

Universidad de Huelva

Departamento de Enfermería



Prevalencia de ateromatosis subclínica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Influencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C

**Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:**

Julia del Rocío Fernández Soto

Fecha de lectura: 11 de abril de 2023

Bajo la dirección de los doctores:

José Luis Sánchez Ramos

Manuel Jesús Romero Jiménez

Huelva, 2023





Universidad de Huelva

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Prevalencia de ateromatosis subclínica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Influencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C

Julia Fernández Soto

Directores:

Prof. Dr. D. José Luis Sánchez Ramos

Dr. D. Manuel Jesús Romero Jiménez

Huelva, 2023



Prevalencia de ateromatosis subclínica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Influencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C

Memoria presentada para la obtención del grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Huelva, realizada por la Doctoranda Julia Fernández Soto, bajo la dirección del Prof. Dr. D. José Luis Sánchez Ramos y el Dr. D. Manuel Jesús Romero Jiménez.

Huelva, 2023

No existen objetivos imposibles, mientras haya esfuerzo, dedicación, perseverancia y valor en conseguirlos.

Y no es tanto lo que obtenemos cuando los logramos, sino la persona en la que nos convertimos mientras intentamos alcanzarlos.

A Fran, por estar siempre. Por demostrármelo una vez más. Todo el esfuerzo que ha supuesto este trabajo va dedicado a ti.

A mi abuelo Basilio.

Agradecimientos

Gracias José Luis por tu ejemplo de rectitud, cariño y templanza. Ha sido un verdadero privilegio que me hayas dedicado tu tiempo y haber podido compartir tantas horas de trabajo y conocimiento contigo.

Gracias Manu, por transmitirme ese impulso de ilusión constante que tanto te caracteriza y tu espíritu de lucha para alcanzar nuestras metas.

Por hacerme creer y demostrarme, una vez más, “que rendirse nunca es una opción”.

A mi padres, Julia y Antonio y a mi hermana Carmen. Por su amor y apoyo incondicionales.

A ti Miguel, por darme luz con esas palabras en los momentos en los que más lo he necesitado.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	15
ÍNDICE DE TABLAS	19
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	21
RESUMEN	25
SUMMARY.....	29
1 INTRODUCCIÓN	33
1.1 La enfermedad cardiovascular como una de las principales causas de morbilidad en los pacientes infectados por el VIH	33
1.2 Fisiopatología de la aterosclerosis y de la enfermedad cardiovascular en la infección por el VIH.....	44
1.3 Algunos factores de riesgo cardiovascular clásicos y aterosclerosis subclínica en el VIH	46
1.3.1 Hipertensión arterial.....	46
1.3.2 Tabaquismo.....	51
1.3.3 Diabetes mellitus	53
1.4 Factores específicos del VIH y aterosclerosis subclínica.....	55
1.4.1 Activación inmunitaria persistente	55
1.4.2 Respuesta inmunitaria innata o inespecífica	56
1.4.3 Respuesta inmunitaria adaptativa	59
1.4.3.1 Biomarcadores de activación inmunitaria en la infección por el VIH y el proceso de aterogénesis.....	60
1.4.3.2 Biomarcadores de la activación de monocitos y aterogénesis	63

1.4.4	El cociente CD4/CD8 como marcador de inmunosenescencia.....	66
1.4.5	Dislipemia asociada a la infección por el VIH	67
1.5	Tratamiento antirretroviral.....	69
1.5.1	Ateromatosis mediada por el tratamiento antirretroviral	69
1.5.2	Inhibidores de la proteasa	75
1.5.3	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	79
1.5.4	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	80
1.5.5	Inhibidores de transferencia de la cadena de la integrasa.....	81
1.6	Virus de la hepatitis C.....	83
1.6.1	Relación del VHC con la ateromatosis subclínica y la enfermedad cardiovascular.....	83
1.6.2	El VHC y la enfermedad cardiovascular: mecanismo fisiopatológico.....	85
1.6.3	Relación de la coinfección VIH/VHC con la ateromatosis subclínica y la enfermedad cardiovascular	87
1.6.4	Efecto del tratamiento antiviral del VHC en la ateromatosis subclínica y la enfermedad cardiovascular en los coinfectados VIH/VHC	89
1.7	Justificación.....	93
2	OBJETIVOS.....	95
3	MATERIAL Y MÉTODOS	97
3.1	Diseño	97
3.2	Ámbito.....	97
3.3	Población de estudio.....	97
3.4	Criterios de inclusión y exclusión.....	98

3.5	Cálculo del tamaño muestral	99
3.6	Consentimiento informado	100
3.7	Comité de ética	100
3.8	Variables del estudio	101
3.9	Análisis de datos	103
3.9.1	Medios utilizados para la realización del proyecto.	103
3.9.2	Procedimiento.....	104
4	RESULTADOS	105
4.1	Características generales de la muestra	107
4.2	Relación de los factores de riesgo cardiovascular clásicos con la ateromatosis subclínica.....	108
4.3	Relación de los factores de riesgo cardiovascular específicos de la infección por VIH con la ateromatosis subclínica	111
4.4	Capacidad predictora de la coinfección por VHC de la presencia de ateromatosis subclínica.....	113
4.5	Capacidad predictora de las variables asociadas a ateromatosis subclínica	116
4.6	Factores de riesgo asociados a ateromatosis subclínica en función del territorio ...	121
4.6.1	Territorio carotídeo.....	121
4.6.2	Territorio femoral	125
5	DISCUSIÓN.....	129
6	CONCLUSIONES.....	137
7	BIBLIOGRAFÍA.....	139

<i>ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE</i>	<i>159</i>
<i>ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....</i>	<i>161</i>
<i>ANEXO III: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....</i>	<i>163</i>
<i>ANEXO IV: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS ...</i>	<i>165</i>
<i>ANEXO V: TRABAJOS RELACIONADOS.....</i>	<i>171</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. TAR y número de muertes relacionadas con SIDA.....	34
Figura 2. Epidemiología cambiante del riesgo de infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca en la infección por VIH.....	36
Figura 3. Carga global de enfermedad cardiovascular aterosclerótica atribuible al VIH	38
Figura 4. Forest plot: riesgo relativo global de ECV asociado a VIH y estratificado por tipo de evento.....	40
Figura 5. Predicción de la distribución de la edad en los pacientes infectados por VIH de la cohorte ATHENA entre 2010 y 2030	42
Figura 6. Predicción del número de comorbilidades (FRCV o ECV) en pacientes infectados por VIH de la cohorte ATHENA entre 2010 y 2030.....	43
Figura 7. Mecanismos relacionados con la aterogénesis en la infección por VIH.....	45
Figura 8. Mecanismos de hipertensión arterial relacionados con el VIH	47
Figura 9. Comparación de prevalencia de tabaquismo en población VIH y general según los subgrupos de alto riesgo vascular	52
Figura 10. Inmunidad innata en la ateromatosis	56
Figura 11. Activación de la vía de los monocitos y del endotelio vascular por el VIH en el proceso de la aterogénesis	57
Figura 12. Activación de la vía de los monocitos y del endotelio vascular por el VIH en el proceso de la aterogénesis	58
Figura 13. Inmunidad adaptativa en la ateromatosis	59
Figura 14. Distribución de marcadores inflamatorios del estudio MACS.....	61
Figura 15. Relación de los niveles de biomarcadores de inflamación con la presencia de placa aterosclerótica carotídea	62

