marcador de formas agresivas de enfermedad coronaria. A diferencia, en nuestro estudio no se incluyeron pacientes con ECV establecida o sintomática, pero se observó igualmente un incremento de la VSG en pacientes con progresión de enfermedad cardiovascular subclínica. Estos resultados sugieren que la determinación de VSG resulta una prueba valiosa y sensible como para evaluar la inflamación asociada con la aterosclerosis, y que puede aportar información pronóstica importante a corto plazo en el caso de la ECV subclínica, y a largo plazo o en el caso de la presencia de ECV establecida.

Por otro lado, Ramana et al. (175) midieron el recuento de linfocitos TCD4+ y distintos biomarcadores de inflamación en 250 pacientes VIH con un rango de edad de 18 a 65 años, observando que la VSG presentaba una sensibilidad del 98,98 % para predecir recuentos de CD4 de <200 células/mm³. Concluyeron que una VSG > 20 mm y un valor de PCR > 1.2 mg/dL podría ser útil para predecir recuentos de células CD4 <200 células/mm³. En nuestro estudio, también se observó una disminución en el nivel de TCD4 pasando de una media de 694 a 610 ($P = 0,01$). Pese a ser una cifra de TCD4 > 200 células/mm³, también observamos una disminución significativa en la cifra basal de los linfocitos TCD4, así como en la relación TCD4/TCD8 ($P = 0,02$), que coincide con el incremento significativo de la VSG y la PCRu.

Existen varios estudios que han relacionado los niveles de PCRu con la presencia de ECV y el desarrollo del ateroma (59), pero son escasos los estudios que evalúen la capacidad de la PCRu para determinar la inflamación asociada a la ECV en los pacientes VIH. Los resultados de nuestro estudio sugieren que la PCRu puede ser igual de útil que la VSG para reclasificar a los pacientes de riesgo bajo o intermedio que aún no han sufrido eventos cardiovasculares, pero con posible ECV subclínica y que se pueden beneficiar de un ajuste de tratamiento médico.

6.3. Tratamiento antirretroviral.

El TAR se asocia a un aumento del riesgo de ECV mediante distintos mecanismos en los pacientes con VIH (27, 41), favoreciendo la aparición de trastornos lipídicos (42).

El tiempo medio de evolución de la infección en nuestro estudio fue de 268, y los pacientes recibieron una media de 228 meses de tratamiento (85 % del tiempo desde el diagnóstico). Con respecto al tratamiento con ITIAN, el 21% del total de los pacientes recibió tratamiento con abacavir durante una media de 17 ± 41 meses. Se encontró una correlación positiva moderada estadísticamente significativa entre la duración del tratamiento con abacavir y el nivel de triglicéridos ($R = 0,34$; $P = 0,01$). Este resultado concuerda con publicaciones previas, en las que se relaciona el abacavir con la elevación del CT, LDLc y triglicéridos (44). Otros ITIAN se han relacionado con un peor metabolismo lipídico, con desarrollo de hipertrigliceridemia y elevación del colesterol total, como los análogos timidínicos (ZDV y d4T) (43). Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró tal relación debido al desuso de tales fármacos en los últimos años.

Respecto al grupo de los INI, el 24% de los pacientes recibió tratamiento con dolutegravir con una media de 8 ± 18 meses. Se encontró una correlación negativa moderada significativa entre los meses de tratamiento con dolutegravir y los niveles de LDL ($R = -0,37$; $P = 0,005$). Eckard et al. (48) relacionaron el tratamiento con dolutegravir con aumento de peso, pero consideraron que este fármaco presenta un perfil lipídico neutral. Sin embargo, en el documento de consenso del Plan Nacional sobre el Sida y de GeSIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica de 2022, se recomendó una monitorización cuidadosa del RCV en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la integrasa (19). Es posible que esta recomendación influyera en el estrecho control de los niveles de LDL en los pacientes de nuestro estudio que recibieron tratamiento con dolutegravir, y con ello en el resultado observado de una correlación negativa entre este fármaco y los niveles de LDL.

Tradicionalmente, los IP son los TAR que se han asociado con peor perfil metabólico, con un aumento de niveles de triglicéridos y colesterol total (19). Pese a ello, en nuestro estudio no se observó una correlación de este grupo de fármacos con una alteración significativa del perfil lipídico. Esto puede deberse también al estrecho control de FRCV en estos pacientes y a la contraindicación de su uso en el caso de pacientes con dislipemia previa.

6.4. Cuantificación del calcio coronario mediante calcio score.

Observamos una progresión significativamente acelerada de CAC subclínica después de seis años de seguimiento, con un 11 % más de placas coronarias y un 14 % más de pacientes con CAC > 100. En los pacientes de CAC > 100, se observó un uso significativamente mayor de dolutegravir respecto a otros TAR, lo cual recalca la importancia de una monitorización cuidadosa del RCV en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la integrasa, tal y como recomiendan las guías clínicas (19).

Soares et al. (176) observaron en su metaanálisis que los pacientes con VIH tienen una mayor prevalencia de placas coronarias no calcificadas medidas por angiografía coronaria por TC y una prevalencia similar de CAC medida por TCMD, en comparación con los individuos VIH negativos. El objetivo de nuestro estudio fue detectar la progresión de la CAC en lugar de estudiar su prevalencia. Además, no realizamos angio-TC coronario, por lo que no se analizaron las placas no calcificadas.

Volpe et al. (177) encontraron resultados similares después de un seguimiento de 6 años de 211 participantes con VIH, y Guaraldi et al. (178) encontraron hallazgos similares después de 11 meses de seguimiento en 132 hombres con VIH que estaban siendo tratados con TAR. . En el presente estudio, el riesgo de MESA y SCORE2 también aumentaron significativamente en pacientes con VIH, con una fuerte correlación entre el riesgo de MESA y CAC, y una correlación moderada entre SCORE2 y CAC. Según estos hallazgos, concluimos que un SCORE o SCORE2 bajo puede subestimar la presencia de ECV subclínica. Estos hallazgos son similares a los de Rueda-Gotor et al. (161), quienes también concluyeron que SCORE subestima el riesgo CV en pacientes reumatológicos.

La MDTC y el riesgo MESA pueden ser útil para evaluar a pacientes VIH con RCV y SCORE2 bajo o moderado, que pueden beneficiarse del tratamiento preventivo primario de factores CV, como la DM y la HTA. La justificación de la intensificación de este tratamiento es que el CAC y MESA son mayor de lo esperado y, por tanto, su RCV. En los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento preventivo de la FVC, se ha sugerido repetir la puntuación CAC en un intervalo de 5 años para los pacientes con una puntuación CAC de 0 y un intervalo de 3 a 5 años para los pacientes con una puntuación CAC > 0 (178).

Encontramos una buena correlación de la progresión del CAC con la VSG, los meses de tratamiento con dolutegravir y abacavir, y la PCRu (en este orden). Existen estudios que han relacionado el aumento de la VSG con la progresión de la enfermedad coronaria documentada por angiografía (67). Natali et al. (64) realizaron un estudio de cohortes observacional retrospectivo con 92 meses de seguimiento. Se realizó una determinación de calcio coronario mediante angiografía a 1.726 pacientes con cardiopatía isquémica y a 269 pacientes control sin cardiopatía isquémica. La VSG fue progresivamente más alta en presencia de enfermedad de 1, 2 o 3 vasos, concluyendo que la VSG constituye un marcador independiente de enfermedad cardiovascular, así como un predictor de muerte cardíaca.

Kovari et al. (179) describieron un aumento del riesgo de placa mixta/no calcificada detectada mediante angiografía coronaria por TC en pacientes expuestos a abacavir (1,46; IC del 95 %: 1,08–1,98), pero ninguna diferencia significativa en el CAC, a diferencia del estudio presente.

Arnaiz de las Revillas et al. (109) analizaron la misma cohorte de pacientes con VIH en 2015 y encontraron que los niveles bajos de células CD4 y una carga viral alta se asociaron con un CAC aumentado, a pesar de un índice SCORE bajo. Volpe et al. (177) y Guaraldi et al. (178) también observaron que la progresión de CAC se asoció con los linfocitos CD4 y la carga viral. Sin embargo, después de seis años de seguimiento en el presente estudio, no encontramos una buena correlación entre CAC en 2021 y la cifra nadir de linfocitos CD4 nadir o la carga viral cenit en el momento del diagnóstico.

Chow et al. (180) no observaron una asociación entre CD4, VL y CAC en pacientes con VIH. Estas diferencias pueden explicarse por el hecho de que nuestros pacientes eran mayores y tenían una mayor prevalencia de factores CV clásicos y RCV. Un seguimiento a largo plazo de > 10 años podría ser útil para determinar si cambió la correlación entre los factores CAC y VIH.

Finalmente, se encontró una correlación negativa moderada entre la progresión del CAC y la presencia de DM. Este resultado puede deberse a que el estrecho control metabólico en los pacientes con desarrollo de DM, haya supuesto una mejoría en el resto de FRCV y con ello una detención en la progresión del CAC.

6.5. Ecografía carotídea y medición del GIM.

En el estudio presente se observó una progresión significativa del GIM a lo largo de los 6 años del seguimiento. Se encontró también un incremento significativo de placas carotídeas en los pacientes con CAC alto.

De igual manera, algunos estudios han evaluado el GIM en pacientes con VIH. Un metanálisis de 2019 (127) incluyó 17 estudios transversales que compararon el GIM entre 4656 pacientes con VIH y 3292 pacientes de control no infectados. Se encontró que el GIM de los pacientes con VIH fue 0,27 mm mayor al cabo de un año ($P < 0,027$) (127), y que los pacientes infectados por el VIH en TAR mostraron un GIM 0,75 mm mayor en comparación con los que no estaban en TAR ($P = 0,001$).

Por otro lado, Hsue et al. (121) midieron la progresión del GIM y el desarrollo de placa arteriosclerótica en 300 pacientes infectados por VIH y 47 controles sanos con un seguimiento durante 2,4 años. Se observó una progresión del GIM mayor en los pacientes con VIH frente a los controles tras ajuste por FRCV (0,06 frente a 0,02 mm/año, $P = 0,016$) y una mayor incidencia de placa en la bifurcación carotídea en los pacientes VIH (34 % frente a 17 %, $P=0,014$). Se encontró también una elevación de la PCRu inicial en las personas infectadas por el VIH y se propuso como un buen predictor de progresión del GIM en la región de la bifurcación.

En nuestro estudio se encontró un incremento del GIM de 0,08 mm al cabo de 6 años en los pacientes con VIH, que corresponde a una menor progresión que los pacientes VIH y una mayor progresión que los controles según el tiempo de seguimiento del estudio de Hsue et al. La menor progresión respecto a los pacientes VIH seguramente se deba a que en nuestro estudio solo se incluyeron pacientes de bajo RCV. Pese a carecer de un grupo control, podemos comprobar que la progresión del GIM es mayor que en pacientes de otros estudios no infectados por el VIH. Finalmente, cabe destacar la importancia de la PCRu y la VSG como biomarcadores de ECV. Al igual que con el CAC, observamos una buena correlación del GIM con el marcador de inflamación VSG, y a pesar de no haberse encontrado correlación de la PCRu con el GIM, sí se encontró buena correlación con el CAC. Por ello, se podría plantear una monitorización de VSG y PCRu para re-estratificar el RCV de los pacientes VIH en la práctica clínica.

Respecto a los factores asociados al VIH, se encontró una buena correlación del GIM con los niveles de linfocitos TCD4 nadir < 200 y los meses de tratamiento con nevirapina. Estos datos sugieren que el GIM puede ser una técnica más sensible que el CAC para detectar una relación entre factores asociados al VIH y la presencia de ECV. Por ello, interesaría realizar más estudios en el futuro con un mayor número muestral, en los que se pueda analizar esta relación con más detalle.

En relación con el TAR, mientras que otros estudios han descrito un aumento en la progresión del GIM después del inicio con IP o ITIAN (127, 180), en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en el uso de los distintos TAR en pacientes con GIM patológico. Tampoco se encontró una buena correlación entre el valor del GIM y el TAR.

Observamos una buena correlación entre el GIM, el riesgo MESA u el SCORE2. Sin embargo, no se observó una buena correlación entre el CAC y el GIM. Lester et al. (181) comunicaron esta discrepancia en 89 pacientes sanos con bajo RCV y CAC score = 0, con presencia del 34% de placas carotídeas. Naqvi et al. (162)

detectaron el 52% de las placas carotídeas en 136 pacientes asintomáticos con bajo riesgo y puntuación CAC = 0. Una explicación de estos hallazgos puede ser la limitación de la MDCT para detectar placas no calcificadas en las primeras etapas de la ECV. En el presente estudio, el 20 % de los pacientes con hallazgos de MDCT de bajo riesgo (puntuación CAC = 0) presentaban placas carotídeas, en comparación con el 82 % y el 75 % de los pacientes con riesgo moderado y alto, respectivamente. Estos resultados sugieren que la presencia de hallazgos graves en la ecografía carotídea puede considerarse un predictor confiable de ECV, como concluyeron Spence et al. (182), y una forma fiable de identificar a los pacientes con alto RCV, según las Directrices europeas más recientes sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica (31).

6.6. CAC y GIM para predicción de eventos cardiovasculares.

Después de 6 años de seguimiento, un paciente que presentó un infarto agudo de miocardio en 2012, con un SCORE moderado de 2 en 2015 y 2021; un SCORE2 alto en 2015 (9) y 2021 (9), un CAC alto de 3.212 en 2015 y de 7.900 en 2021; un riesgo MESA de 33 en 2015 y de 47 en 2021; y un GIM que pasó de 0,67 mm en 2015 a 1 mm en 2021. Dada la clara progresión del GIM en un paciente de alto RCV y con historia de IAM, interesa un estrecho control clínico y sobre los FRCV para evitar episodios de ACV en el futuro.

Asimismo, tuvieron lugar 2 episodios de ictus isquémico. Uno de los pacientes presentó el ictus en 2014 y falleció antes del 2021 en relación con un cáncer de próstata avanzado, antes de poder realizar el estudio de progresión de ECV. El único paciente que experimentó un accidente cerebrovascular durante el período de seguimiento en el presente estudio tuvo un SCORE2 alto en 2015 (6) y 2021 (12), un riesgo MESA moderado-alto en 2015 (4) y 2021 (12); y un CAC bajo - moderado en 2015 y moderado - alto en 2021. Con respecto al GIM, pasó de 0,8 mm en 2015 a 1,0 mm en 2021. Por tanto, en este caso, tanto la MDCT como el eco-doppler tuvieron una buena capacidad para predecir un episodio isquémico en un paciente VIH con ECV subclínica y un riesgo moderado de eventos CV en

2015. De la misma forma, tanto el SCORE2 como el riesgo MESA pudieron detectar la evolución de ECV al cabo de 6 años de seguimiento.

La TCMD fue también útil para detectar un nódulo pulmonar en 4 pacientes y un nódulo renal en 1 paciente.

6.7. Análisis de las adipocinas.

Se observaron mayores cifras de las adipocinas proinflamatorias (resistina y leptina) en los pacientes del estudio con VIH y bajo RCV en 2021, con respecto a los pacientes control de población general con bajo RCV de una forma significativa.