Figura 16. Relación entre los niveles de biomarcadores de activación de monocitos y la presencia de placa aterosclerótica coronaria.....	64
Figura 17. Relación entre activación inmunitaria, inflamación y la homeostasis de los lípidos..	68
Figura 18. Media de biomarcadores plasmáticos ajustada por grupo y tiempo de TAR.....	70
Figura 19. Media de los parámetros lipídicos ajustada por grupo y tiempo de TAR.....	72
Figura 20. Media de los parámetros del fenotipo lipídico ajustada por grupo y tiempo de TAR	73
Figura 21. Media del GIM ajustada por grupo y el tiempo de TAR	74
Figura 22. Asociación entre el uso acumulado de atazanavir y darunavir potenciados con ritonavir y la enfermedad cardiovascular	76
Figura 23. Tratamiento con darunavir. Curvas de Kaplan-Meier	77
Figura 24. Efectos del tratamiento antirretroviral basado en ITINN, IP e INSTI sobre el cociente CD4/CD8	82
Figura 25. Forest plot de los riesgos relativos agrupados para eventos cardiovasculares en pacientes infectados por VHC frente a los no infectados	84
Figura 26. Representación esquemática de las interacciones entre el VHC y el riesgo cardiovascular	86
Figura 27. GIM y presencia de placas de ateroma antes y después de tratamiento con AAD....	91
Figura 28. Selección de pacientes con criterios de inclusión y exclusión	106
Figura 29. Prevalencia de ateromatosis subclínica según sexo	108
Figura 30. Edad \geq 60 años como variable que influye en el efecto de la coinfección VIH/VHC sobre la presencia de placa	114
Figura 31. Curva de características operativas del receptor para evaluar el rendimiento diagnóstico de ateromatosis subclínica de las 9 variables asociadas a placa.....	117

Figura 32. Curva de características operativas del receptor para evaluar el rendimiento diagnóstico de ateromatosis subclínica de las tres variables asociadas a placa119

Figura 33. Fórmula predictora de ateromatosis subclínica120

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y placa de ateroma	110
Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular específicos y placa de ateroma	112
Tabla 3. Análisis de factores de riesgo cardiovascular asociados a ateromatosis subclínica	115
Tabla 4. Análisis de regresión logística múltiple de factores predictores de placa	116
Tabla 5. Análisis de regresión logística múltiple de los factores con mayor capacidad predictora de placa	118
Tabla 6. Factores de riesgo cardiovascular y placa de ateroma en territorio carotídeo	123
Tabla 7. Análisis de factores de riesgo cardiovascular asociados a ateromatosis subclínica carotídea.....	124
Tabla 8. Factores de riesgo cardiovascular y placa de ateroma en territorio femoral	127
Tabla 9. Análisis de factores de riesgo cardiovascular asociados a ateromatosis subclínica femoral	128

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAD: antivirales de acción directa

ABCA1: transportador A1 dependiente de ATP (*ATP Binding Cassette transporter A1*)

ACV: accidente cerebrovascular

aOR: odds ratio ajustada

ATS: ateromatosis subclínica

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

c-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (*High-density lipoprotein*)

c-LDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (*Low-density lipoprotein*)

CCL2: ligando 2 de quimiocina

CD4: Clúster de diferenciación 4 (*Cluster of differentiation 4*)

CMV: citomegalovirus

CT: colesterol total

CV: cardiovascular

DM: diabetes mellitus

ECV: evento cardiovascular

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GALT: tejido linfoide asociado al intestino (*Gut-associated lymphoid tissue*)

GIM: grosor íntima-media

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HR: hazard ratio

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular (*Intercellular adhesion molecule 1*)

IFN: interferón

IL-6: interleucina-6

IMC: índice de masa corporal

INSTI: inhibidor de transferencia de la cadena de la integrasa

IP: inhibidores de la proteasa

IRR: razón de tasas de incidencia (*incidence rate ratio*)

ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos

ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Ib-LDL: lipoproteínas de muy baja densidad (*Large buoyant LDL*)

LPS: lipopolisacárido

MACS: *Multicenter AIDS Cohort Study*

NNT: número que es necesario tratar

OR: odds ratio

PAS: presión arterial sistólica

PCR: proteína C reactiva

RI: resistencia a la insulina

ROS: radicales libres del oxígeno

RR: riesgo relativo

RVS: respuesta viral sostenida

sCD14: cúmulo de diferenciación soluble 14 (*Soluble cluster of differentiation 14 protein*).

sCD163: cúmulo de diferenciación soluble 163 (*Soluble cluster of differentiation 163 protein*).

Sd- LDL: partículas LDL pequeñas y densas (*small dense low-density lipoprotein*)

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

sTNF- α R1: receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral-alfa (*soluble tumour necrosis factor- α receptor 1*).

sTNF- α R2: receptor soluble 2 del factor de necrosis tumoral-alfa (*soluble tumour necrosis factor- α receptor 2*).

TAR: tratamiento o terapia antirretroviral

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

La implementación del tratamiento antirretroviral en la población infectada por el VIH ha supuesto un aumento de la esperanza de vida de estos pacientes, lo que conlleva un incremento de los factores de riesgo vascular tradicionales relacionados con el estilo de vida y la edad. Además, estos pacientes presentan una carga vascular añadida, que se atribuye específicamente a la propia actividad inmunitaria e inflamatoria del VIH, la dislipemia asociada a la infección viral y las terapias antirretrovirales, concretamente los inhibidores de la proteasa. El virus de la hepatitis C, como infección que suele asociarse al VIH, constituye también un factor de riesgo de desarrollo de aterosclerosis subclínica y eventos cardiovasculares.

Con este estudio se pretende valorar el efecto de la coinfección VIH/VHC en el desarrollo de aterosclerosis subclínica en pacientes sin evento cardiovascular previo y determinar los principales factores clásicos y específicos de la infección por VIH que se relacionan con la placa de ateroma.

Se realizó un estudio transversal y multicéntrico sobre la cohorte de pacientes infectados por VIH y coinfectados VIH/VHC de la provincia de Huelva a través de la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular del Hospital Infanta Elena junto con la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infanta Elena y Juan Ramón Jiménez de Huelva. Se revisaron los historiales clínicos y las determinaciones analíticas de los 1208 pacientes VIH registrados en la base de datos de ACyH® en octubre de 2020. Durante el período entre octubre de 2020 y julio de 2021 se incluyeron 183 pacientes, que aceptaron su inclusión en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

57 (31.14 %) fueron mujeres y la media de edad fue de 51.84 años. 69 pacientes (37.70 %) no presentaron placa de ateroma y 114 (62.29 %) mostraron aterosclerosis subclínica, detectada en el estudio ecográfico. La presencia de placa ateromatosa se distribuyó fundamentalmente en el territorio carotídeo (83.32 %) donde se asoció de forma independiente a mayor edad y cociente CD4/CD8 < 0.7. La prevalencia de aterosclerosis femoral fue del 57.93 % y se relacionó con mayor edad, sexo masculino y tabaquismo. El 41.2 % de los pacientes de la muestra presentó aterosclerosis subclínica en ambos territorios vasculares.

La coinfección por el VHC se asoció de forma significativa a la presencia de aterosclerosis subclínica, presentando placa el 73.8 % de los coinfectados y el 55.9 % de los mono infectados ($p = 0.017$). La utilización de inhibidores de la proteasa fue mayor

en el grupo con placa de ateroma (70.6 % vs 29.4 %; $p = 0.009$). Se observó que los pacientes que tomaron darunavir, atazanavir o lopinavir/ritonavir presentaron de forma no significativa más frecuencia de placa en general que los que no los tomaron.

Se valoró la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en función de la presencia o no de placa de ateroma. La edad resultó estar claramente relacionada con la presencia de ateromatosis subclínica, siendo la media 5.3 años mayor en el grupo con placa que en el que no la presentaba ($p < 0.001$). El tabaquismo mostró relación significativa con la presencia de placa de ateroma, habiéndose detectado placa en el 72.7 % de los fumadores y en el 50 % de los no fumadores ($p = 0.002$). La media del índice paquetes/año fue más del doble en los pacientes con placa en comparación con los que no presentaron placa (11.89 vs 5.88; $p = 0.001$). La dislipemia se mostró como posible predictor de ateromatosis subclínica. El 70.7 % de los pacientes con hipercolesterolemia presentó placa vs el 56.5 % del grupo sin hipercolesterolemia ($p = 0.052$). No obstante, no se observaron diferencias significativas entre las medias de los valores de colesterol total, c-LDL, c-HDL ni de triglicéridos entre los pacientes con y sin placa ateromatosa.