Cabrera de Leon et al. (100) realizaron un estudio de seguimiento de 6636 adultos de población general, encontrando que los individuos en el quintil 5 o superior de resistina eran más jóvenes ($P < 0,001$), con menos prevalencia de HTA ($P < 0,001$), obesidad abdominal ($P < 0,001$), DM ($P < 0,001$), dislipidemia ($P < 0,001$) y menor RCV según la escala de Framingham ($P < 0,001$). Tras 3,5 años de seguimiento, este subgrupo tuvo una mayor incidencia de IAM ($RR=1,9$), tras ajustar por edad, sexo y tabaquismo; y concluyeron que la resistina puede ser un marcador de riesgo de cardiopatía isquémica en la población general. Debido al pequeño número muestral, en el estudio presente no se pudo realizar un análisis por subgrupos según los niveles de resistina, aunque de igual manera partía de un subgrupo de bajo RCV. Tampoco hubo una comparación en la concentración sérica tras los 6 años de seguimiento y no se encontró una correlación significativa entre las adipocinas y la ECV subclínica. Sin embargo, ambos estudios sugieren que la resistina puede ser un marcador independiente de RCV en pacientes que parten de bajo RCV, y concretamente en nuestro estudio, entre pacientes VIH.

Por otro lado, Gencer et al. (101) hicieron un estudio de seguimiento a 3044 pacientes de 70 a 79 años durante 10 años. Tras ajustadar por variables clínicas, el HR para el cuartil más alto de resistina fue de 1,52 ($P < 0,001$) para los eventos CV graves (IAM o muerte), y 1,35 ($P = 0,002$) para ECV. El ajuste por

enfermedad metabólica e inflamación (PCR, IL-6 y TNF- α), redujo las asociaciones. Concluyeron que los niveles altos de resistina en pacientes de edad avanzada se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Pese a observarse un incremento de la resistina en los paciente VIH con respecto a la población general, en nuestro estudio no se observó una asociación entre la resistina y la ECV medida mediante MDTC y GIM; y debido al bajo número muestral, no pudo realizarse un ajuste por variables clínicas, perfil metabólico o inflamación. En cualquier caso, también hubiera sido interesante incluir un análisis de IL-6 y TNF- α para correlacionar con el resto de marcadores de inflamación (incluidas las adipocinas) y la existencia de ECV.

Fontana et al. (102). investigaron la asociación entre la resistina y el riesgo de mortalidad cardiovascular. Para ello, analizaron los datos del diseño prospectivo del Gargano Heart Study (n = 359 pacientes), en el que observaron un HR de la resistina de 1,28 (IC del 95 %: 1,07-1,54) para mortalidad por todas las causas y de 1,32 (IC del 95 %: 1,06-1,64) para mortalidad CV. Realizaron también un meta-análisis, calculando un HR de 1,21 (prueba Q para heterogeneidad <0,001) para todas las causas de mortalidad (n=4016) y 1,05 (prueba Q = 0,199) para mortalidad CV (n=4187). Demostraron una relación entre la resistina y el riesgo de mortalidad en pacientes con DM de alto riesgo y ECV. En nuestro estudio no existió ninguna muerte asociada a ECV, pero hubiera sido interesante realizar un estudio de asociación entre la resistina y la mortalidad asociada al cáncer en el caso de haber contado con un mayor número muestral, ya que todos los casos de muerte estuvieron asociados con complicaciones tumorales (n = 4).

Con respecto a la leptina, Welsh P et al. (95), realizaron un estudio prospectivo que incluyó a 5672 pacientes de edad avanzada, y relacionaron los niveles iniciales de leptina con los eventos asociados a ECV (n = 864) y la presencia de DM (n = 289), durante un seguimiento de 3,2 años. Tras ajustar por FRCV clásicos, IMC, PCR y glucosa, se encontró asociación de la leptina con riesgo de DM en los varones (1,85 [1,30–2,63]). En el estudio presente no se hizo un análisis de subgrupos según el sexo ni por FRCV, pero sí se analizaron los niveles de leptina en un subgrupo con y sin infección VIH (ambos de bajo RCV),

encontrándose una diferencia significativa en los niveles de leptina de los pacientes infectados. En nuestro estudio, tampoco se evidenció asociación de la leptina con la presencia de ECV.

Respecto a la adiponectina (la única adipocina anti-inflamatoria analizada en el estudio), no encontramos diferencias significativas en los niveles de pacientes con VIH con respecto a la población general. Spranger et al. (88) realizaron un estudio anidado de casos y controles para evaluar las concentraciones basales de adiponectina y el riesgo de DM tipo 2, encontrando que la concentración de adiponectina fue menor entre los individuos que desarrollaron DM respecto a los controles (media 5,34 g/ml [DE 3,49] frente a 6,87 g/ml [4,58], $P < 0,0001$). Las altas concentraciones de adiponectina se asociaron con un riesgo relativo reducido de DM tipo 2 después del ajuste por edad, sexo, IMC, tabaquismo, ejercicio, alcohol, y hemoglobina glicosilada (OR 0,3, $P = 0,0051$). Debido a la baja incidencia de DM en la población de nuestro estudio, no existió suficiente número muestral para analizar los niveles de adiponectina por subgrupos según FRCV clásicos.

Kuwashiro et al. (91) analizaron prospectivamente los niveles de adiponectina en 171 pacientes con ACV isquémico y 171 controles sanos emparejados por edad y sexo. Los niveles de adiponectina en el día 0 del ACV fueron bajos en pacientes con ictus aterotrombótico ($P = 0,047$) y más altos en el ictus cardioembólico (EC) ($P = 0,008$). Demostraron que el valor de adiponectina en el día 0 podía predecir el ictus aterotrombótico (OR 0,75; $p = 0,009$, por aumento de 1 $\mu\text{g/mL}$) y se asoció con la gravedad neurológica al ingreso ($R = 0,420$, $P = 0,003$). El único paciente del estudio presente que sufrió un ACV presentó unos niveles de adiponectina de 64,47 mg/ml 4 años después del evento, siendo la media en los pacientes con VIH de $230,4 \pm 762,9$ y de $68,5 \pm 79,1$ en los pacientes control. Pese a ser un único paciente, sus niveles bajos de adiponectina podrían explicarse por el largo tiempo transcurrido desde el evento y el probable control estrecho FRCV tras el mismo. No obstante, hubiera sido interesante conocer los niveles de adiponectina en el momento del ACV.

Por tanto, puede concluirse que nuestro estudio es el primero conocido en analizar los niveles de adipocinas en pacientes con bajo RCV e infección por VIH como marcador de inflamación y estudiar su correlación con ECV. Tal y como se ha detallado previamente, hasta el momento se habían relacionado los niveles de adipocinas con riesgo de muerte cardiovascular o eventos cardiovasculares en pacientes con alto RCV o con la presencia de DM. Esta diferencia supone plantear la medición de adipocinas como biomarcador de ECV silente y precoz, así como predictor de muerte cardiovascular a largo plazo, en lugar de proponer su medición como marcador de ECV establecida, como se ha realizado hasta el momento. Dados los resultados de los distintos estudios, también puede plantearse la realización de estudios adicionales de progresión de los niveles circulantes de adipocinas en pacientes VIH, ampliando el número muestral y realizando un análisis por subgrupos, ajustado por enfermedad metabólica e inflamación.

6.8. Análisis de las CPEs.

Se observó un aumento significativo en todos los tipos de células: células progenitoras hematopoyéticas CD34+ ($P < 0,001$), células tempranas CD34+ 309+ ($P < 0,001$), y células muy tempranas CD34+ 309+ 133+ ($P < 0,001$).

No se encontró una correlación significativa entre las CPE con los FRCV, factores asociados al VIH, ECV u otros marcadores de inflamación. Estos resultados concuerdan con los siguientes estudios: Costiniuk et al. (110) midieron las CPE (CD45 dim/ CD34+/ KDR+) de 36 hombres no infectados por el VIH y 30 hombres infectados por el VIH que no habían recibido TAR y sin FRCV. No objetivaron asociación entre los niveles de CPE con el recuento de células CD4 o la carga viral en varones con infección por VIH, concluyendo que los niveles de EPC no explican el mayor riesgo de ECV (recogido mediante variables clínicas e historia de ECV sintomática) en estos pacientes. Pese a tener resultados y conclusiones similares, en nuestro estudio se analizaron las CPE en pacientes VIH de larga evolución y en tratamiento con TAR, y la ECV se midió de forma objetiva mediante MDTC y eco-doppler.

Papasavvas et al. (111) analizaron las CPE (CD34+/KDR+, CD133+/KDR+ y CD34+/CD133+/KDR+) de sangre periférica crioconservadas recolectadas longitudinalmente de 66 sujetos con infección crónica por el VIH y transversalmente de 50 sujetos VIH negativos. Los sujetos infectados por el VIH recibían TAR y obtuvieron dos mediciones de GIM con 1 año de diferencia. La frecuencia de CPE en pacientes con VIH fue significativamente mayor en comparación con los sujetos seronegativos en riesgo (CD34+/KDR+; $P=0,01$) y se correlacionó positivamente con el recuento de células T CD4+ (CD34+/KDR+, $r=0,27$; $P=0,03$). En nuestro estudio no se observó una correlación de las CPE con los factores asociados al VIH, pero no se incluyeron pacientes de alto RCV y no existió un grupo control sin infección por VIH. Al igual que en nuestro estudio, pese a ser pacientes de alto RCV, no se encontró asociación entre el cambio de frecuencias de CPE a lo largo del tiempo con la progresión del GIM en pacientes con VIH.

Hill et al. (103) midieron las CPE en muestras de sangre periférica de 45 hombres con varios grados de RCV, pero sin ECV conocida. Se realizó ultrasonografía de alta resolución de la arteria braquial, y se observó una fuerte correlación de las CPE con el RCV según la escala Framingham ($R = -0,47$, $P = 0,001$) y la función endotelial ($R = 0,59$, $P < 0,001$). Objetivaron que en los pacientes con infección por VIH y RCV alto, existe una menor concentración de CPE circulantes, y concluyeron que la lesión endotelial en ausencia de suficientes CPE puede afectar la progresión de la ECV. El incremento en las CPE circulantes en nuestro estudio a pesar de un aumento del RCV puede deberse a diferencias en la metodología, técnicas de determinación de las células o a la inclusión en el estudio de Hill et al. de pacientes con alto RCV.

Arnaiz de las Revillas et al. (109) objetivaron que los pacientes con VIH y nadir de células CD4 $< 350/\mu\text{l}$ tenían menos concentración de CPE tempranas medias en el suero de los pacientes del estudio en 2015. Sin embargo, dicha correlación no se encontró en el análisis de células de los mismos pacientes en 2021. Estas diferencias pueden deberse a la progresión de la concentración de las CPE, pero también al cambio en el equipo de profesionales que se encargó de realizar las mediciones, con la posible aparición de sesgos de medición.

Por tanto, la complejidad en la metodología, las distintas técnicas de determinación de las células y características de las poblaciones en estos estudios, hace que el papel de las CPE en relación con la ECV de los pacientes con infección por VIH no quede bien establecido.

6.9. Hábitos higiénico-dietéticos.

Los resultados de los hábitos higiénico-dietéticos de los pacientes relacionados con los FRCV, se obtuvieron mediante la cumplimentación de un cuestionario de 17 preguntas. El 25 % de los pacientes afirmó sufrir estrés con frecuencia o continuamente y el 23,6% refirió haber sufrido algún episodio de dolor torácico. Iob et al. (183) realizaron una revisión sobre la concentración de cortisol en el cabello humano como biomarcador de estrés crónico en la ECV. Observaron que el cortisol en el cabello es un biomarcador de estrés crónico y que los niveles elevados de cortisol en el cabello están asociados tanto con la incidencia de ECV, una peor recuperación y resultados del tratamiento y el aumento FRCV (HTA, DM y obesidad). Por tanto, es remarcable la importancia en el control del estrés en los pacientes con infección por VIH para un buen control de FRCV.

El 38,6 % de los pacientes del estudio no realizaba ningún tipo de ejercicio físico, pero el 54,4 % afirmó realizar ejercicio más de 2-3 veces por semana. Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos publicaron en 2001 (184) que sólo el 25 % de los adultos informan participar en los niveles recomendados de actividad física (ya sea 30 minutos de actividad de intensidad moderada 5 o más días a la semana o 20 minutos de actividad física de intensidad vigorosa 3 o más días a la semana), que el 29 % no realizaban actividad física regular en su tiempo libre. Según los resultados del estudio presente, podemos concluir que los pacientes con infección por VIH realizan menos ejercicio que la población general, pero que aquellos que lo realizan lo hacen más acorde con las recomendaciones sanitarias (más de 2-3 veces a la

semana). Por ello, como parte de del abordaje de control de los FRCV, sería interesante fomentar desde las consultas de VIH el inicio de actividad física más que el incrementarla.

En cuanto a los resultados de los hábitos dietéticos según la dieta mediterránea, más de un tercio de los pacientes del estudio cumplía el consumo recomendado de legumbres y carne blanca. Sin embargo, se observó que sólo la mitad de los pacientes consume habitualmente fruta, verdura y pescado, y que también la mitad de los pacientes consumen mantequilla, repostería y bebidas azucaradas de forma perjudicial. Según estos resultados, sería importante hacer recomendaciones respecto a estos últimos hábitos de cara a mejorar el perfil lipídico y los FRCV de los pacientes con VIH.

Saumoy et al. (157) realizaron un estudio piloto aleatorizado con seguimiento de 36 meses de 54 pacientes adultos con VIH virológicamente suprimidos con RCV según la escala Frammingan >10 %. Se aleatorizó 1:1 para un grupo de intervención multidisciplinar en el estilo de vida ($n = 27$) y el grupo control con atención habitual ($n = 27$). La intervención incluía recomendaciones de ejercicio aeróbico 3 veces por semana, un plan para dejar de fumar y un programa dietético con reducción de la ingesta de ácidos grasos saturados y azúcares refinados, un aumento de ácidos grasos poliinsaturados, monoinsaturados y fibra. Asimismo, la dieta enfatizó los beneficios de comer pescado de agua fría, aceite de oliva, cereales integrales, verduras y frutas y disminuir el consumo de carnes rojas y productos que contengan azúcar blanca. A los 24 meses, el colesterol total y el LDL disminuyeron significativamente en el grupo de intervención ($p = 0,039$, $p = 0,011$), pero no se encontraron diferencias entre grupos al mes 36 en variables lipídicas ni en el RCV, y tampoco se evitó la progresión del GIM al cabo de 36 meses. Sin embargo, se trataba de un estudio que incluyó pacientes con alto RCV según la escala de Frammingan y con una probable alta incidencia de ECV subclínica. Aun así, es indudable el efecto de los hábitos de vida sobre la disminución de los FRCV. Por ello, sería interesante implantar medidas de intervención sobre los hábitos de vida en la práctica clínica en pacientes con VIH y bajo RCV, con determinación de la progresión de ECV mediante MDTC y eco-doppler.

6.10. Limitaciones del estudio.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Primero, el pequeño tamaño de la muestra disminuyó nuestra capacidad para detectar asociaciones entre CAC y parámetros analíticos; sin embargo, la cuidadosa selección de pacientes sin FRCV y pacientes no fumadores permitió eliminar factores de confusión. Sin embargo, habría sido útil analizar la aparición de eventos en una muestra más grande, para demostrar el valor pronóstico y clínico de la progresión subclínica de ECV. En segundo lugar, después de 6 años de seguimiento, la aparición de RRCV clásicos fue significativa, lo que puede ser un factor de confusión al relacionar CAC con parámetros de infección por VIH. En tercer lugar, la falta de un grupo control, o de pacientes sin VIH, podría considerarse una limitación del presente estudio. Sin embargo, dado que la mayor incidencia de aterosclerosis entre los pacientes con VIH se ha demostrado en estudios previos (170-172), y nuestro objetivo era determinar qué parámetros clínicos y analíticos relacionados con el VIH estaban asociados con la progresión de la aterosclerosis subclínica, utilizamos la misma población de pacientes con una historia de > 10 años de técnicas específicas del VIH que no se usan comúnmente en la práctica clínica para determinar si pudimos detectar RCV temprano. Un seguimiento de 6 años de una cohorte de seropositivos nos permitió estudiar la asociación entre los resultados clínicos y analíticos. Además, el uso de sujetos sanos VIH negativos como controles debe sopesarse frente al riesgo asociado con la radiación. Por otro lado, los beneficios de la TCMD, incluida la detección del cáncer, deben valorarse con el riesgo de intensificación de la radiación en pacientes con VIH. Asimismo, sería deseable un seguimiento más extenso para poder comprobar la evolución a largo plazo.

En resumen, la rápida progresión de la ECV subclínica en pacientes con VIH respalda el uso de la TCMD y el GIM carotideo para detectar un aumento del RCV en pacientes con VIH cuyo índice SCORE2 puede subestimar el RCV. Los pacientes infectados por el VIH con un índice SCORE2 cercano a un punto de corte para el inicio del tratamiento también pueden beneficiarse de la TCMD para determinar el CAC y el MESA, y con ello abordar el manejo temprano de los

factores modificadores del RCV. Se necesitan más estudios para introducir nuevas técnicas no invasivas para el diagnóstico de ECV subclínica y disfunción endotelial en la práctica clínica.

7. CONCLUSIONES.

1. Los pacientes con infección por VIH presentaron desarrollo de HTA e incremento en el LDL y riesgo SCORE; así como una rápida progresión del CAC y las placas carotídeas al cabo de un corto período de tiempo.
2. La MDTC puede desempeñar un papel importante en pacientes con VIH con un RCV bajo y ECV rápidamente progresiva. El tratamiento con dolutegravir y abacavir, así como los marcadores de inflamación VSG y PCRu, se correlacionaron con la presencia de aterosclerosis subclínica medida por calcio score coronario.
3. El eco-doppler carotídeo es una prueba útil para detectar la rápida progresión del GIM en los pacientes con VIH. Se correlacionó con la cifra de linfocitos TCD4 nadir, la VSG, el tratamiento con Neviparina y con la edad.
4. En pacientes con VIH, la MDTC y el GIM carotídeo pueden ser útiles para detectar ECV subclínica. Son pruebas reproducibles y estandarizadas y aportan puntos de corte que han permitido la re-estratificación de los pacientes con RCV infraestimado mediante escalas de riesgo convencionales.
5. Se observaron mayores cifras de resistina y leptina en los pacientes del estudio con respecto a los pacientes control sin infección por VIH. Se podría plantear el uso de estas adipocinas proinflamatorias en la práctica clínica como biomarcadores de RCV en pacientes con VIH.
6. No se ha observado relación de las CPE con FRCV, factores asociados al VIH o ECV subclínica.

8. BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado R. [Virological characteristics of HIV]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):58-65.
2. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, Gouws-Williams E, et al. Global and regional epidemiology of HIV-1 recombinants in 1990-2015: a systematic review and global survey. *Lancet HIV*. 2020;7(11):e772-e81.
3. Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature*. 2003;422(6929):307-12.
4. Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1991;324(5):308-17.
5. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. 1996;381(6584):661-6.
6. Panel de expertos de GeSIDA y División de control de VIH I, Hepatitis virales y Tuberculosis,. Documento de consenso de Gesida/plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2022 [Available from: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/01/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf>].
7. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology*. 2017;14(1):36.

8. Voshavar C. Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS: Recent Advances and Future Challenges. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(18):1571-98.
9. Alcamí J. [The HIV replication cycle. Established therapeutic targets and potential targets]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 12:3-10.
10. Urquijo ST, N.; Rugeles, M.T. Soluble factors with antiviral activity: searching for new therapeutic targets to HIV-1 infection. *Iatreia* [online], vol28, n1, p44-54 ISSN 0121-0793. 2015.
11. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11).
12. Garcia F, Alvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. [Laboratory diagnosis of HIV infection, viral tropism and resistance to antiretrovirals]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):297-307.
13. Mahmood T, Yang PC. Western blot: technique, theory, and trouble shooting. *N Am J Med Sci*. 2012;4(9):429-34.
14. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328(5):327-35.
15. Alcamí J. [Introduction. A brief history of AIDS]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 11:1-4.
16. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(4):311-7.
17. Kogan M, Rappaport J. HIV-1 accessory protein Vpr: relevance in the pathogenesis of HIV and potential for therapeutic intervention. *Retrovirology*. 2011;8:25.
18. When To Start C, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373(9672):1352-63.
19. Diseases ASGotSSol, Clinical M, the National AP. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(3):195-202.
20. Palmisano L, Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanita*. 2011;47(1):44-8.

21. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(2):211-8.
22. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381(9):803-15.
23. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014;161(1):1-10.
24. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Sussmann O, Lin G, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):33-42.
25. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(5):e211-e20.
26. Panel of Experts from the Metabolic D, Comorbidities Study G, Aids Study G, National Aids Plan . Electronic address rme. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(1):50-5.
27. Raposeiras-Roubin S, Triant V. Ischemic Heart Disease in HIV: An In-depth Look at Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1204-13.
28. Hsue PY, Waters DD. Time to Recognize HIV Infection as a Major Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 2018;138(11):1113-5.

29. Mostaza JM, Pinto X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P, et al. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. Clin Investig Arterioscler. 2019;31 Suppl 1:1-43.
30. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. Am J Public Health Nations Health. 1957;47(4 Pt 2):4-24.
31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.
32. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;75(5):429.
33. Tokgozoglu L, Torp-Pedersen C. Redefining cardiovascular risk prediction: is the crystal ball clearer now? Eur Heart J. 2021;42(25):2468-71.
34. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e596-e646.
35. Guía GESIDA 2020. Escalas clínicas aplicables en personas con VIH. 2020 [Available from: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07Guía_GESIDA_EscalasClinicas_2020_v2.pdf.
36. Shahbaz S, Manicardi M, Guaraldi G, Raggi P. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: A true or perceived risk? World J Cardiol. 2015;7(10):633-44.

37. Raggi P, Corwin C. Heart aging measured with coronary artery calcium scoring and cardiovascular risk assessment algorithms in HIV infected patients. *Virulence*. 2017;8(5):539-44.
38. Friis-Moller 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.
39. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-94.
40. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, Ning H, Delaney JA, Heckbert SR, et al. Assessing and Refining Myocardial Infarction Risk Estimation Among Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):155-62.
41. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas dISdPNseSydGdEdS, Polo Rodríguez R, Galindo Puerto MJ, Duenas C, Gomez Candela C, Estrada V, et al. [Consensus statement on metabolic disorders and cardiovascular risks in patients with human immunodeficiency virus]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):40 e1- e16.
42. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008;118(2):e29-35.
43. Lagathu C, Bereziat V, Gorwood J, Fellahi S, Bastard JP, Vigouroux C, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(9):829-40.
44. Huhn GD, Shamblaw DJ, Baril JG, Hsue PY, Mills BL, Nguyen-Cleary T, et al. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Profile of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1):ofz472.
45. Podzamczak D. Lipid metabolism and cardiovascular risk in HIV infection: new perspectives and the role of nevirapine. *AIDS Rev*. 2013;15(4):195-203.

46. Sension M, Deckx H. Lipid metabolism and lipodystrophy in HIV-1-infected patients: the role played by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Rev.* 2015;17(1):21-36.
47. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(1):8-13.
48. Eckard AR, McComsey GA. Weight gain and integrase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(1):10-9.
49. Corma-Gomez A, Macias J, Tellez F, Freyre-Carrillo C, Morano L, Rivero-Juarez A, et al. Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus With Advanced Fibrosis Treated With Direct-acting Antivirals. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2354-62.
50. Corma-Gomez A, Macias J, Morano L, Rivero A, Tellez F, Rios MJ, et al. Liver Stiffness-Based Strategies Predict Absence of Variceal Bleeding in Cirrhotic Hepatitis C Virus-Infected Patients With and Without Human Immunodeficiency Virus Coinfection After Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):e96-e102.
51. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016;64(4):800-6.
52. Macias J, Pineda JA, Real LM. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in HIV Infection. *AIDS Rev.* 2017;19(1):35-46.
53. Guía de práctica clínica sobre los Tumores no definitivos de sida e infección por el VIH. 2019 [Available from: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/05/gesida_DC_TumoresNoDefinitivos_Marzo_2019_14_05_19.pdf].
54. Lopez-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, McAllister K, Bellon JM, Gibbons S, et al. Polypharmacy and Drug-Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(2):353-62.
55. Documento de consenso de GeSIDA para la evaluación y el tratamiento de las enfermedades renales en pacientes con infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana. 2020 [Available from: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/GUIA_GESIDA_Renal_2020.pdf.

56. Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH. 2016.

57. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS*. 2009;23(7):817-24.

58. Documento de consenso sobre el manejo clínico de la comorbilidad neuropsiquiátrica y cognitiva asociada a la infección por VIH-1. 2021 [Available from: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2021/02/Guia_GESIDA_ManejoClinicoComorbilidad.pdf.

59. Denegri A, Boriani G. High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes. *Curr Pharm Des*. 2021;27(2):263-75.

60. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):397-408.

61. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.

62. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J*. 2000;21(19):1614-20.

63. Eftekhaari TE. ESR rate can be a marker for coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:669-70.

64. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J*. 2003;24(7):639-48.

65. Timmer JR, Ottervanger JP, Hoorntje JC, De Boer MJ, Suryapranata H, van 't Hof AW, et al. Prognostic value of erythrocyte sedimentation rate in ST

segment elevation myocardial infarction: interaction with hyperglycaemia. *J Intern Med*. 2005;257(5):423-9.

66. Li C, Zhang Q, Wang Q, Zhong J, Wang L, Li K, et al. Prognostic values of the SYNTAX score II and the erythrocyte sedimentation rate on long-term clinical outcomes in STEMI patients with multivessel disease: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):213.

67. Erikssen J, Mundal R. The patient with coronary artery disease without infarction: can a high-risk group be identified? *Ann N Y Acad Sci*. 1982;382:438-49.

68. Chung HS, Lee JS, Kim JA, Roh E, Lee YB, Hong SH, et al. gamma-Glutamyltransferase Variability and the Risk of Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(6).

69. Nguyen KA, Peer N, Kengne AP. Associations of gamma-glutamyl transferase with cardio-metabolic diseases in people living with HIV infection in South Africa. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246131.

70. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.

71. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2013;216(1):T17-36.

72. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(6):241-50.

73. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-80.

74. Bluher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J*. 2012;36(5):317-27.

75. Bluher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3(3):230-40.

76. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Salvador J, Fruhbeck G. Adipokines in the treatment of diabetes mellitus and obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(2):239-54.

77. Sahin-Efe A, Katsikeris F, Mantzoros CS. Advances in adipokines. *Metabolism*. 2012;61(12):1659-65.

78. Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS, et al. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer*. 2007;120(7):1573-8.
79. Vetvik KK, Sonerud T, Lindeberg M, Luders T, Storkson RH, Jonsdottir K, et al. Globular adiponectin and its downstream target genes are up-regulated locally in human colorectal tumors: ex vivo and in vitro studies. *Metabolism*. 2014;63(5):672-81.
80. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab*. 2013;2(3):133-41.
81. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547-94.
82. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012;55(9):2319-26.
83. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270(45):26746-9.
84. Sook Lee E, Park SS, Kim E, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(4):1029-39.
85. Cote M, Cartier A, Reuwer AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(3):367-73.
86. Forsblom C, Thomas MC, Moran J, Saraheimo M, Thorn L, Waden J, et al. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2011;270(4):346-55.
87. Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, Aung LH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2014;63(9):1157-66.
88. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226-8.

89. Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Zhang C, Tworoger SS, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med*. 2008;149(5):307-16.
90. Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014;63(6):735-45.
91. Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, et al. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke - Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism*. 2014;63(9):1093-103.
92. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997;3(5):575-9.
93. Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, Kaklamani VG, Doulgerakis DE, Griveas I, et al. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res*. 1998;6(3):179-86.
94. Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, Whooley MA. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):503-8.
95. Welsh P, Murray HM, Buckley BM, de Craen AJ, Ford I, Jukema JW, et al. Leptin predicts diabetes but not cardiovascular disease: results from a large prospective study in an elderly population. *Diabetes Care*. 2009;32(2):308-10.
96. Brennan AM, Li TY, Kelesidis I, Gavrilu A, Hu FB, Mantzoros CS. Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2007;50(6):1178-85.
97. Askin L, Abus S, Tanriverdi O. Resistin and Cardiovascular Disease: A Review of the Current Literature Regarding Clinical and Pathological Relationships. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(1):e290721195114.

98. Calabro P, Cirillo P, Limongelli G, Maddaloni V, Riegler L, Palmieri R, et al. Tissue factor is induced by resistin in human coronary artery endothelial cells by the NF- κ B-dependent pathway. *J Vasc Res*. 2011;48(1):59-66.
99. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):502-6.
100. Cabrera de Leon A, Almeida Gonzalez D, Gonzalez Hernandez A, Juan Aleman Sanchez J, Brito Diaz B, Dominguez Coello S, et al. The association of resistin with coronary disease in the general population. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(3):273-81.
101. Gencer B, Auer R, de Rekeneire N, Butler J, Kalogeropoulos A, Bauer DC, et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study. *Atherosclerosis*. 2016;245:181-6.
102. Fontana A, Spadaro S, Copetti M, Spoto B, Salvemini L, Pizzini P, et al. Association between resistin levels and all-cause and cardiovascular mortality: a new study and a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120419.
103. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348(7):593-600.
104. Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Hebbel RP. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J Clin Invest*. 2000;105(1):71-7.
105. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-7.
106. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
107. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-54.

108. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, Shapira OM, Perry T, Sutherland FW, et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo. *Nat Med*. 2001;7(9):1035-40.
109. Arnaiz de Las Revillas F, Gonzalez-Quintanilla V, Parra JA, Palacios E, Gonzalez-Rico C, Arminanzas C, et al. Evaluation of endothelial function and subclinical atherosclerosis in patients with HIV infection. *Sci Rep*. 2021;11(1):18431.
110. Costiniuk CT, Hibbert BM, Filion LG, Kovacs CM, Benko E, O'Brien ER, et al. Circulating endothelial progenitor cell levels are not reduced in HIV-infected men. *J Infect Dis*. 2012;205(5):713-7.
111. Papasavvas E, Hsue P, Reynolds G, Pistilli M, Hancock A, Martin JN, et al. Increased CD34+/KDR+ cells are not associated with carotid artery intima-media thickness progression in chronic HIV-positive subjects. *Antivir Ther*. 2012;17(3):557-63.
112. Gupta A, Bera K, Kikano E, Pierce JD, Gan J, Rajdev M, et al. Coronary Artery Calcium Scoring: Current Status and Future Directions. *Radiographics*. 2022;42(4):947-67.
113. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(3):281-97.
114. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45.
115. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e143.
116. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert

consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(2):157-68.

117. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, Budoff MJ, Blankstein R, Sibley CT, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35(33):2232-41.

118. Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari Z, Dzaye O, et al. Long-Term All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asymptomatic Patients With CAC $\geq 1,000$: Results From the CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):83-93.

119. Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Agatston AS, Duebgen M, et al. Warranty Period of a Calcium Score of Zero: Comprehensive Analysis From MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(5):990-1002.

120. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1643-53.

121. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2).

122. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

123. Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlstrom C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke*. 1998;29(7):1378-82.

124. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological

classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.

125. Gross PL, Aird WC. The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(5):463-78.

126. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2012;206(10):1558-67.