Por otro lado, se evaluó la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular específicos de la infección por VIH según la presencia de ateromatosis subclínica. Los pacientes con placa de ateroma presentaron de media 4.07 años más de exposición al VIH con respecto al grupo sin placa ($p = 0.001$). El grado de actividad inmunitaria y el estado proinflamatorio medido por los niveles de CD4 y CD8 se relacionó con la presencia de placa de ateroma: un cociente CD4/CD8 < 0.7 se asoció a ateromatosis subclínica ($p = 0.003$). La media del nadir CD4 fue significativamente más baja en los pacientes con placa de ateroma que en los que no la presentaban ($p = 0.010$) y el grupo con placa mostró un peor perfil inmunitario, con un CD4 más bajo al diagnóstico de infección VIH en comparación con el grupo sin placa ($p = 0.049$). El 100 % de los pacientes con cociente < 0.3 presentaron ateromatosis subclínica ($p = 0.001$) y de los pacientes con CD4/CD8 > 1.7 , ninguno mostró placa ateromatosa.

Teniendo en cuenta la influencia conjunta y simultánea de los factores de riesgo clásicos y específicos relacionados con la presencia de placa, se confirmó, como respuesta a la hipótesis principal del estudio, que el VHC se asoció de forma significativa a una mayor prevalencia de ateromatosis subclínica (OR: 2.302; IC 95 %: 1.12-4.73; $p = 0.023$).

Además, con el ajuste por todas las variables presentes en el modelo, se seleccionaron aquellas que aportaron mayor información predictiva de presencia de ateromatosis

subclínica: edad, tabaquismo y $CD4/CD8 < 0.7$. Se analizó la capacidad de predicción de estas tres variables mediante un análisis de regresión logística múltiple obteniéndose un rendimiento diagnóstico de placa medido mediante el área bajo la curva del 75.3 % (IC 95%: 64-80 %).

Pudimos concluir que en nuestro estudio los pacientes coinfectados por VIH/VHC y sin evento cardiovascular previo mostraron de forma significativa mayor prevalencia de ateromatosis subclínica en comparación con los mono infectados VIH (73.8 % vs 55.9 %).

El cociente $CD4/CD8$ podría utilizarse como marcador de desregulación inmunitaria y como predictor independiente de riesgo de ateromatosis subclínica, eventos y mortalidad cardiovasculares.

Palabras clave: VIH; Virus de la Hepatitis C; Ateromatosis; Enfermedad cardiovascular; Placa aterosclerótica.

SUMMARY

The implementation of antiretroviral therapy in the HIV-infected population has increased the life expectancy of these patients, leading to an increase in traditional lifestyle and age-related vascular risk factors. These patients have an added vascular burden, attributed to HIV's own immune and inflammatory activity, dyslipidemia associated with viral infection and antiretroviral therapies, specifically protease inhibitors. Hepatitis C virus infection is often associated with HIV, and is also a risk factor for the development of subclinical atheromatosis and cardiovascular events.

This study aims to assess the effect of HIV/HCV coinfection on the development of subclinical atheromatosis in patients without a previous cardiovascular event and determine the main factors associated with atherosclerotic plaque, both classical and HIV-specific.

A cross-sectional, multicentre study was conducted on the cohort of HIV-infected and HIV/HCV-coinfected patients in the province of Huelva. The study was undertaken by the Lipid and Vascular Risk Unit of the Infanta Elena Hospital together with the Infectious Diseases Unit of the Infanta Elena and Juan Ramón Jiménez Hospital in Huelva. The clinical histories and analytical determinations of the 1208 HIV patients registered in the ACyH® database in October 2020 were reviewed. During the period between October 2020 and July 2021, 183 patients were included, who accepted their inclusion in the study and signed the informed consent.

57 (31.14 %) were women and the mean age was 51.84 years. 69 patients (37.70 %) had no atheromatous plaque and 114 (62.29 %) showed subclinical atheromatosis detected on ultrasound study. Subclinical atheromatosis was present in 62.29 % of HIV-infected patients in our cohort. Atherosclerotic plaque was mainly distributed in the carotid territory (83.32 %) where it was independently associated with older age and CD4/CD8 ratio < 0.7. The prevalence of femoral atheromatosis was 57.93 % and was related to older age, male sex and smoking. 41.2 % of patients had plaque in both vascular territories.

HCV coinfection was significantly associated with the presence of subclinical atheromatosis, with plaque present in 73.8 % of coinfecting and 55.9 % of mono-infected patients ($p = 0.017$). Protease inhibitor use was higher in the group with atherosclerotic plaque (70.6 % vs. 29.4 %; $p = 0.009$). Patients taking darunavir, atazanavir or

lopinavir/ritonavir were found to have a non-significantly higher overall plaque frequency than those not taking them.

The presence of classical cardiovascular risk factors was assessed according to the presence or absence of atheromatous plaque. Age was clearly related to the presence of subclinical atheromatosis. The mean age was 5.3 years older in the group with plaque than in the group without plaque ($p < 0.001$). Smoking was significantly related to the presence of subclinical atheromatosis, with plaque detected in 72.7 % of smokers and 50 % of non-smokers ($p = 0.002$). The mean packs smoked per year was more than double in patients with subclinical atheromatosis compared to those without plaque (11.89 vs. 5.88; $p = 0.001$). Dyslipidemia was shown to be a possible predictor of subclinical atheromatosis. Plaque was found in 70.7 % of patients with hypercholesterolemia vs. 56.5 % of the group without hypercholesterolemia ($p = 0.052$). However, no significant differences were observed between the means of total cholesterol, LDL-c, HDL-c and triglyceride values between patients with and without subclinical atheromatosis.

The prevalence of cardiovascular risk factors specific to HIV infection was assessed according to the presence of subclinical atheromatosis. Patients with atheromatous plaque had on average 4.07 more years of exposure to HIV compared to the group without plaque ($p = 0.001$). The degree of immune activity and pro-inflammatory status as measured by CD4 and CD8 levels was related to the presence of atheroma plaque: a CD4/CD8 ratio < 0.7 was associated with subclinical atheromatosis ($p = 0.003$). The mean CD4 nadir was significantly lower in patients with atheroma plaque than in those without ($p = 0.010$) and the group with subclinical atheromatosis showed a worse immune profile, with a lower CD4 at diagnosis of HIV infection compared to the group without atherosclerotic plaque ($p = 0.049$). 100 % of patients with a CD4/CD8 ratio < 0.3 had subclinical atheromatosis ($p = 0.001$) and of the patients with CD4/CD8 > 1.7 , none showed atheromatous plaque.

Taking into account the joint and simultaneous influence of classical and specific plaque-related risk factors, in response to the main study hypothesis, it was confirmed that HCV was significantly associated with the presence of subclinical atheromatosis (OR: 2.302; 95 % CI: 1.12-4.73; $p = 0.023$).

After adjustment for all model variables, those that provided the most predictive information for the presence of subclinical atheromatosis were selected: age, smoking and CD4/CD8 < 0.7 . The predictive ability of these three variables was analysed by

multiple logistic regression analysis and led to a diagnostic yield of 75.3 % measured by the area under the ROC curve (95 % CI: 64- 80 %).

In conclusion, the study demonstrates that HIV/HCV-coinfected patients without a previous cardiovascular event had significantly more subclinical atheromatosis compared to HIV-monoinfected patients (73.8 % vs. 55.9 %).

CD4/CD8 ratio could be used as a marker of immune dysregulation and as an independent predictor of risk for subclinical atheromatosis, cardiovascular events and mortality.