127. Msoka TF, Van Guilder GP, van Furth M, Smulders Y, Meek SJ, Bartlett JA, et al. The effect of HIV infection, antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Life Sci*. 2019;235:116851.

128. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*. 2009;23(14):1841-9.

129. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A, Group P. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS*. 2004;18(7):1023-8.

130. Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis*. 2002;162(2):433-8.

131. Hadigan C, Kattakuzhy S. Diabetes mellitus type 2 and abnormal glucose metabolism in the setting of human immunodeficiency virus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(3):685-96.

132. Tripathi A, Liese AD, Jerrell JM, Zhang J, Rizvi AA, Albrecht H, et al. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected persons: the impact of clinical and therapeutic factors over time. *Diabet Med*. 2014;31(10):1185-93.

133. Herrin M, Tate JP, Akgun KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, et al. Weight Gain and Incident Diabetes Among HIV-Infected Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared With Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(2):228-36.

134. Willig AL, Overton ET. Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(5):289-96.
135. Worm SW, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, Monforte A, Pradier C, et al. Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals: data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care.* 2009;32(3):474-80.
136. Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, Potthoff A, Hower M, Brockmeyer NH, et al. Prevalence of cardiac diastolic dysfunction in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin Trials.* 2010;11(3):156-62.
137. Kim PS, Woods C, Dutcher L, Georgoff P, Rosenberg A, Mican JA, et al. Increased prevalence of albuminuria in HIV-infected adults with diabetes. *PLoS One.* 2011;6(9):e24610.
138. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 1:S13-22.
139. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis.* 2000;31(5):1216-24.
140. Myerson M. Lipid Management in Human Immunodeficiency Virus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(1):141-69.
141. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
142. Rockstroh J, Guaraldi G, Deray G. HIV and the body: a review of multidisciplinary management. *HIV Med.* 2010;11 Suppl 2:1-8.
143. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-

analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.

144. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*. 2012;60(5):1117-23.

145. Martinez E, Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miralles C, Podzamczar D. Considerations on the increase in blood pressure among antiretroviral-naive patients starting HAART. *AIDS*. 2007;21(3):384-6.

146. Palacios R, Santos J, Garcia A, Castells E, Gonzalez M, Ruiz J, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Med*. 2006;7(1):10-5.

147. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Chryschoou C, Zampelas A, Trichopoulou A. Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review. *Med Sci Monit*. 2004;10(8):RA193-8.

148. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440-6.

149. Fazeli PL, Marquine MJ, Dufour C, Henry BL, Montoya J, Gouaux B, et al. Physical Activity is Associated with Better Neurocognitive and Everyday Functioning Among Older Adults with HIV Disease. *AIDS Behav*. 2015;19(8):1470-7.

150. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2441-2.

151. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martinez P, Salas-Salvado J, et al. The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis

factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease. *J Nutr.* 2012;142(6):1019-25.

152. Pedrol-Clotet E, Deig-Comerma E, Ribell-Bachs M, Vidal-Castell I, Garcia-Rodriguez P, Soler A. [Bupropion use for smoking cessation in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(8):509-11.

153. May MT, Ingle SM, Costagliola D, Justice AC, de Wolf F, Cavassini M, et al. Cohort profile: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):691-702.

154. Task Force on Community Preventive S. Recommendations to increase physical activity in communities. *Am J Prev Med.* 2002;22(4 Suppl):67-72.

155. Camaralles Guillem F, Dalmau Gonzalez-Gallarza R, Clemente Jimenez L, Diaz-Maroto Munoz JL, Lozano Polo A, Pinet Ogue MC, et al. [Consensus report for the clinical care of smoking cessation in Spain. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo]. *Med Clin (Barc).* 2013;140(6):272 e1- e12.

156. Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fatkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS.* 2015;29(2):221-9.

157. Saumoy M, Alonso-Villaverde C, Navarro A, Olmo M, Vila R, Ramon JM, et al. Randomized trial of a multidisciplinary lifestyle intervention in HIV-infected patients with moderate-high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2016;246:301-8.

158. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegria Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. [Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology Position Statement on Dyslipidemia Management. Differences Between the European and American Guidelines]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2015;32(2):83-91.

159. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28.

160. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th

watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.

161. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Parra JA, Portilla V, Genre F, et al. Cardiovascular risk stratification in axial spondyloarthritis: carotid ultrasound is more sensitive than coronary artery calcification score to detect high-cardiovascular risk axial spondyloarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):73-80.

162. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(8):809-15.

163. Luminex platform: quantitative protein and RNA assays with superior throughput [Available from: https://www.thermofisher.com/es/es/home/life-science/antibodies/immunoassays/procartaplex-assays-luminex.html?gclid=Cj0KCQjw6cKiBhD5ARIsAKXUdyaGir7MJwFRYHR8PaWoHfhCVJ3NTQEfduhvf4dzB34k2w5K-P2ZqJlaAmxPEALw_wcB&ef_id=Cj0KCQjw6cKiBhD5ARIsAKXUdyaGir7MJwFRYHR8PaWoHfhCVJ3NTQEfduhvf4dzB34k2w5K-P2ZqJlaAmxPEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!3652!3!572710407102!e!!g!!luminex!352132722!25421269842&cid=bid_pca_ilu_r01_co_cp1359_pjt0000_bid00000_0se_gaw_nt_pur_con

luminex.html?gclid=Cj0KCQjw6cKiBhD5ARIsAKXUdyaGir7MJwFRYHR8PaWoHfhCVJ3NTQEfduhvf4dzB34k2w5K-

P2ZqJlaAmxPEALw_wcB&ef_id=Cj0KCQjw6cKiBhD5ARIsAKXUdyaGir7MJwFRYHR8PaWoHfhCVJ3NTQEfduhvf4dzB34k2w5K-

P2ZqJlaAmxPEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!3652!3!572710407102!e!!g!!luminex!352132722!25421269842&cid=bid_pca_ilu_r01_co_cp1359_pjt0000_bid00000_0se_gaw_nt_pur_con.

164. Graham H, Chandler DJ, Dunbar SA. The genesis and evolution of bead-based multiplexing. *Methods.* 2019;158:2-11.

165. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9327):119-29.

166. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2012;13(8):453-68.

167. Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(3):199-206.

168. Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22698.
169. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV*. 2020;7(4):e279-e93.
170. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):2748-64.
171. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-92.
172. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
173. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation*. 2018;137(21):2203-14.
174. Santos J, Valencia E, Panel de Expertos de Ge S. [Consensus statement on the clinical management of non-AIDS defining malignancies. GeSIDA expert panel]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(8):515-22.
175. Ramana KV, Sabitha V, Rao R. A Study of Alternate Biomarkers in HIV Disease and Evaluating their Efficacy in Predicting T CD4+ Cell Counts and Disease Progression in Resource Poor Settings in Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Era. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(7):1332-5.
176. Soares C, Samara A, Yuyun MF, Echouffo-Tcheugui JB, Masri A, Samara A, et al. Coronary Artery Calcification and Plaque Characteristics in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19):e019291.

177. Volpe GE, Tang AM, Polak JF, Mangili A, Skinner SC, Wanke CA. Progression of carotid intima-media thickness and coronary artery calcium over 6 years in an HIV-infected cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):51-7.
178. Guaraldi G, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, Fiocchi F, et al. Progression of coronary artery calcium in men affected by human immunodeficiency virus infection. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(4):935-41.
179. Kovari H, Calmy A, Doco-Leconte T, Nkoulou R, Marzel A, Weber R, et al. Antiretroviral Drugs Associated With Subclinical Coronary Artery Disease in the Swiss Human Immunodeficiency Virus Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):884-9.
180. Chow D, Young R, Valcour N, Kronmal RA, Lum CJ, Parikh NI, et al. HIV and coronary artery calcium score: comparison of the Hawaii Aging with HIV Cardiovascular Study and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohorts. *HIV Clin Trials*. 2015;16(4):130-8.
181. Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(3):229-33.
182. Spence JD. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(4A):10B-5B; discussion 5B-6B.
183. Iob E, Steptoe A. Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(10):116.
184. Centers for Disease C, Prevention. Physical activity trends--United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50(9):166-9.

9 ANEXOS.

Anexo I: Certificado aprobación del CEIC.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE CANTABRIA
IDIVAL



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Nuevas técnicas moleculares y de imagen para estimación de riesgo cardiovascular en paciente con infección por VIH.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2015.209)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr./Dra. **FRANCISCO ARNAIZ DE LAS REVILLAS ALMAJANO**

Como queda reflejado en el Acta: **10/2016**.



que firmo en Santander, a **03 de junio de 2016**

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIC

Edificio IDIVAL, 3ª Planta • Avenida Cardenal Herrera Oria s/n • 39011 SANTANDER (Cantabria)
Tlfno: 942 315 515 • Fax: 942 315 517 • www.idival.org • e-mails: eclinicos3@idival.org y eclinicos4@idival.org

Anexo II: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL ESTUDIO: Nuevas técnicas moleculares y de imagen para estimación de riesgo cardiovascular en paciente con infección por VIH. (Estudio VIRC)

Yo,..... (nombre y apellidos), declaro que:

- Doy mi consentimiento para la realización de una ecografía de troncos supraórticos y un TAC torácico.
- Doy mi consentimiento para la realización de analítica sanguínea para determinación de marcadores bioquímicos y celulares de riesgo cardiovascular.
- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He hablado y aclarado las dudas con el

Dr..... (nombre del investigador)

- comprendo que mi participación es voluntaria
- comprendo que puedo no participar en el estudio
- comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - sin tener que ofrecer explicaciones
 - sin que esto repercuta en mis cuidados médicos futuros
- presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha:

Anexo III: Hoja de Información al paciente

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Título del estudio: Nuevas técnicas moleculares y de imagen para estimación de riesgo cardiovascular en paciente con infección por VIH. (**Estudio VIRIC**)

Los pacientes con infección por VIH presentan una mayor prevalencia de Enfermedad cardiovascular (ECV), y diversos estudios observacionales en esta población han objetivado tasas elevadas tanto de infarto de miocardio (IAM) y cardiopatía isquémica como de enfermedad vascular cerebral. La correcta estimación del riesgo cardiovascular a través de tablas y ecuaciones se ha mostrado crucial en la población general, con el fin de corregir los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como prevención primaria y secundaria de ECV. Las ecuaciones tradicionalmente empleadas para calcular el riesgo de ECV en la población general lo infraestiman en los pacientes con infección por VIH.

Investigador Principal: *Marina Fayos Pérez.*

Tutor: *Dra. M. Carmen Fariñas* (Sección de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna).

Objetivo del estudio: Demostrar en pacientes infectados por VIH de más de 5 años de tratamiento antirretroviral una correlación entre distintos parámetros indicadores de inflamación y disfunción endotelial que puedan conllevar un aumento del riesgo cardiovascular no contemplado por los factores clásicos.

Metodología empleada: Se realizará una **ecografía de troncos supraaórticos** para valorar el grosor íntima media y un **TAC torácico** sin contraste para cuantificar el calcio coronario. Además se utilizará una **muestra sanguínea** como un volumen adicional en la misma extracción de las pruebas analíticas habituales, parte de las muestras serán separadas para determinación de los parámetros bioquímicos y otra parte se realizará la suspensión de células mononucleares, para llevar a cabo la cuantificación de células progenitoras endoteliales por citometría de flujo.

BENEFICIOS ESPERADOS.

- **Posibles beneficios para la sociedad:** la posibilidad de éxito sería una mejor estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH, lo cual permitiría una mejor prevención primaria para eventos cardiovasculares
- No existe ningún beneficio inmediato para el paciente por participar en este estudio.

RIESGOS E INCOMODIDADES.

- **Posibles riesgos o efectos adversos por participar en este estudio:** Los únicos riesgos que puede presentar la participación del paciente en este estudio son los mismos que pueda tener en la extracción sanguínea habitual que realiza para los controles analíticos de su enfermedad, como un pequeño hematoma transitorio en el sitio de la extracción sanguínea, y los mismos que pueda tener la realización de una ecografía de troncos supraaórticos y un TAC torácico sin contraste.
- **Incomodidades o riesgos inherentes al estudio:** No existe ninguna incomodidad o riesgo inherente dado que no se requieren ni visitas adicionales, ni pruebas diferentes a las de los controles clínicos y analíticos habituales.

VOLUNTARIEDAD.

- La participación en este estudio tiene carácter voluntario.
- La participación y el consentimiento informado se pueden revocar en cualquier momento sin que esto modifique el tratamiento ni los controles habituales que realiza por su enfermedad. En caso de retirada del consentimiento para la participación en el estudio se informará al *Dra. Marina Fayos Pérez.*, y no se añadirán los datos del paciente a la base de datos del estudio y las muestras se destruirán.

CONFIDENCIALIDAD.

- Los datos que se recogerán de la Historia Clínica del paciente serán confidenciales, en cumplimiento de la Ley de Protección de Datos vigente, teniendo únicamente acceso a la misma el personal investigador que participa en este estudio, las Autoridades Nacionales y Autonómicas, el Comité ético de investigación Clínica.

La identidad de los sujetos incluidos en el estudio se mantendrá en el anonimato mediante la codificación de sus datos y ningún dato de carácter personal saldrá del centro. El equipo investigador tendrá un archivo que correlacione la identidad del sujeto incluido con el código de identificación asignado en el estudio y una base de datos independiente donde se registrarán los datos de los pacientes reclutados con el código de identificación asignado.

- Las muestras recogidas para el estudio serán analizadas de acuerdo al procedimiento que se indica en el protocolo del estudio y sólo se utilizarán para los fines que justificaron su recogida, conforme a la Ley 14/2007, de investigación biomédica. Cualquier uso adicional o posterior requerirá su consentimiento explícito por escrito.

OPINIÓN POSITIVA DEL CEIC.

- Este estudio y estos documentos (Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado) han sido revisados por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Cantabria y cuentan con su opinión positiva.

INFORMACIÓN ADICIONAL.

- Para cualquier consulta que desee realizar acerca de cualquier aspecto del estudio o de sus derechos como paciente, no dude en llamar al *Dr. Marina Fayos Pérez* al teléfono 942 20 25 20 (extensión 73263).

Anexo IV: Cuestionario de riesgo cardiovascular

CUESTIONARIO DE RIESGO CARDIOVASCULAR (ESTUDIO VIRG).

Nombre y Apellidos: _____

Talla: _____

Peso: _____

1. ¿Existen casos de infarto y/o ictus en su entorno familiar más cercano (padre, madre, hijos o hermanos)?

- a) No
- b) Sí, antes de los 70 años
- c) Sí, antes de los 55 años
- d) Sí, antes de los 40 años

2. ¿Cómo suele tener la tensión arterial?

- a) Menos de 120 mmHg
- b) Entre 120 y 140 mmHg
- c) Entre 140 y 160 mmHg
- d) Más de 160 mmHg

3. ¿Toma tratamiento para la tensión arterial?

- a) Sí. Especifique cuál _____ y desde cuándo _____.
- b) No

4. ¿Toma tratamiento para la Diabetes?

- a) Sí. Especifique cuál _____ y desde cuándo _____.
- b) No

5. ¿Toma tratamiento para el colesterol?

- a) Sí. Especifique cuál _____ y desde cuándo _____.
- b) No

6. ¿Alguna vez ha sentido opresión en el pecho al realizar algún tipo de actividad?

a) Nunca

7. ¿Es usted fumador?

- a) No, nunca he fumado.
- b) No, pero soy exfumador. (Indicar número de cigarrillos al día _____ y durante cuántos años _____)
- c) Sí. (Indicar número de cigarrillos al día _____ y durante cuántos años _____)

8. ¿Cuánto mide el perímetro de su cintura?

- a) Menos de 70 cm
- b) Menos de 80 cm
- c) Más de 82 cm
- d) Más de 88 cm
- e) No sé.

9. ¿Considera que sufre estrés a nivel personal o laboral?

- a) Vivo tranquilo y sin estrés
- b) De vez en cuando estoy sometido a presiones
- c) Con frecuencia me siento estresado
- d) Vivo estresado continuamente

10. ¿Hace ejercicio de forma regular?

- a) Sí, mínimo dos o tres veces por semana
- b) Sí, mínimo una vez por semana
- c) Sí, mínimo una vez al mes
- d) No, no practico ningún deporte

11. En cuanto a sus hábitos de alimentación, marque las opciones que cumple:

- a) Uso mayoritario de aceite de oliva
 - b) Uso de aceite de oliva ≥ 4 cucharadas/día
 - c) Verduras ≥ 2 raciones/día
 - d) Fruta ≥ 3 raciones/día
 - e) Carne roja < 1 ración/día
 - f) Mantequilla/margarina < 1 ración/día
 - g) Bebidas azucaradas < 1 /día
 - h) Vino ≥ 7 vasos/semana
 - i) Legumbres ≥ 3 raciones/semana
 - j) Pescado-marisco ≥ 3 raciones/semana
 - k) Repostería comercial < 2 /semana
 - l) Frutos secos ≥ 3 raciones/semana
-

Anexo V: Certificados cursos de formación transversal del doctorado.



Escuela de Doctorado

CERTIFICACIÓN DE FORMACIÓN TRANSVERSAL N°: 48/2024

CERTIFICACIÓN DE FORMACIÓN TRANSVERSAL

AZCONDO SANCHEZ, FRANCISCO JAVIER, DIRECTOR DE LA ESCUELA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA (EDUC) / HEAD OF UNIVERSITY OF CANTABRIA DOCTORAL SCHOOL (EDUC)

CERTIFICA: Que según consta en el expediente de Doña MARINA FAYOS PEREZ con DNI nº 5326584Z, del Programa de Doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud, ha cursado en la EDUC un total de 83,00 horas de Formación Transversal correspondiendo a:

- Nivel Básico(B): 41,00
- Nivel Avanzado(A): 42,00

That, Ms. MARINA FAYOS PEREZ with DNI nº 5326584Z, Doctorate in medicine and health sciences, has taken 83,00 hours of Transversal Courses at the EDUC.

- Basic level(B): 41,00
- Advanced level(A): 42,00

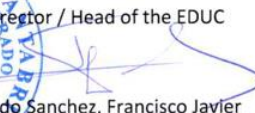
BLOQUE/MODULE I			
DENOMINACION/COURSE	NIVEL/ LEVEL	COMPETENCIA/ COMPETENCE*	HORAS/ HOURS
El marco general del Doctorado. El método en la ciencia.	B		7,00
El futuro profesional de los doctorandos.	A		3,00
TOTAL			10,00

BLOQUE/MODULE II			
DENOMINACION/COURSE	NIVEL/ LEVEL	COMPETENCIA/ COMPETENCE*	HORAS/ HOURS
¿Qué es la ciencia ciudadana?	B	1	3,00
Diseño y análisis de encuestas	B	2	10,00
La escritura académica en inglés para ingenierías, ciencias y medicina.	B	3	12,00

Escuela de Doctorado – Universidad de Cantabria - Edificio Interfacultativo, zona norte, planta baja – 39005 Santander.
+34 942202097 - escueladoctorado@unican.es

BLOQUE/MODULE II			
DENOMINACION/COURSE	NIVEL/ LEVEL	COMPETENCIA/ COMPETENCE*	HORAS/ HOURS
Comunicar con fascinación	B	4	6,00
Propiedad intelectual y propiedad industrial	B	5	3,00
Oportunidades de movilidad para los investigadores	A	1	3,00
Iniciación a los proyectos europeos	A	1	3,00
Elaboración de proyectos de investigación	A	1	12,00
La colaboración Universidad-Empresa	A	2	3,00
Generación y asociación de ideas y conceptos para la búsqueda de soluciones	A	3	6,00
Competencias siglo XXI para la investigación	A	3	12,00
TOTAL			73,00

Y para que conste, a petición del interesado, y surta los efectos pertinentes, expido la presente certificación, en Santander a 20 de febrero de 2024 / I hereby issue this certificate in Santander on 20 February 2024.

El director / Head of the EDUC

 Azcondo Sanchez, Francisco Javier

*Competencias/Competences: Básicas/Basic: 1. La ciencia y la ética en la investigación científica (1. Science and ethics in scientific research); 2. Los instrumentos de ayuda en la preparación de tesis y artículos científicos (2. Supporting tools when doing your PhD dissertation and scientific papers); 3. La preparación, redacción y presentación de publicaciones científicas (3. Preparing, writing and presenting scientific results); 4. La comunicación, la divulgación y la docencia de la ciencia (4. Communicating, divulging and teaching science); 5. La transferencia del conocimiento: propiedad intelectual y propiedad industrial (Knowledge transfer: intellectual property and industrial property). Avanzadas/Advanced: 1. La financiación de la investigación y los proyectos de investigación (Research funding and research projects); 2. La colaboración Universidad/Empresas/administraciones (Collaboration University/Companies/public administrations); 3. El pensamiento creativo (Creative thinking);

Anexo VI: Comunicaciones a congresos.

Comunicación tipo poster presentado en el congreso de la SEMI en noviembre de 2022 en Gijón.



Valdecilla
Instituto de Investigación Sanitaria IDIVAL

Evolución de enfermedad cardiovascular subclínica en una cohorte de pacientes con infección por VIH



Marina Fayos Pérez¹, Francisco Arnaiz De Las Revillas Almajano¹, Carlos Armiñanzas Castillo¹, Claudia Gonzalez Rico¹, Jose Antonio Parra Blanco², María Carmen Fariñas Alvarez¹

(1) Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), Santander. (2) Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). La tomografía axial computarizada (TAC) coronaria estratifica el riesgo cardiovascular (RCV) de pacientes asintomáticos con alteraciones en los vasos, y el objetivo de este estudio es determinar su capacidad para evaluar la progresión de enfermedad cardiovascular (ECV) subclínica en pacientes con VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Cohorte de 63 pacientes con VIH y RCV bajo, en seguimiento en las consultas de Enfermedades Infecciosas del HUMV.
- Se incluyeron pacientes con infección por VIH de más de 10 años y en tratamiento antirretroviral.
- Se realizó una analítica y TAC coronario con medición del CAC (coronary artery calcium) score, con una diferencia de 6 años tras la firma de Consentimiento Informado.

RESULTADOS

- La edad media en 2015 fue 49,9 años (DE 10,5) y un 63,5% fueron varones (n=40).
- La media de Índice de masa corporal (IMC) (kg/m²) fue 26,3 (DE 4,2) VS 27,4 (DE 4,3).
- En 2015 un 1,6% presentaban diagnóstico de diabetes mellitus (n=1) VS a un 11,1% (n=7) en 2021 (p < 0,05).
- En 2015 un 17,5% presentaban hipertensión arterial (HTA) (n=11) y un 12,7% recibía tratamiento con estatinas (n=8). En 2021 un 42,9% presentó HTA (n=27) (p < 0,05) y un 31,7% se encontraba en tratamiento (n=20) (p < 0,05).
- El LDL pasó de una media de 109,1 (DE 34,5) a 120,3 (DE 42,8) (p < 0,05); el colesterol de 183,4 (DE 50,5) a 190,6 (DE 48,8) (p = 0,4); y los triglicéridos de 152,8 (DE 125) a 143,8 (DE 109,4) (p = 0,5).
- Los resultados del RCV según el índice SCORE y el CAC, medido mediante TAC coronario, se muestran en la Tabla 1. 7 pacientes (11,1%) tenían CAC >100 en 2012 VS de 16 (25,4%) en 2021 (p < 0,05). En el grupo de bajo RCV (SCORE < 1), 14/19 pacientes (73,7%) tenían CAC normal (CAC=0). 5/19 (26,3%) de los pacientes de bajo riesgo tuvieron hallazgos de CAC bajo-moderado (CACs 1-100). (p = 0,007). En el grupo de alto RCV (SCORE >5), todos los pacientes (3/3) tenían un CAC >100 (p = 0,036).
- Se realizó un análisis multivariante de CAC ajustado por RCV (edad, sexo, HTA, DM, colesterol, triglicéridos e IMC), con r de 0,19 (p=0,04). Los resultados de un estudio de regresión lineal de CAC mediante correlación de Pearson se expresan en la Tabla 2.

Parámetro de RCV	Pacientes 2015 (n=63)	Pacientes 2021 (n=63)	Valor p
SCORE			
media	0,9 ± 1,2	1,4 ± 1,7	-
SCORE <1 (bajo)	33 (52,4)	22 (34,9)	,000
SCORE ≥1 y <5 (moderado)	30 (47,6)	32 (50,8)	,000
SCORE ≥5 (alto), n (%)	0 (0)	3 (4,8)	,000
Presencia de placa coronaria	22 (34,9)	29 (46)	,000
Total número de placas			
Mediana	0 (0-1)	1 (0-2)	,000
Media	0,5 ± 0,8	1,2 ± 1,5	,000
CAC			
media (Agatston)	85,4 ± 415	242,5 ± 10169,5	-
mediana	0 (0-10)	1 (0-107)	-
0 (normal)	45 (71,4)	28 (44,4)	,000
1-100 (RCV bajo-moderado)	11 (17,5)	13 (20,6)	,23
>100	7 (11,1)	16 (25,4)	,000
101-400 (RCV moderado-alto)	4 (6,3)	12 (19)	,006
>400 (RCV alto)	3 (4,8)	4 (6,4)	,000

Tabla 1. SCORE estratifica el riesgo CV en bajo (<1%), moderado (≥1 y <5%), alto (≥5 y <10%) y muy alto (≥10%). El CAC se estratifica en 4 grupos: 0 (normal), 1-100 (riesgo cardiovascular bajo a moderado), 101-400 (riesgo cardiovascular moderado a alto) y >400 (riesgo cardiovascular alto). Las variables categóricas se expresan como una proporción, los datos entre paréntesis son porcentajes. P se realizó mediante una prueba de χ^2 de dos colas.

SCORE: Systemic Coronary Risk Estimation. CACs: coronary artery calcium score. RCV: riesgo cardiovascular.

Correlación de CAC en 2021	r	p
SCORE en 2021	0,016	0,78
Factores de RCV en 2021		
HTA	0,04	0,16
DM	0,18	0,001
Sexo	0,03	0,21
Tabaco	0,01	0,43
Colesterol LDL	0,03	0,13
Factores relacionados con el VIH		
Linfocitos TCD4 2021	0,004	0,2
Cociente TCD4/TCD8 2021	0,005	0,62
Nadir de linfocitos TCD4	0,02	0,34

Tabla 2. Correlación entre SCORE, factores CV clásicos (HTA, DM, sexo, tabaco) y parámetros analíticos relacionados con el VIH y disfunción endotelial. Modelos de regresión lineal múltiple. CAC: coronary artery calcium score. SCORE: Systemic Coronary Risk Estimation. RCV: riesgo cardiovascular. HTA: hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. LDL: lipoproteína de baja densidad. VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

CONCLUSIONES

- Tras 6 años de seguimiento se ha observado mayor SCORE y HTA en los pacientes con infección VIH.
- Existió un aumento del 11% en la placa coronaria y la nueva aparición de CAC >100 en un 14,3% de los pacientes (p < 0,05) en 2021 respecto a 2015.
- El índice SCORE subestimó la presencia de ECV subclínica, al igual que lo descrito en la literatura.
- No se observó buena correlación entre el CAC y los factores de RCV clásicos (edad, sexo, HTA, DM, colesterol, triglicéridos e IMC).
- La práctica clínica tiende al diagnóstico precoz de la ECV subclínica, y el TAC coronario puede adquirir un papel importante en los pacientes con VIH.

BIBLIOGRAFÍA

- Boldeanu I, Sadouni M, Mansour S, Baril JG, Trotter B, Soulez G, S Chin A, Lelerc J, Tremblay C, Durand M, Chartrand-Lefebvre C, Canadian HIV and Aging Cohort Study Group. Prevalence and Characterization of Subclinical Coronary Atherosclerotic Plaque with CT among Individuals with HIV. Results from the Canadian HIV and Aging Cohort Study. Radiology. 2021 Jun;299(3):571-580.
- Arnaiz de Las Revillas F, Gonzalez-Quintanilla V, Parra JA, Palacios E, Gonzalez-Rico C, Armiñanzas C, Gutiérrez-Cuadra M, Ottermo A, Fariñas-Alvarez C, Fariñas MC. Evaluation of endothelial function and subclinical atherosclerosis in patients with HIV infection. Sci Rep. 2021 Sep 16;11(1):18431.
- Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Parra JA, Portilla V, Genre F, Blanco R, Agudo M, Fuentevilla P, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, González-Gay MA. Cardiovascular risk stratification in axial spondyloarthritis: carotid ultrasound is more sensitive than coronary artery calcification score to detect high-cardiovascular risk axial spondyloarthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jan-Feb;36(1):73-80.



El Comité Organizador certifica que

Marina Fayos Pérez, Francisco Arnaiz De Las Revillas Almajano, Carlos Armiñanzas Castillo,
Claudia Gonzalez Rico, Jose Antonio Parra Blanco, María Carmen Fariñas Alvarez

Han presentado el póster electrónico

Evolución De Enfermedad Cardiovascular Subclínica En Una Cohorte De Pacientes Con Infección Por
VIH.

en el 43 Congreso Nacional de la SEMI – 8 Congreso de la SAMIN – 8 Congreso Ibérico de Medicina Interna celebrado en Gijón
los días 23, 24 y 25 de noviembre de 2022.

Dr. Jesús Díez Manglano
Presidente
Comité Organizador

Dr. José Mª Fernández Rodríguez
Presidente Ejecutivo
Comité Organizador y Comité Científico

Comunicación tipo poster presentado en el congreso de la SEMI en Noviembre de 2022 en Gijón.



Valdecilla
Instituto de Investigación Sanitaria IDIVAL

Evolución del riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con infección por VIH



Marina Fayos Pérez¹, Francisco Arnaiz De Las Revillas Almajano¹, Carlos Armiñanzas Castillo¹, Claudia Gonzalez Rico¹, Elena Gonzalez López², Javier Gonzalo Ochoa Viñals², María Del Carmen Fariñas Álvarez¹

(1) Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), Santander. (2) Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Los depósitos de grasa visceral producen un estado de inflamación crónica con una secreción desregulada de adipocinas. Estas están involucradas en la disfunción endotelial y la aterosclerosis, siendo una conexión entre el estado inflamatorio del síndrome metabólico y la disfunción endotelial.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es determinar la capacidad de biomarcadores de riesgo cardiovascular (RCV) como las adipocinas (Adiponectina, Resistina y Leptina) para evaluar la progresión de ECV subclínica en una cohorte de pacientes con VIH en la Comunidad Autónoma de Cantabria.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Cohorte de 63 pacientes con VIH y RCV bajo en seguimiento en las consultas de Enfermedades Infecciosas del HUMV.
- Se incluyeron pacientes con infección por VIH de más de 10 años de evolución y en tratamiento antirretroviral.
- Se recogieron variables antropométricas y analíticas con una diferencia de 6 años.
- Se analizaron adipocinas en los pacientes del estudio y en un grupo control con RCV bajo y sin infección por VIH.