Keywords: HIV; Hepatitis C virus; Atheromatosis; Cardiovascular disease; Atherosclerotic plaque.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La enfermedad cardiovascular como una de las principales causas de morbilidad en los pacientes infectados por el VIH

El mayor acceso y los avances en la terapia antirretroviral (TAR), son en gran parte responsables de un descenso de las muertes relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Según las últimas estadísticas mundiales de 2021 sobre el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) emitidas por ONUSIDA dentro de la Asamblea General de Naciones Unidas, en 2020 alrededor de 680 000 personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA en todo el mundo, frente a los 1.9 millones (1.3 millones – 2.7 millones) de 2004, los 1.3 millones (910 000 – 1.9 millones) de 2010 y 1.1 millones (940 000 -1.3 millones) en 2015. En la Figura 1 se muestra el porcentaje de población global cubierta con la TAR y número de muertes relacionadas con SIDA, entre los años 2000 y 2015 (1).

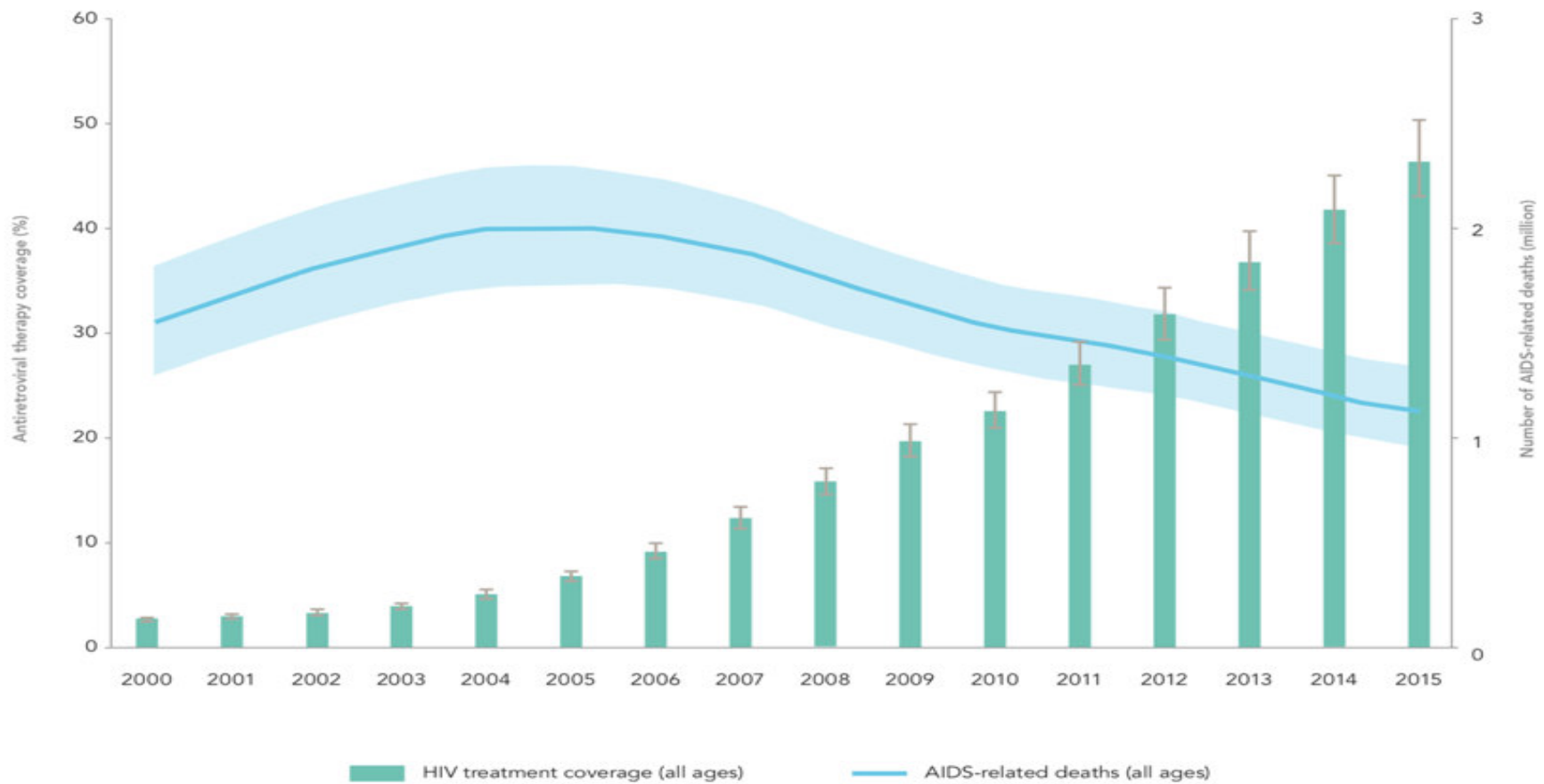


Figura 1. TAR y número de muertes relacionadas con SIDA

Fuente: Pustil *et al.* (1).

Por tanto, en las últimas dos décadas, el TAR ha aumentado la esperanza de vida de la población infectada por el VIH, lo que ha dado lugar a un incremento de la prevalencia de pacientes VIH con riesgo de padecer enfermedades crónicas no relacionadas con el SIDA (2) y sí con el estilo de vida y el envejecimiento, entre las que se encuentran las cardiovasculares.

Parece que, como se ilustra en el modelo, en este caso específico para infarto de miocardio y fallo cardíaco (Figura 2) a través de las diferentes etapas de desarrollo del TAR, estemos atendiendo a un cambio en el perfil epidemiológico. En este modelo, aunque el riesgo relativo (RR) de evento cardiovascular (ECV) en la población VIH está disminuyendo con respecto a la población general, existe un claro incremento de riesgo vascular absoluto relacionado con el VIH entre la población infectada (3).

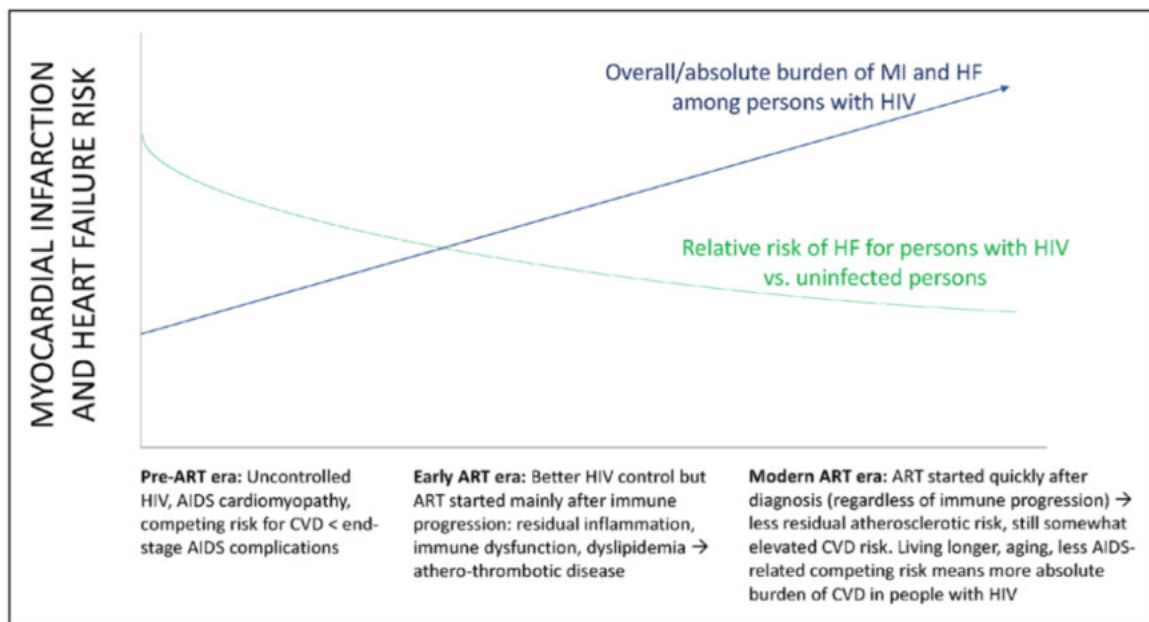


Figura 2. Epidemiología cambiante del riesgo de infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca en la infección por VIH

Modelo de la epidemiología cambiante del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) e insuficiencia cardiaca en la infección por VIH.