RESULTADOS

- Los resultados de las variables clínicas y analíticas del estudio recogidas en 2015 y 2021 en la misma cohorte de pacientes con infección por VIH con bajo RCV se resumen en la **Tabla 1**.
- Los resultados de los valores de las adipocinas analizadas en suero de los pacientes de la cohorte en 2021 y en sueros de pacientes control sin infección por VIH y con RCV bajo en 2021, se muestran en la **Tabla 2**.

CONCLUSIONES

- A los 6 años de seguimiento, en los pacientes con infección por VIH y RCV bajo existe más presencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial.
- Destaca una elevación significativa de la creatinina, VSG, PCR ultrasensible y cociente CD4/CD8; así como una disminución de linfocitos TCD4.
- Se ha observado mayor concentración de adipocinas proinflamatorias (resistina y leptina) en los pacientes del estudio con respecto a los pacientes control de forma significativa, por lo que estas podrían desempeñar un papel como biomarcador de ECV silente en los pacientes con VIH y bajo RCV.

Parámetro	Participantes 2015 (n=63)	Participantes 2021 (n=63)	Valor p
Edad media (años)	49.9 ± 10.5	54.4 ± 11.2	-
Número varones (%)	40 (63.5)	40 (63.5)	-
Riesgo SCORE a 10 años	9 (0 - 1.5)	1 (0 - 2)	.000
Media peso (kg)	75.9 ± 13.7	77.4 ± 17.8	.44
Media IMC (kg/m ²)	26.3 ± 4.2	27.4 ± 4.3	.017
Fumador			
Activo	3 (4.8)	5 (7.9)	.000
Exfumador	24 (38.1)	26 (41.3)	-
Nunca	36 (57.1)	32 (50.8)	-
Mediana paquetes año	12 (7-22)	12 (7-21)	-
Participantes con DM	1 (1.6)	7 (11.1)	.01
Participantes con HTA	11 (17.5)	27 (42.9)	.001
Participantes en tratamiento con estatinas	8 (12.7)	20 (31.7)	.000
Perfil lipídico:			
Mediana glucosa	89 (85-98)	99 (89-109)	.27
Colesterol HDL	51.6 ± 18.8	55.0 ± 25.4	.033
Colesterol LDL	109.1 ± 34.5	120.3 ± 42.8	.033
Colesterol total	183.4 ± 50.5	190.6 ± 48.8	.36
Triglicéridos	152.8 ± 125.0	143.8 ± 109.4	.50
Función hepática y renal:			
GOT (u/l)	36.2 ± 23.3	32.6 ± 31.1	.31
GPT (u/l)	42.2 ± 41.7	33 ± 32.1	.08
GGT (u/l)	66.3 ± 41.5	37.8 ± 42.4	.000
Bilirrubina (g/dl)	0.53 ± 0.29	0.69 ± 0.39	.001
Proteínas T (g/dl)	7.3 ± 0.4	7.2 ± 0.6	.1
Albumina (mg/dl)	4.3 ± 0.3	5.4 ± 0.2	.19
Creatinina (mg/dl)	0.88 ± 0.2	0.92 ± 0.25	.02
Urea (mg/dl)	38.1 ± 11.3	39.9 ± 14.7	.27
CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	87 ± 8.4	81 ± 12.9	.000
Inflamación:			
VSG	12.8 ± 10.9	17.5 ± 19	.03
PCRu	0.13 ± 0.13	1.7 ± 1.0	.000
VIH			
Zenith CV	245135 ± 758358	245135 ± 758358	-
Nadir CD4	265 ± 173	265 ± 173	-
Linfocitos TCD4 actual (cel/u)	693.6 ± 373.6	609.5 ± 296.1	.011
Cociente TCD4/CD8	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.5	.017
Linfocitos totales/ml	2123.3 ± 743.7	2872.1 ± 4933.3	.24
Meses desde diagnóstico VIH	207.9 ± 81.8	267.9 ± 81.8	-
TAR (meses)	167.2 ± 75.3	227.6 ± 75.3	-

Tabla 1. Los datos entre paréntesis son porcentajes. Las medias son variables con distribución normal y se expresan con desviaciones estándar; las variables que no tienen distribución normal se expresan como medianas y rango intercuartílico entre paréntesis. La p se analizó mediante una prueba de χ^2 o t de Student. Hubo un total de 63 participantes en el estudio, entre estos, había 40 varones (63.5%).

SCORE: Systemic Coronary Risk Estimation. **IMC:** índice de masa corporal. **DM:** Diabetes mellitus. **HTA:** hipertensión arterial. **HDL:** lipoproteína de alta densidad. **LDL:** lipoproteína de baja densidad. **VSG:** velocidad de sedimentación globular. **PCRu:** Proteína C reactiva ultrasensible.

Adipocinas	Participantes 2021 (n=63)	Controles 2021 (n=63)	Valor p
Adiponectina (mg/ml)	230.4 ± 762.9	68.5 ± 79.1	.09
Resistina (mg/ml)	37.3 ± 17.7	29.1 ± 11.3	.0029
Leptina (mg/ml)	29.4 ± 23.3	16 ± 15.2	.0009

Tabla 2: Las medias son variables con distribución normal y se expresan con desviaciones estándar. La p se analizó mediante una prueba de t de Student.

La **Adiponectina** tiene un papel protector contra la inflamación y las enfermedades cardiovasculares, ya que interfiere en la función de macrófagos inhibiendo la actividad fagocítica y la producción de IL-6 y de TNF. La **Resistina** se secreta a través de células mononucleares y está implicada en situaciones inflamatorias. La **Leptina** actúa sobre los macrófagos para aumentar su actividad fagocítica y la producción de citocinas proinflamatorias.

BIBLIOGRAFÍA

- Panel of Experts from the Metabolic Disorders and Comorbidities Study Group (GEM), Aids Study Group (GeSIDA), National Aids Plan (PNIS). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Volume 37, Issue 1, 2019.
- Ouchi N, Parker J, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97. doi:10.1038/nri2921.
- Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2013;216:T17-36. doi:10.1530/JOE-12-0232.



El Comité Organizador certifica que

Marina Fayos Pérez, Francisco Arnaiz De Las Revillas Almajano, Carlos Armiñanzas Castillo,
Claudia Gonzalez Rico, Elena Gonzalez López, Javier Gonzalo Ocejo Viñals, María Del Carmen
Fariñas Álvarez

Han presentado el póster electrónico

Evolución Del Riesgo Cardiovascular En Una Cohorte De Pacientes Con Infección Por VIH.

en el 43 Congreso Nacional de la SEMI – 8 Congreso de la SAMIN – 8 Congreso Ibérico de Medicina Interna celebrado en Gijón
los días 23, 24 y 25 de noviembre de 2022.

Dr. Jesús Díez Manglano
Presidente
Comité Organizador

Dr. José Mª Fernández Rodríguez
Presidente Ejecutivo
Comité Organizador y Comité Científico

Anexo VII: Artículo



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUIMIOTERAPIA
AREA DE MICROBIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA U.C.M
Avda. de la Complutense s/n
28040 Madrid
C.I.F.: G- 37059094

Madrid, 11 de abril de 2024

José Barberán López, Director de la Revista Española de Quimioterapia informa que:

El manuscrito titulado “**Progression of subclinical cardiovascular disease in patients with HIV**” de Marina Fayos, Francisco Arnaiz de las Revillas, Vicente González Quintanilla, Claudia González-Rico, Concepción Fariñas-Álvarez, José Antonio Parra, María Carmen Fariñas ha sido **ACEPTADO para su publicación** en la Revista Española de Quimioterapia con fecha 11 de abril de 2024.

Reciba un cordial saludo,

Fdo.: Prof. D. José Barberán López
Director de la Revista Española de Quimioterapia

Datos de la Revista Española de Quimioterapia:

- ISSN: 0214-3429
- e-ISSN: 1988-9518
- Impacto de la publicación: **Journal Citation Reports 2022 = 1.9**

Progression of subclinical cardiovascular disease in patients with HIV

Marina Fayos¹  <https://orcid.org/0000-0002-6371-6036>

Francisco Arnaiz de las Revillas²  <https://orcid.org/0000-0002-0611-6309>

Vicente González Quintanilla³  <https://orcid.org/0000-0003-0902-3906>

Claudia González-Rico⁴  <https://orcid.org/0000-0003-4343-0118>

Concepción Fariñas-Álvarez⁵  <https://orcid.org/0000-0002-4577-2149>

José Antonio Parra⁶  <https://orcid.org/0000-0001-5149-0730>

María Carmen Fariñas⁷  <https://orcid.org/0000-0002-9259-2730>

....

¹Diseases Service. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL Current address: Department of Infectious Diseases. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Spain. marina.fayos.perez@gmail.com.

²Infectious Diseases Service. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. CIBERINFEC, Santander. Spain. francisco.arnaizlasrevillas@scsalud.es.

³Neurology Service. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Santander. Spain. vicente.gonzalez@scsalud.es.

⁴Infectious Diseases Service. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. CIBERINFEC. Santander, Spain. claudia.glez.rico@gmail.com.

⁵Quality Unit. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. CIBERINFEC. Santander, Spain. Concepcion.farinas@scsalud.es

⁶Neuro Radiology Department. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. University of Cantabria. Santander. Spain. joseantonio.parra@scsalud.es.

⁷Infectious Diseases Service. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. University of Cantabria. Santander. CIBERINFEC. Spain. mcarmen.farinas@scsalud.es

Correspondence:

María Carmen Fariñas.

Infectious Diseases Service. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. University of Cantabria. Santander. CIBERINFEC.

Av. de Valdecilla s/n, 39008. Santander, Cantabria. Spain.

mcarmen.farinas@scsalud.es

Phone-34-942-202520.

Progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica en pacientes con VIH

RESUMEN

Introducción.

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). La tomografía computarizada multidetector (TCMD) estratifica el riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos con aterosclerosis subclínica. El objetivo del estudio fue determinar la capacidad de la MCTD y los parámetros clínicos y de laboratorio para evaluar la progresión subclínica de la ECV en pacientes con VIH.

Materiales y métodos.

Estudio de cohorte longitudinal prospectivo de pacientes con al menos 10 años de infección por VIH, 5 años de tratamiento, bajo riesgo cardiovascular y seguimiento durante 6 años (2015-2021). Se realizó evaluación clínica, análisis de sangre, ecografía carotídea y TCMD en 2015 y 2021.

Resultados.

En 2015 se incluyeron 63 pacientes (63,5% varones) con una edad media de 49,9 años (desviación estándar [DE], 10,5); y fueron seguidos hasta 2021. Comparando los resultados de 2015 y 2021, la Estimación Sistemática de Riesgo Coronario-2 (SCORE2) fue del 2,9% (DE, 2,1) vs. 4,4% (DE, 3,1); La puntuación del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (riesgo MESA) fue de 3,4 (DE 5,8) vs. 6,0 (DE 8,6); el score de calcificación de la arteria coronaria (CAC) >100 fue del 11,1% vs. 25,4% ($P < 0,05$); y el 11% vs. 27% tenían placas carotídeas ($P = 0,03$).

Conclusiones.

Tras seis años de seguimiento, se observó un aumento en SCORE2, placas carotídeas, CAC y MESA. El TCMD, junto con otros parámetros clínicos y de laboratorio, podría desempeñar un papel importante como marcador de progresión de ECV en la evaluación de pacientes con VIH y bajo riesgo cardiovascular.

Palabras clave: VIH; enfermedad cardiovascular subclínica; tomografía computarizada multidetector; puntuación de calcio coronario; grosor íntima media.

Progression of subclinical cardiovascular disease in patients with HIV

ABSTRACT

Introduction.

Human immunodeficiency virus (HIV) infected patients are at increased risk of cardiovascular disease (CVD). Multidetector computed tomography (MDCT) stratifies cardiovascular risk in asymptomatic patients with subclinical atherosclerosis. The aim of this study was to determine the ability of MDCT and clinical and laboratory parameters to assess subclinical CVD progression in HIV patients.

Material and methods.

Prospective longitudinal cohort study of patients with at least 10 years of HIV infection and 5 years of antiretroviral therapy history, low cardiovascular risk and monitored for 6 years (2015–2021). All patients underwent clinical assessment, blood analysis, carotid ultrasound, and gated MDCT in 2015 and 2021.

Results.

Sixty-three patients (63.5% male) with a mean age of 49.9 years (standard deviation [SD], 10.5) were included in 2015; 63 of them were followed until 2021. Comparing the results from 2015 with those from 2021, Systematic Coronary Risk Estimation-2 (SCORE2) was 2.9% (SD, 2.1) vs. 4.4% (SD, 3.1); Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis score (MESA risk) was 3.4 (SD 5.8) vs. 6.0 (SD 8.6); coronary artery calcification (CAC) score >100 was 11.1% vs. 25.4% ($P < 0.05$); and 11% vs. 27% had carotid plaques ($P = 0.03$).

Conclusions.

After six years of follow-up, an increase in SCORE2, carotid plaques, CAC scoring and MESA risk was observed. MDCT findings, along with other clinical and laboratory parameters, could play an important role as a marker of CVD progression in the evaluation of patients with HIV and low cardiovascular risk.

Keywords: HIV; subclinical cardiovascular disease; multidetector computed tomography; coronary calcium score; intima media thickness.

INTRODUCTION

The Patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) are at a higher risk than the general population for developing cardiovascular disease (CVD) [1]. This may be related to various factors, such as genetics, traditional cardiovascular risk factors, antiretroviral treatment (ART), and inflammatory and immunological changes related to HIV itself, regardless of immunovirological control [1]. Therefore, the estimation of an individual's risk of CVD with the greatest possible accuracy is essential for ensuring preventive measures are taken when necessary and should be part of the clinical management of all patients with HIV [1]. In developed countries, the most common cardiovascular manifestation in patients with HIV is ischemic heart disease; therefore, the early diagnosis of CVD is critical to the prevention of acute events, such as acute myocardial infarction or stroke [2].

Cardiovascular manifestations of HIV have changed over the last few decades, following the advent of ART [3]. The overall morbidity and mortality associated with HIV have decreased, although the incidence of coronary heart disease, peripheral artery disease, and heart failure has increased [3]. HIV-related CVD occurs after years of infection, and its prevalence is increasing, due to improved life expectancy in HIV-positive patients treated with ARTs.

A global approach is necessary to prevent atherosclerosis and evaluate risk factors associated with CVD [4]. Cardiovascular risk can be estimated using conventional equations, such as the Framingham score [5] and Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) [6]. In the 2021 European Society of Cardiology preventive guidelines [7], the Systemic Coronary Risk Estimation-2 (SCORE2) algorithm was updated to estimate the 10-year risk of CVD-related death, considering age, sex, lipid levels, smoking status, and blood pressure [8]. In 2022, the National AIDS Plan consensus document on the use of

ART in patients with HIV recommended careful cardiovascular risk monitoring in patients who receive integrase inhibitors.

Multidetector computed tomography (MDCT) is useful in the assessment of the extent and severity of atherosclerosis in the vasculature, and in determining coronary artery calcification (CAC) scoring [9]. This score can then be used to classify cardiovascular risk, in addition to conventional risk factors, and may therefore be utilized to make decisions in patients with calculated risks [10]. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis score (MESA risk) [11] can estimate 10-year CVD risk using traditional risk factors (age, gender, ethnicity, diabetes, smoking status, lipid profile and systolic blood pressure) and CAC. The presence of carotid plaques, measured via ultrasound and CAC, has been found to be a good indicator for further clinical, prognostic, and mechanistic studies of HIV-associated atherosclerosis [12].

The aim of the present study was to determine in patients with at least a 10-year history of HIV and low cardiovascular risk, estimated by classical cardiovascular risk factors, the progression of subclinical coronary atherosclerosis over 6 years, using clinical, blood and imaging tests.

METHODS

Design and inclusion. Prospective longitudinal cohort study of patients with at least 10 years of HIV and 5 years of ART history, monitored by the Infectious Diseases Service of the University Hospital of Santander, Spain, between 2015 and 2021. The inclusion criteria in 2015 were as follows: > 18 years old with HIV; > 10 years since diagnosis; > 5 years of ART; low cardiovascular risk based on the SCORE index; and no previous cardiovascular events. The exclusion criteria were as follows: patients who were not virally suppressed; active or former smokers in the 15 years prior to inclusion; patients

who had received < 5 years of ART; the presence of known CVD; patients with systemic inflammatory diseases; and patients who did not sign the informed consent form. Screening was performed on 1,332 patients, with a total of 77 patients being eligible in 2015. During the 6-year follow-up, 14 patients were lost, as follows: 6 did not want to continue the study; 4 were unavailable for testing; and 4 died due to non-cardiovascular causes (Figure 1). During the follow-up period, three patients presented with cardiovascular events (two ischemic strokes and one acute coronary syndrome), and nine developed solid organ tumors.

Data collection assay. Anthropometric and blood analysis data were collected through direct interviews with the patients in 2015 and 2021. In addition to SCORE, SCORE2 was also calculated in both 2015 and 2021, following the last European Society of Cardiology preventive guidelines [7]. Carotid intima-media thickness test (CIMT) was determined via carotid ultrasound, and coronary calcium quantification was determined via gated MDCT, based on the Agatston score, which is the sum of the calcium scores (measured as the Agatston scores of all plaques) in the left main coronary, left anterior descending, left circumflex coronary, right coronary, and posterior descending arteries. Scoring was performed using the current guidelines on CAC screening for cardiac risk assessment [13]. All clinical and analytical data were collected first in 2015 and again in 2021. MDCT was performed in 63 patients in 2015 and in 57 patients in 2021, while carotid ultrasound was performed in 63 patients in 2015 and in 52 patients in 2021. All results were analyzed and compared, and clinical data were collected and reviewed from medical records in the 63 patients included in this study. The following HIV-related parameters were measured: CD4 cell concentration, nadir CD4 cells, and zenith viral load. In addition, erythrocyte sedimentation rate (ESR), ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP), complete blood counts and a lipid profile including total cholesterol, high-density

lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and triglycerides were recorded.

All 63 patients underwent MDCT on a 64-slice CT scanner to determine CAC in both 2015 and 2021 (Optima; GE Healthcare, USA). Coronary visualization was achieved without contrast using the high-resolution volume mode, and a prospective acquisition technique with heart rate monitoring was used. The amount of calcium in the coronary arteries was measured using SmartScore® software, and the amount of calcium was expressed using the Agatston score. Patients were categorized into 4 groups, based on their CAC score: 0 (normal); 1–100 (low-to-moderate cardiovascular risk); 101–400 (moderate-to-high cardiovascular risk); and > 400 (high cardiovascular risk) [7]. A CAC score > 100 indicates a high probability of coronary artery disease. According to CAC results, MESA risk [11] was calculated in 2015 and 2021.

CMIT measurements were performed by the same accredited neurologist in 2015 and 2021 using a high-frequency linear transducer (Siemens Acuson X300). All measurements were made using longitudinal and transverse images of the common carotid artery with an 8 MHz probe. For each participant, three measurements were taken on each side, and the result was expressed as the mean CIMIT value. Pathological CIMIT was defined as ≥ 0.9 mm thickening of the intima-media layer of the arterial wall, and carotid atherosclerosis plaque was defined as a protrusion in the arterial lumen > 1.5 mm, > 50% thickening of the surrounding CIMIT, or as the demonstration of a focal protrusion > 0.5 mm in the arterial lumen.

Ethical considerations. The study was performed according to Helsinki Declaration. The protocol was reviewed and approved by the Clinical Research Ethics Committee of Cantabria (Ref: 2015.09, 2021.308) according to local standards. Informed consent was obtained from each patient in 2015 and in 2021.

Statistical analysis. Quantitative data were presented as mean and standard deviation (SD), or as median with absolute ranges or interquartile ranges (Q1-Q3). Qualitative variables were summarized using absolute and relative frequencies, along with 95% confidence intervals (CI). Each variable was assessed for its parametric or non-parametric distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. To detect differences between two quantitative variables, paired Student's t-test was used, while the chi-square test was employed for comparisons between two qualitative variables. Pearson's correlation coefficient (R) with a linear regression model was utilized for correlation analysis between two parametric quantitative variables. Multiple linear regression analysis was performed for certain quantitative variables, both unadjusted and adjusted for age, sex, and cardiovascular risk factors. A two-tailed P value of < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were conducted using STATA/IC 16.1.....

RESULTS

Demographics and comorbidities. The study population included in 2015 was 77 patients, but only 63 patients were compared between 2015 and 2021 and were included in the analysis as mentioned above (Fig. 1).

The clinical and analytical characteristics are listed in Table 1. The mean $\pm$ SD age in 2015 was 49.9 ± 10.5 years, and most patients were men (63.5%). In 2015, 17.5% (n = 11) of the patients had high blood pressure and 12.7% (n = 8) were receiving statin treatments. In 2021, 42.9% (n = 27) had high blood pressure, while 31.7% (n = 20) were receiving statins. LDL went from a mean of 109.1 ± 34.5 mg/dL to 120.3 ± 42.8 mg/dL, and total cholesterol went from 183.4 ± 50.5 mg/dL to 190.6 ± 48.8 mg/dL. The value of ESR increased from 4.7 mm/h (P = 0.03), and US-CRP 1.6 mg/mL (P < 0.01). A decrease

in renal function was observed, evidenced by an increase in creatinine of 0.04 mg/dL ($P < 0.05$).

SCORE2 risk, CAC score and MESA risk results. In cardiovascular risk assessment, the mean SCORE in 2015 was 0.9 ± 1.2 , compared to 1.4 ± 1.7 ($p < 0.05$) in 2021. Likewise, the SCORE2 in 2015 was 2.9 ± 2.1 compared to 4.4 ± 3.1 ($p < 0.05$) in 2021. MDCT findings are presented in Table 2. In 2015, 22 patients (34.9%) exhibited coronary plaques, compared to 29 (46%) in 2021 ($P < 0.05$). In 2015, 7 patients (11.1%) had a CAC score > 100 , compared to 16 (25.4%) in 2021 ($P < 0.05$). In the group at low cardiovascular risk (SCORE < 1), most patients (14/19; 73.7%) had a normal CAC score (CAC = 0). However, the remaining 5 (26.3%) low-risk patients had findings of low-to-moderate CAC (CAC 1–100) ($P = 0.007$). In the group at high cardiovascular risk (SCORE > 5), all patients (3/3) had a CAC score > 100 ($P = 0.036$). MESA risk in 2015 (including cardiovascular risk factors and CAC) was 3.4 ± 5.8 compared to 6.0 ± 8.6 ($p < 0.05$) in 2021.

The correlation between CAC, SCORE, SCORE2, MESA risk, classic cardiovascular risk factors (high blood pressure, diabetes mellitus, sex, tobacco use), HIV-related factors, and carotid plaques is shown in Table 3. A strong positive correlation of CAC in 2021 with MESA risk was found ($R = 0.79$, $P = 0.000$). Also, a significant moderate positive correlation of CAC in 2021 was found with SCORE2 ($R = 0.3$, $P = 0.03$), and the inflammation markers ESR ($R = 0.42$, $P = 0.002$) and uCRP ($R = 0.29$, $P = 0.04$). A multivariate analysis of CAC, adjusted for parameters of cardiovascular risk (age, sex, high blood pressure, diabetes mellitus, cholesterol, triglycerides, and body mass index) was performed, with an R of the CAC score of 0.19 ($P = 0.04$).

After 6 years of follow-up, 2 episodes of cerebral stroke and 1 episode of acute myocardial infarction occurred. One of the patients had a cerebral stroke in 2015 and died before 2021 due to advanced prostate cancer. This patient, therefore, was excluded from the 2021 study. Another patient suffered a stroke in 2017, with a high SCORE2 of 6 in 2015 and 12 in 2021, a low-to-moderate CAC score of 12 in 2015 with a moderate-to-high CAC score of 245 in 2021; and a high MESA risk in 2015 (4) and 2021 (6). The patient who suffered acute myocardial infarction in 2012, had a high SCORE2 in 2015 and 2021 (9), and a very high CAC (3,212 in 2015 and 7,900 in 2021) and MESA risk (33 in 2015 and 47 in 2021). MDCT was useful in detecting a pulmonary nodule in 4 patients and a renal nodule in 1 patient.

Carotid plaques and Intima-media thickness results. The mean CIMT was 0.74 mm $\pm$ 0.15 in 2015, compared to 0.82 mm $\pm$ 0.14 in 2021 ($P < 0.05$). There was a significant difference between the presence of CIMT > 0.9 mm and carotid plaques in 2015 and 2021, as shown in Table 2. There were no cases of carotid stenosis greater than 50%.

Table 3 shows the correlation between CIMT, SCORE, SCORE2, MESA risk, classical cardiovascular risk factors (high blood pressure, diabetes mellitus, sex, tobacco use), HIV-related factors, and carotid plaques. A moderate positive correlation of CIMT in 2021 was found with SCORE2 ($R = 0.55$, $P = 0.000$), MESA risk ($R = 0.54$, $P = 0.000$), SCORE ($R = 0.53$, $P = 0.000$), age ($R = 0.45$, $P = 0.001$) and ESR ($R = 0.3$, $P = 0.03$). When categorized by CAC there was a significant increase in carotid plaques in patients with a CAC score > 100 ($P < 0.05$). (Table 4).

DISCUSSION

A higher incidence of atherosclerosis among HIV-infected patients has been demonstrated in previous studies [14-16], and subclinical atherosclerosis can be assessed using the CAC score [17-19]. In the present study, we evaluated the usefulness of MDCT in quantifying the progression of coronary calcium levels and assessing the evolution of cardiovascular risk in a cohort of patients with long-term HIV. The detection of subclinical coronary atherosclerosis through CAC and CIMT metrics allowed us to identify patients with HIV with an underestimated cardiovascular risk based on classic cardiovascular risk factors but a high risk of experiencing fatal cardiovascular events, who will benefit from primary preventive treatment. Each diagnostic test and its relationship with the HIV-related parameters are discussed below.

During the 6 years of follow-up in patients with at least 10 years living with HIV, we observed a significantly increased incidence of classic cardiovascular “classical” factors, such as Diabetes Mellitus and high blood pressure. As well as significant increase in creatinine, ESR, US-CRP, and a decrease in CD4 T cell levels.

Searching for subclinical atherosclerosis we observed a significantly accelerated progression of subclinical CAC after six years of follow-up, like other studies. Soares et al. [19] observed in their meta-analysis that HIV patients have higher prevalence of noncalcified coronary plaques measured by coronary CT angiography and similar prevalence of CAC measured by MDCT, compared with HIV- negative individuals. The aim of our study was instead to detect the progression of CAC rather than studying its prevalence. Also, we didn’t perform coronary CT angiography, so noncalcified plaques were not analyzed. Volpe et al. [20] found comparable findings after a 6-year follow-up of 211 HIV-positive participants, and Guaraldi et al. [21] also found similar findings after 11 months of follow-up in 132 HIV-positive men on ART. In the present study, MESA risk and SCORE2 were also significantly increased in HIV patients, with a strong

correlation between MESA risk and CAC, and a moderate correlation between SCORE2 and CAC. Based on these results, it could be suggested that a low SCORE or SCORE2 may underestimate the presence of subclinical cardiovascular disease. These findings are similar to those of Rueda-Gotor et al. [22], who also concluded that SCORE underestimates the cardiovascular risk in rheumatologic patients. Thus, MDCT and MESA risk may be useful for evaluating HIV patients with a low to moderate cardiovascular risk and SCORE2. These patients may benefit from intensity primary preventive treatment of cardiovascular risk factors, such as Diabetes Mellitus and high blood pressure, since a detected higher-than-expected CAC and MESA risk, increase their calculated cardiovascular risk [7, 11]. In addition, it has been suggested that patients who may benefit from the preventive management of cardiovascular risk factors, to repeat CAC scoring at an interval of 5 years for patients with a CAC score of 0, and a 3–5-year interval for patients with a CAC score > 0 [23].

The only patient who experienced a stroke during the follow-up period in the present study had a high SCORE2 (6,12), a moderate-high MESA risk (4, 12) in 2015 and 2021, and low-to-moderate CAC score in 2015, and moderate-to-high CAC score in 2021. In this case, MDCT had a good ability to predict an ischemic episode in an HIV patient with subclinical cardiovascular disease and a moderate risk of cardiovascular events in 2015. This could suggest that both SCORE2, MESA risk and MDCT could detect the evolution of cardiovascular disease, during the 6 years of follow-up.

Regarding the relationship between CD4 cell count and viral load at HIV diagnosis, analyzed in 2015 and 2021, we observed in 2015 that low CD4 cell count, and high zenith viral load were associated with a higher CAC score, despite a low SCORE2 index [24]; however, after 6 years of follow-up, no correlation was found between CAC score and nadir CD4 cells or zenith viral load at HIV diagnosis. The results of previous studies are

contradictory while Volpe et al. [20] and Guaraldi et al. [21] did observe a relationship between CAC progression and low CD4 cells and high viral load; Chow et al. [25] did not observe such association between CD4 cells, viral load, and CAC. These differences may be explained by the age of patients, in fact that our patients were older, and had an increased prevalence of classic CV factors and cardiovascular risk. A long-term follow-up of > 10 years might be useful to determine if the correlation between CAC and HIV factors changed.

A few studies have evaluated CIMT in HIV patients [26]. A meta-analysis in 2019 included 17 studies comparing CIMT between patients with HIV and control patients, and the CIMT of those with HIV was 0.27 mm thicker ($P < 0.027$) [26]. Hsue et al. [3] observed an association between HIV and the progression of CIMT and found that patients with HIV had a higher CIMT than HIV-negative patients, with or without detectable CAC. Other studies have described an increase in CIMT progression after ART initiation, with protease inhibitors or nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) [27,28]. In the present study, 20% of patients with MDCT findings of low risk (CAC score = 0) exhibited carotid plaques, compared to 82% and 75% of patients with moderate and high risk, respectively. These results suggest that the presence of severe carotid ultrasound findings may be considered a reliable predictor of CVD, as concluded by Spence et al. [10], and a reliable way of identifying high-risk cardiovascular patients, according to the most recent European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [7]. We found a good correlation between CIMT, MESA risk and SCORE2. However, we did not observe a good correlation between CAC and CIMT. Lester et al. [29] reported this discrepancy in 89 healthy patients with low cardiovascular risk and a CAC score = 0, with the presence of 34% of carotid plaques. Naqvi et al. [30] detected 52% of carotid plaques in 136 asymptomatic patients with low risk and CAC

score = 0 [30]. An explanation for these findings may be the limitation of MDCT in detecting non-calcified plaques in the early stages of CVD.

Regarding factors associated with HIV, a moderate correlation was found between CIMT and CD4 T-cell nadir levels < 200 cell/mL and months of nevirapine treatment. These data suggest that CIMT may be a more sensitive technique than CAC (coronary artery calcification) for detecting the relationship between HIV-associated factors and the presence of CVD. Therefore, it would be of interest to conduct further studies in the future with a larger sample size, in which this relationship can be analyzed in more detail.