Era Pre- TAR: infección por VIH no controlada, cardiomiopatía relacionada con el SIDA. El riesgo de ECV es menor que las complicaciones derivadas de SIDA en estadio avanzado.

Era TAR temprana: mejoría del control de la infección con el TAR, aunque el inicio del TAR sigue llegando tarde, permitiendo disfunción inmunitaria por parte del VIH, inflamación residual y dislipemia: todo ello facilita el proceso aterotrombótico.

Era TAR moderna: inicio precoz del TAR: menor riesgo de ateromatosis residual, aunque persistiendo riesgo cardiovascular elevado. La mayor esperanza de vida, el envejecimiento y el menor riesgo relacionado con SIDA conllevan mayor carga absoluta de ECV.

MI: myocardial infarction; HF: heart failure; ART: antiretroviral therapy; CVD: cardiovascular disease; HIV: human immunodeficiency virus; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome.

Fuente: Feinstein *et al.* (5).

Esta hipótesis se ha comprobado con el metaanálisis de Shah *et al.* (3). Se trata del primer estudio y más reciente hasta la fecha, que revisa la asociación entre la infección

por el VIH y las enfermedades cardiovasculares y estima la carga de ECV atribuible al VIH a nivel global.

Se incluyeron 793 635 pacientes con VIH, con un seguimiento total de 3.5 millones de personas-año. La tasa bruta de enfermedad cardiovascular fue de 61.8 [intervalo de confianza (IC) 95 %: 45.8-83.4] por 10 000 personas-año.

En comparación con las personas no infectadas, el cociente de riesgo de ECV fue de 2.16 (IC 95 %: 1.68-2.77). En los últimos 26 años, la fracción atribuible de ECV asociada al VIH en la población mundial se triplicó, pasando del 0.36 % en 1990 (IC 95 %: 0.21-0.56 %) al 0.92 % en 2015 (IC 95 %: 0.55-1.41 %).

Por otro lado, esto representó 2.6 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) al año debidos a ECV asociada al VIH. Estos AVAD aumentaron de 0.74 millones en 1990 (IC 95 %: 0.44-1.16) a 2.57 millones en 2015 (IC 95 %: 1.53-3.92), con una marcada variación regional. África subsahariana presentó el mayor impacto (0.87 millones; IC 95 %: 0.43-1.70) y las regiones de Asia-Pacífico 0.39 millones (IC 95 %: 0.23-0.62).

La fracción atribuible a la población y la carga más altas se observaron en Suazilandia, Botsuana y Lesoto. En la Figura 3 se muestran los cartogramas con el riesgo atribuible a la población (Figura 3A) y los AVAD atribuibles al VIH por cada 100 000 personas (Figura 3B) según el país para la enfermedad cardiovascular asociada al VIH. Cada categoría de color representa un septil.

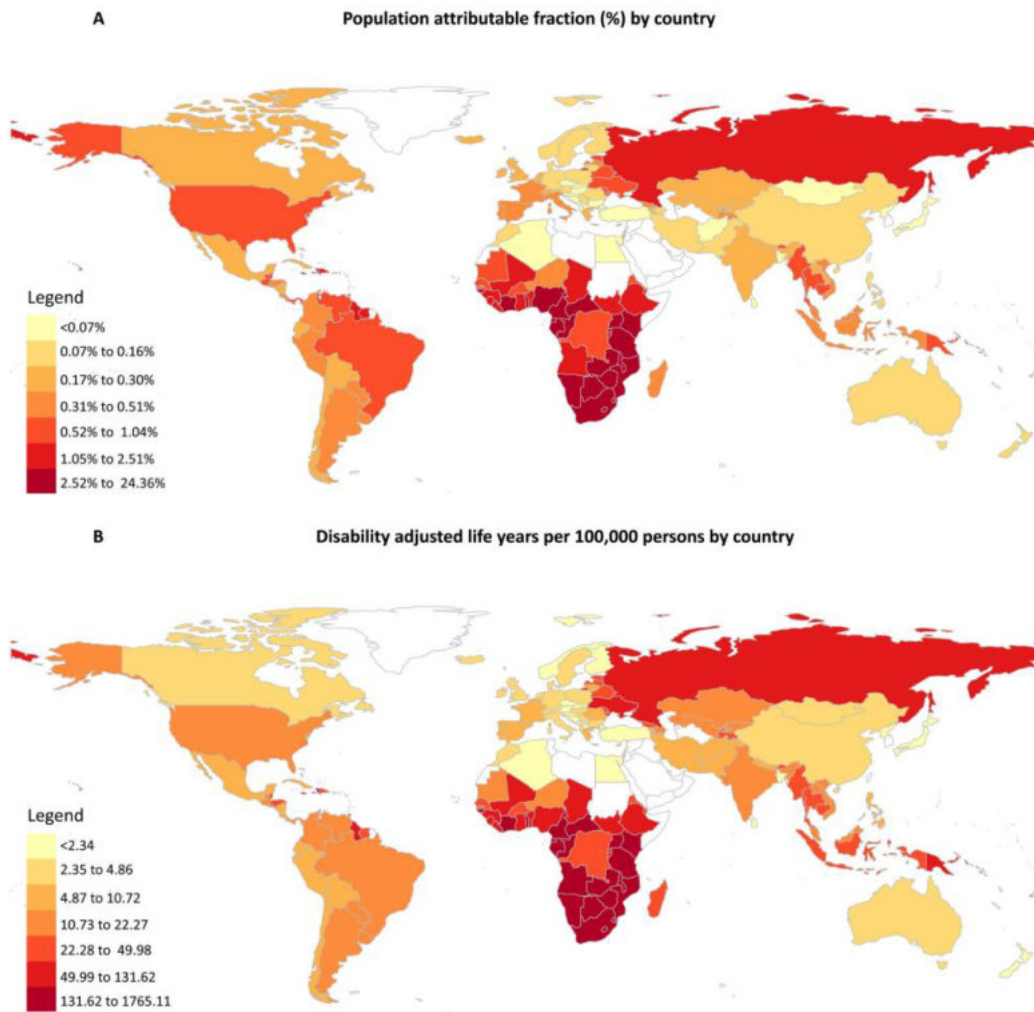


Figura 3. Carga global de enfermedad cardiovascular aterosclerótica atribuible al VIH
Fuente: Shah *et al.* (3).

Los RR de las diversas manifestaciones de enfermedad cardiovascular según este metaanálisis (3) son generalmente de 1.5 a 2 veces mayores para los pacientes infectados por el VIH en comparación con la población no infectada, incluso cuando la infección está bien controlada con el TAR. La Figura 4 muestra el RR agrupado para el evento cardiovascular en la población infectada por VIH en comparación con la población general no infectada, estratificado por el tipo de evento.

El RR agrupado fue de 2.16 (IC 95 %: 1.68-2.77). El RR estratificado por tipo de evento fue de 2.36 (IC 95 %: 1.50-3.70) para cualquier ECV, incluyendo IAM y accidente cerebrovascular (ACV), fue de 1.79 (IC 95 %: 1.54-2.08) para el IAM y 2.56 (IC 95 %: 1.43-4.61) para el ACV.