Concerning inflammation markers, a significant increase was detected in ESR and US-CRP. ESR values increased by 4.7 mm/h ($P = 0.03$), and US-CRP levels increased by 1.6 mg/mL ($P < 0.01$). Several clinical studies have associated elevated ESR levels with an increased risk of mortality from coronary artery disease and the progression of atherosclerosis [31-32]. Erikssen et al. [33] assessed ESR in healthy patients aged 40 to 60 years, and the test was repeated after a 7-year follow-up. ESR was correlated with mortality from coronary artery disease, leading to the conclusion that it may serve as a marker for aggressive forms of coronary artery disease. In contrast, our study did not include patients with established or symptomatic cardiovascular disease, but we still observed an increase in ESR in patients with subclinical cardiovascular disease progression. These findings suggest that ESR determination is a valuable and sensitive test for evaluating inflammation associated with atherosclerosis, and it may provide important short-term prognostic information in the case of subclinical cardiovascular disease and long-term or established cardiovascular disease.

There are several studies that have associated US-CRP levels with the presence of CVD and atherosclerotic development [34], but there is limited research evaluating the ability of US-CRP to determine inflammation associated with CVD in HIV patients. The results

of our study suggest that US-CRP may be as useful as ESR in reclassifying low or intermediate-risk patients who have not yet experienced cardiovascular events but may have subclinical CVD and could benefit from medical treatment adjustments.

The present study had several limitations. First, the small sample size decreased our ability to detect associations between CAC and analytical parameters; however, the careful selection of patients without cardiovascular risk factors and non-smoking patients made it possible to eliminate confounding factors. Nevertheless, it would have been useful to analyze clinical outcome as an endpoint in a larger sample, to prove the prognostic and clinical value of subclinical CVD progression. Second, after 6 years of follow-up, the appearance of classic cardiovascular risk factors was significant, which may be a confounding factor relating CAC to HIV-infection parameters. Third, the lack of a control group, or patients without HIV, could be considered a limitation of the present study. However, since the higher incidence of atherosclerosis among patients with HIV has been demonstrated in previous studies [10-12], and our aim was to determine which clinical and analytical parameters related to HIV were associated with the progression of subclinical atherosclerosis, we used the same population of patients with a > 10-year history of HIV specific techniques which are not commonly used in clinical practice to determine whether we were able to detect early. A 6-year follow-up of an HIV-positive cohort allowed us to study the association between clinical and analytical outcomes. In addition, the use of healthy HIV-negative subjects as controls must be weighed against the risk associated with radiation. Moreover, the benefits of MDCT, including cancer screening, must be balanced against the risk of radiation enhancement in HIV patients. However, more extensive follow-up would be desirable to be able to verify the long-term evolution.

CONCLUSIONS

In summary, the probably rapid progression of subclinical CVD in patients with HIV supports the use of MDCT and carotid CIMT to detect increased cardiovascular risk in HIV patients whose SCORE2 index may underestimate it. HIV-infected patients with a SCORE2 index close to a cut-off point for the initiation of treatment may also benefit from MDCT to determine CAC and MESA risk to address early cardiovascular risk-modifying factor management.

Further studies with larger populations and longer follow-up time are needed to assess whether the introduction of new non-invasive techniques such as MCDT and carotid ultrasound will improve the diagnosis of subclinical CVD and endothelial dysfunction in clinical practice in patients with HIV.

FUNDING

None to declare

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest

REFERENCES

1. Panel of Experts from the Metabolic D, Comorbidities Study G, Aids Study G, National Aids Plan. Electronic address rme. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection.

- Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed). 2019;37(1):50-55.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.06.007>
2. Raposeiras-Roubin S, Triant V. Ischemic Heart Disease in HIV: An In-depth Look at Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1204-1213.
<https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.10.005>
 3. Hsue PY, Waters DD. Time to Recognize HIV Infection as a Major Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 2018;138(11):1113-1115.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036211>
 4. Mostaza JM, Pinto X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso. et al. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31 Suppl 1:1-43. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.004>
 5. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47(4 Pt 2):4-24.
https://doi.org/10.2105/ajph.47.4_pt_2.4
 6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
 7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the

special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.003>

8. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.

9. Gupta A, Bera K, Kikano E, Pierce JD, Gan J, Rajdev M, et al. Coronary Artery Calcium Scoring: Current Status and Future Directions. *Radiographics*. 2022;42(4):947-967. <https://doi.org/10.1148/rg.210122>

10. Spence JD. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(4A):10B-15B; discussion 15B-16B. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02327-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02327-x)

11. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 13;66(15):1643-53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.035>

12. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-1345. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072100>

13. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):2748-2764. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182051bab>
14. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: The Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042>
 15. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation*. 2018;137(21):2203-2214. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975>
 16. Friis-Moller 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):214-223. <https://doi.org/10.1177/2047487315579291>
 17. Raggi P, Corwin C. Heart aging measured with coronary artery calcium scoring and cardiovascular risk assessment algorithms in HIV infected patients. *Virulence*. 2017;8(5):539-544. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1212154>
 18. Kingsley LA, Deal J, Jacobson L, Budoff M, Witt M, Palella F, et al. Incidence and progression of coronary artery calcium in HIV-infected and HIV-uninfected men. *AIDS*. 2015;29(18):2427-2434. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000847>
 19. Soares C, Samara A, Yuyun MF, Echouffo-Tcheugui JB, Masri A, Samara A, et al. Coronary Artery Calcification and Plaque Characteristics in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19): e019291. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019291>

20. Volpe GE, Tang AM, Polak JF, Mangili A, Skinner SC, Wanke CA. Progression of carotid intima-media thickness and coronary artery calcium over 6 years in an HIV-infected cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64(1):51-57. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829ed726>
21. Guaraldi G, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, Fiocchi F, et al. Progression of coronary artery calcium in men affected by human immunodeficiency virus infection. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(4):935-941. <https://doi.org/10.1007/s10554-011-9898-y>
22. Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Parra JA, Portilla V, Genre F, et al. Cardiovascular risk stratification in axial spondyloarthritis: carotid ultrasound is more sensitive than coronary artery calcification score to detect high-cardiovascular risk axial spondyloarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):73-80. PMID: 28850022
23. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2017;11(2):157-168. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2017.02.010>
24. Arnaiz de Las Revillas F, Gonzalez-Quintanilla V, Parra JA, Palacios E, González-Rico C, Arminanzas C, et al. Evaluation of endothelial function and subclinical atherosclerosis in patients with HIV infection. *Sci Rep.* 2021;11(1):18431. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97795-2>
25. Chow D, Young R, Valcour N, Kronmal RA, Lum CJ, Parikh NI, et al. HIV and coronary artery calcium score: comparison of the Hawaii Aging with HIV Cardiovascular Study and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohorts. *HIV Clin Trials.* 2015;16(4):130-138. <https://doi.org/10.1179/1528433614Z.00000000016>

26. Msoka TF, Van Guilder GP, van Furth M, Smulders Y, Meek SJ, Bartlett JA, et al. The effect of HIV infection, antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* 2019; 235:116851. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116851>
27. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A, Group P. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS.* 2004;18(7):1023-1028. <https://doi.org/10.1097/00002030-200404300-00010>
28. van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, Danner SA, Gundy CM, Vos F, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(2):153-161. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31819367cd>
29. Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(3):229-233. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)61139-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61139-7)
30. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(8):809-815. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.005>
31. Eftekhaari TE. ESR rate can be a marker for coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8:669-670. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S39006>
32. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J.* 2003;24(7):639-648. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00741-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00741-8)

33. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. Eur Heart J. 2000;21(19):1614-1620. [https://doi.org/ 10.1053/euhj.2000.2148](https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2148)
34. Denegri A, Boriani G. High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes. Curr Pharm Des. 2021;27(2):263-275. [https://doi.org/ 10.2174/1381612826666200717090334](https://doi.org/10.2174/1381612826666200717090334)

TABLES

Table 1. Clinical and analytical characteristics of the study population.

Parameter	2015 patients n (%) (n = 63)	2021 patients n (%) (n = 63)	P-value*

Age, yr. (mean $\pm$ SD)	49.9 $\pm$ 10.5	54.4 $\pm$ 11.2	—
Sex, male (%)	40 (63.5)	40 (63.5)	—
10-year SCORE	0 (0–1.5)	1 (0–2)	.000
Mean BMI (kg/m ²)	26.3 $\pm$ 4.2	27.4 $\pm$ 4.3	.02
Smoker			.000
Active	3 (4.8)	5 (7.9)	—
Former smoker	24 (38.1)	26 (41.3)	—
Never	36 (57.1)	32 (50.8)	—
Median pack-years	12 (7–22)	12 (7–21)	.09
DM	1 (1.6)	7 (11.1)	.01
HBP	11 (17.5)	27 (42.9)	.001
Statin treatment	8 (12.7)	20 (31.7)	.000
Lipid profile			
HDL cholesterol	51.6 $\pm$ 18.8	55.0 $\pm$ 25.4	.27
LDL cholesterol	109.1 $\pm$ 34.5	120.3 $\pm$ 42.8	.033
Total cholesterol	183.4 $\pm$ 50.5	190.6 $\pm$ 48.8	.36
Triglycerides	152.8 $\pm$ 125.0	143.8 $\pm$ 109.4	.50
Kidney function			
Creatinine (mg/dL)	0.88 $\pm$ 0.2	0.92 $\pm$ 0.25	.02
CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	87 $\pm$ 8.4	81 $\pm$ 12.9	.000
HIV			
Zenith VL	245,135 $\pm$ 758,358	245,135 $\pm$ 758,358	—
TCD4 (cells/uL) lymphocytes	693.6 $\pm$ 373.6	609.5 $\pm$ 286.1	.011
TCD4/TCD8	0.9 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.5	.017
Months since HIV diagnosis	207.9 $\pm$ 81.8	267.9 $\pm$ 81.8	.24

ART (months)	167.2 ± 75.3	227.6 ± 75.3	—
Inflammation markers:			
ESR	12.8± 10.9	17.5 ± 19	.03
US-CRP	0.13 ± 0.13	1.7 ± 1.6	.000

BMI, body mass index; SD, standard deviation; VL, viral load; HIV, human immunodeficiency virus; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; DM: diabetes mellitus; HBP, high blood pressure; ESR, erythrocyte sedimentation rate; US-CRP, ultra-sensitive C-reactive protein; SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation. *Two-tailed chi-square test for qualitative variables and Student's t test for paired two-tailed data for quantitative variables.

Table 2. SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), SCORE2 (Systemic Coronary Risk Estimation-2), MESA risk (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis score), Coronary artery calcium (CAC), and carotid intima-media thickness test (CIMT) results.

Parameter	Patients 2015	Patients 2021	<i>P</i> -value*
-----------	---------------	---------------	------------------

	(n = 63)	(n = 63)	
SCORE mean $\pm$ SD	0.9 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 1.7	.000
SCORE2 mean $\pm$ SD	2.9 $\pm$ 2.1	4.4 $\pm$ 3.1	.000
MESA risk mean $\pm$ SD	3.4 $\pm$ 5.8	6.0 $\pm$ 8.6	.000
Agatston mean $\pm$ SD	85.4 $\pm$ 415	242.5 $\pm$ 10,169.5	.04
0 (normal)	45/63 (71.4)	28/57 (49.1)	.000
1–100 (low-to-moderate CVR)	11/63 (17.5)	13/57 (22.8)	.23
> 100	7/63 (11.1)	16/57 (28.1)	.000
101–400 (moderate-to-high CVR)	4/63 (6.3)	12/57 (21.1)	.006
> 400 (high CVR)	3/63 (4.8)	4/57 (7)	.000
CIMT			
CIMT (mm), mean $\pm$ SD	0.74 $\pm$ 0.15	0.82 $\pm$ 0.14	.000
CIMT (mm) > 0.9, n (%)	10/63 (15.8)	14/52 (26.9)	.01
Carotid plaques, n (%)	7/63 (11.1)	15/52 (28.8)	.03

SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation; SCORE2, Systemic Coronary Risk Estimation-2. MESA risk: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis score; CAC, coronary artery calcium; CVR, cardiovascular risk; CIMT, carotida intima-media thickness; SD, standard deviation. *Two-tailed chi-square test for qualitative variables and Student's t test for paired two-tailed data for quantitative variables.

Table 3. Correlation between coronary artery calcium (CAC), carotid intima-media thickness test (CIMT), coronary artery calcium score (SCORE), classic cardiovascular risk factors and HIV-related analytical parameters.

Parameter	CAC correlation in 2021		CIMT correlation in 2021	
	R	P-value	R	P-value
SCORE in 2021	0,13	0,34	0,53	0,0001
SCORE2 in 2021	0.3	0.03	0.55	0.000
MESA risk 2021	0.79	0,000	0.54	0.000
CIMT in 2021	0.26	0,07	-	-
Classical CVR factors in 2021				
HBP	-0,19	0,16	-0,24	0,09
DM	-0,45	0,001	-0,49	0,001
Sex	-0,17	0,21	-0,3	0,03
Age	0,19	0,15	0,45	0,001
Tobacco	0,11	0,43	0,03	0,85
BMI	-0,08	0,6	0,16	0,27
Lipid profile				
LDL cholesterol	-0,21	0,13	0,03	0,85
HDL cholesterol	-0,14	0,31	-0,13	0,37
Total cholesterol	-0,2	0,15	0,01	0,96
Triglycerides	0,04	0,8	0,22	0,12
HIV factors				
CD4 2021	-0,06	0.66	-0,16	0,25
Nadir CD4 at diagnosis < 200	0,15	0,28	0,29	0,04
Zenith VL > 200,000	0,03	0,84	0,17	0,23
Months on ART	0,04	0,76	0,04	0,79
ART (months)				

PIs	-0,05	0,74	0,12	0,42
NRTIs	0,02	0,9	0,06	0,69
NNRTIs	-	0,71	0,3	0,03
INIs	0,05	0,27	0,18	0,21
Inflammation markers:				
ESR	0,42	0,002	0,3	0,03
US-CRP	0,29	0,04	0,06	0,68

R, Pearson correlation coefficient; CAC, coronary artery calcium score; SCORE, Systemic Coronary Risk Estimation; CIMT, carotid intima–media thickness; CVR, cardiovascular risk; HBP, high blood pressure; DM, Diabetes mellitus; LDL, low-density lipoprotein; HIV, human immunodeficiency virus; VL, viral load; ART, antiretroviral therapy; PIs, Protease inhibitors; NRTIs, Nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, Non-Nucleoside transcriptase inhibitors; INIs, integrase inhibitors; ESR, erythrocyte sedimentation rate; US-CRP, ultra-sensitive C-reactive protein.

Table 4. Correlation between coronary artery calcium (CAC) score and the presence of carotid plaques in 52 patients in 2021.

CAC in 2021	Carotid plaque in 2021 (n = 52)		
	No, n/N (%)	Yes, n/N (%)	<i>P</i> -value*
0 (normal)	23/24 (95.8)	1/24 (4.2)	.000
1–100 (low-to-moderate CVR)	8/10 (80)	2/10 (20)	.12
101–400 (moderate-to-high CVR)	2/11 (18.2)	9/11 (81.8)	.000
> 400 (high CVR)	1/4 (25)	3/4 (75)	.023

CAC, coronary artery calcium; CVR, cardiovascular risk; CIMT, intima-media thickness.

*Two-tailed chi-square test for qualitative variables.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Inclusion criteria algorithm.

Legends: HIV: human immunodeficiency virus. ART: antiretroviral therapy. IC: informed consent. MDCT: multidetector computed tomography. CIMT: carotid intima-media thickness test.