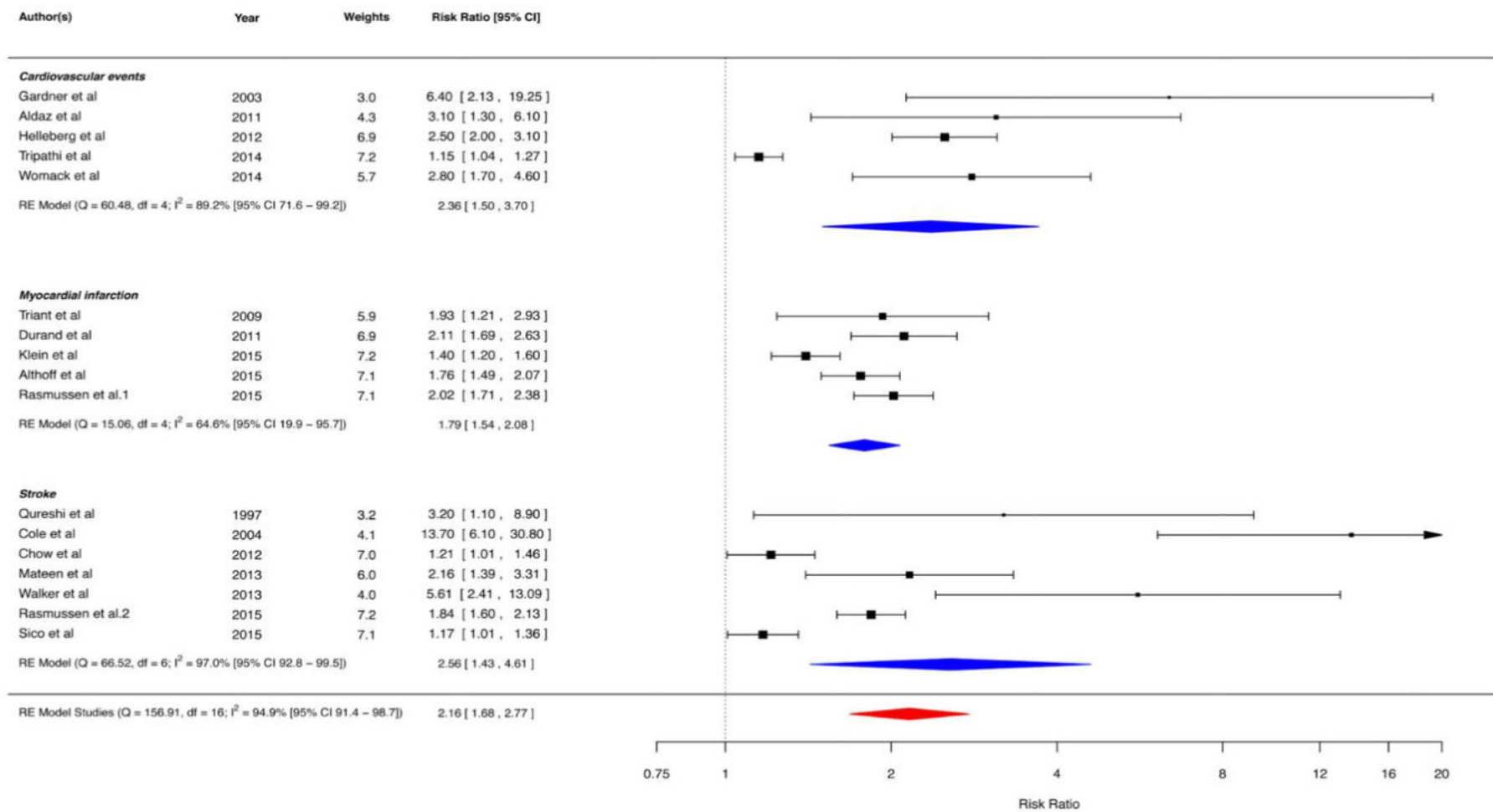


Figura 4. *Forest plot*: riesgo relativo global de ECV asociado a VIH y estratificado por tipo de evento
Fuente: Shah *et al.* (3).

Además de la carga vascular atribuible al VIH, a medida que aumenta la esperanza de vida de los pacientes VIH también lo hacen las comorbilidades relacionadas con el estilo de vida y la edad, como son los factores de riesgo metabólico tradicionales para las enfermedades cardiovasculares, como la dislipemia, la resistencia a la insulina y la homeostasis anormal de la glucosa, y las anomalías en la composición de la grasa corporal (3).

En este sentido, Smit *et al.* (4) desarrollaron un modelo predictivo utilizando los datos de 10 278 pacientes entre los años 1996 y 2010, de la cohorte nacional holandesa Evaluación de la Terapia contra el Sida en los Países Bajos [*AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA)*].

Este modelo, extrapolable al resto de Europa y Norteamérica, estima que la edad media de las personas con VIH en TAR aumentará de 43.9 años en 2010 a 56.5 años en 2030. Prevé que la proporción de estos pacientes mayores de 50 años aumente del 28 % en 2010 al 73 % en 2030. Además, espera que el porcentaje de pacientes de 60 o más años se incremente del 8 % al 39 % y la proporción de aquellos con 70 años o más suba del 8 % al 12 %. En la Figura 5 se ilustra la distribución de la edad prevista según la simulación del modelo de los pacientes infectados por el VIH de esta cohorte holandesa.

El recuadro rojo muestra la distribución de la edad de los pacientes en TAR en 2010 y el recuadro azul muestra el resultado del modelo de 2011 a 2030.

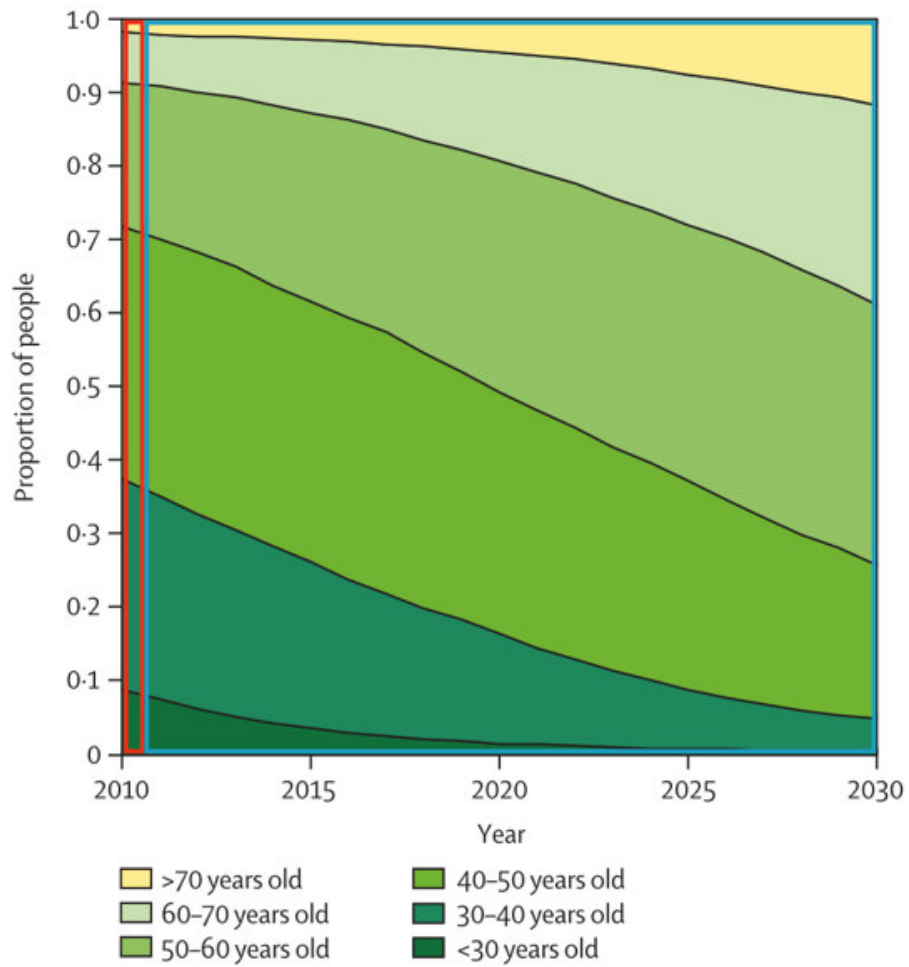


Figura 5. Predicción de la distribución de la edad en los pacientes infectados por VIH de la cohorte ATHENA entre 2010 y 2030

Fuente: Smit *et al.* (4).

Como resultado del envejecimiento de la población infectada por el VIH, este modelo prevé, además, que el número de pacientes infectados por el VIH con al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes o enfermedad renal crónica) o un evento vascular (IAM o ACV), aumente del 29 % en 2010 al 84 % en 2030 (Figura 6). Estima, además, que el porcentaje de pacientes con tres o más FRCV o eventos cardiovasculares, aumente del 0.3 % en 2010, al 28 % de los pacientes en 2030.

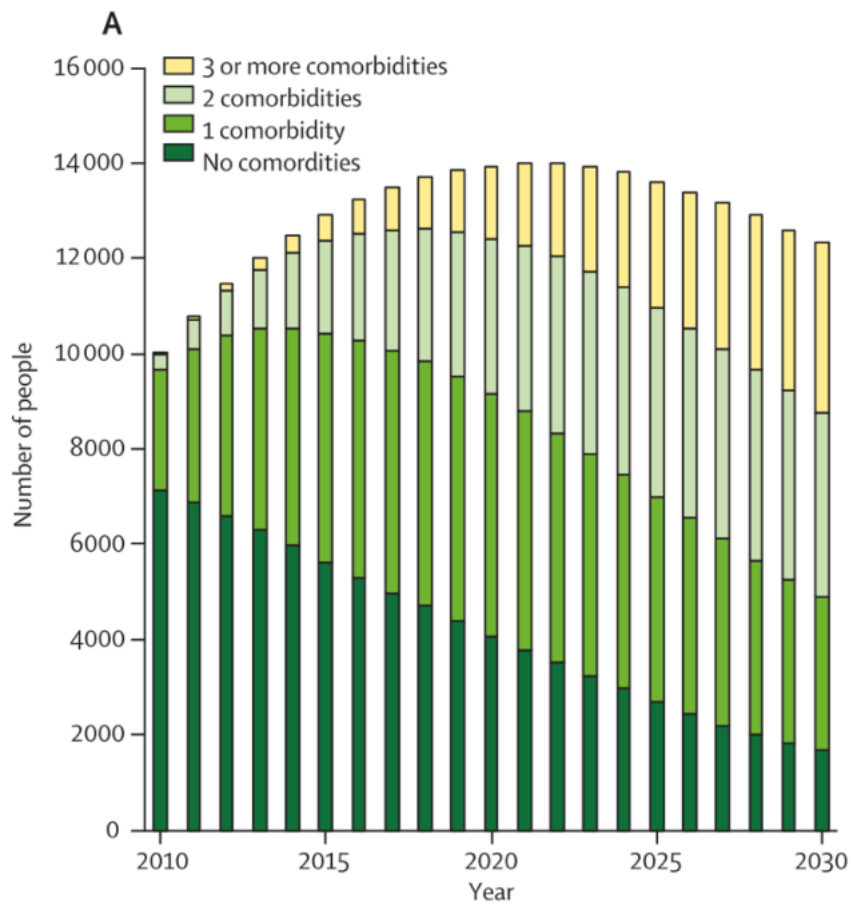


Figura 6. Predicción del número de comorbilidades (FRCV o ECV) en pacientes infectados por VIH de la cohorte ATHENA entre 2010 y 2030

Fuente: Smit *et al.* (4).

1.2 Fisiopatología de la ateromatosis y de la enfermedad cardiovascular en la infección por el VIH

El proceso de desarrollo de la ateromatosis y los eventos vasculares en los pacientes infectados por el VIH es complejo, sin quedar del todo claros los mecanismos subyacentes y la biología del proceso.

La fisiopatología de la enfermedad cardiovascular asociada al VIH es multifactorial (Figura 7). Incluye la interacción entre los factores de riesgo tradicionales (diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y sexo biológico), conductuales (tabaquismo y uso de otras sustancias), sociales (disparidad en el acceso a la atención médica) y aquellos factores propiamente relacionados con la infección, como son la exposición al tratamiento antirretroviral (dislipemia asociada al TAR), los grados de viremia residual y la actividad inmunitaria mantenida con inflamación crónica, que persisten en el contexto de la infección por VIH tratada. Y todo ello en una población que goza cada vez de mayor supervivencia y que, por tanto, se muestra progresivamente más envejecida.

Todos estos factores están interrelacionados, lo que hace difícil delimitar el riesgo vascular atribuible a los factores de riesgo tradicionales, a la propia infección por el VIH y a la TAR(5).

De forma global, todos estos mecanismos contribuyen a la aterogénesis, que conduce a la enfermedad cardiovascular.

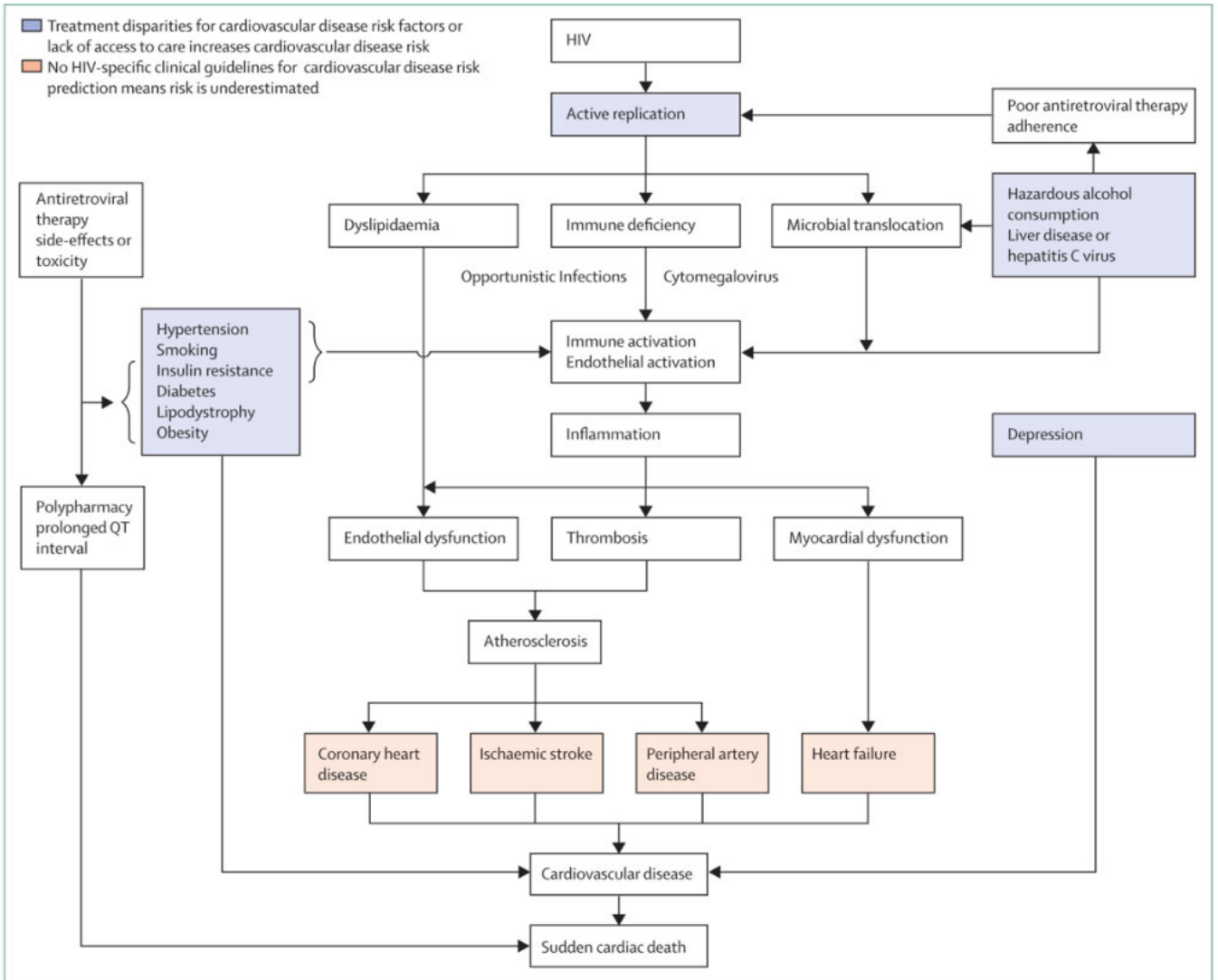


Figura 7. Mecanismos relacionados con la aterogénesis en la infección por VIH
 Fuente: So-Armah *et al.* (138).

1.3 Algunos factores de riesgo cardiovascular clásicos y ateromatosis subclínica en el VIH

1.3.1 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) constituye un problema cada vez más frecuente entre los adultos infectados por el VIH y parece ser incluso más prevalente entre aquellos que reciben tratamiento antirretroviral (6).

El metaanálisis de datos de lo publicado a nivel mundial llevado a cabo por Xu Y *et al.* (7) demostró que el 35 % de todos los adultos con VIH que recibían TAR tenían hipertensión, en comparación con el 30 % estimado de los adultos no infectados. Además, entre los individuos mayores de 50 años que recibían TAR, más del 50 % eran hipertensos.

Los pacientes VIH con HTA tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y presentan un incremento de mortalidad por cualquier causa en comparación con los adultos hipertensos no infectados o los adultos VIH con presión arterial normal (8,9).

Un estudio de cohorte prospectivo de más de 80 000 veteranos estadounidenses infectados y no infectados por el VIH a los que se hizo un seguimiento durante un período medio de seis años, el *Veterans Aging Cohort Study (VACS)*, descubrió que los adultos infectados por el VIH e hipertensos tenían un riesgo dos veces mayor de sufrir un infarto agudo de miocardio en comparación con los adultos no infectados con hipertensión (10).

Los mecanismos fisiopatológicos más importantes que conducen a la HTA en el VIH incluyen los FRCV tradicionales (11) y los factores propiamente virológicos y relacionados con el tratamiento, entre ellos la inflamación crónica, la desregulación inmunitaria y la lipodistrofia, los cuales convergen en vías descendentes comunes, como los sistemas simpático y de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Figura 8) (6,12,13).

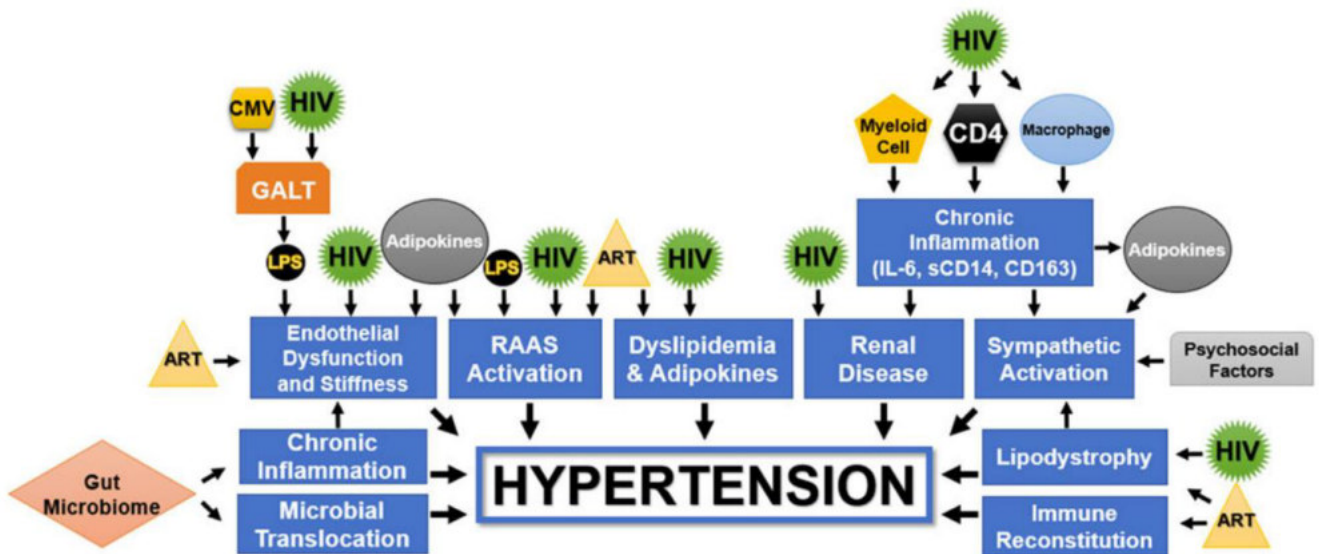


Figura 8. Mecanismos de hipertensión arterial relacionados con el VIH

ART: Antiretroviral Therapy; CD163: Cluster of Differentiation 163 Protein; CD4: Cluster of differentiation 4 Helper T-Cell; CMV: Cytomegalovirus; GALT: Gut- Associated Lymphoid Tissue; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IL-6: Interleukin-6; LPS: Lipopolysaccharide; RAAS: Renin Angiotensin Aldosterone System; sCD14: Soluble cluster of differentiation 14 protein.

Fuente: Fahme *et al.* (6).

- La translocación bacteriana a nivel intestinal se ha implicado en la fisiopatología de la hipertensión en los pacientes infectados por el VIH (14). El VIH infecta preferentemente a las células T CD4 del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), lo que altera la barrera de defensa natural de la mucosa del organismo y produce el paso de microorganismos a la circulación sistémica (15,16).

Se ha demostrado que el lipopolisacárido (LPS) y el CD14 soluble (sCD14), ambos marcadores de translocación microbiana intestinal, están asociados a la hipertensión en el contexto de la infección por VIH (14).

La elevación del LPS puede causar hipertensión en los adultos infectados por el VIH por vías similares a las de la población general, como son la rigidez arterial, la apoptosis de las células endoteliales (17,18) y con la activación de la cascada inflamatoria con la producción de prostaglandina E2, del SRAA y del sistema nervioso simpático.

Un estudio de casos y controles anidado de adultos infectados por el VIH, asoció la HTA de nueva aparición con niveles basales más altos de LPS ($p < 0.001$) y sCD14 ($p = 0.024$) (23). Las concentraciones plasmáticas de LPS y sCD14 mostraron una fuerte correlación (ρ de Spearman = 0.62; $p=0.01$) entre los hipertensos infectados por el VIH, pero no entre los controles VIH normotensos o los no infectados, lo que implica que un proceso común como la translocación microbiana se asocia de forma exclusiva con estos biomarcadores en el contexto de la HTA en la infección por VIH (14). Del mismo modo, un estudio de casos y controles de 458 adultos infectados por el VIH con supresión virológica descubrió que las elevaciones de sCD14 precedían a la hipertensión incidente (OR: 1.9; IC 95 %: 1.3-2.6; $p < 0.001$) (19).

El LPS aumenta en el plasma de los participantes infectados por el VIH tanto antes como después del inicio de la terapia antirretroviral (14,15).

- *Estado proinflamatorio crónico*: varios estudios han demostrado que los marcadores inflamatorios generados de la activación inmunitaria persistente del VIH están asociados a la hipertensión arterial. Entre estos marcadores cabe destacar la interleucina-6 (IL-6), cuyos niveles elevados preceden y predicen la HTA en adultos infectados por el VIH (OR = 1.8; IC 95 %: 1.4-2.5; $p < 0.001$) (19).

Se ha demostrado que los antirretrovirales inhibidores de la proteasa (IP) están relacionados con la activación de cascadas inflamatorias, en especial con la producción de radicales libres del oxígeno (ROS), asociados, en modelos animales, al depósito de colágeno en la pared vascular, la rigidez arterial y la lesión renal entre otros (20).

- *Reconstitución inmune*: varios estudios sugieren que la HTA en los adultos VIH que reciben TAR podría basarse en un fenómeno de supresión y reconstitución inmunitaria. Recuentos más bajos del nadir de las células T CD4 tras el inicio de la TAR se han asociado a una mayor incidencia de HTA en varios estudios, como el de Manner *et al.* que concluye esta relación con un recuento de CD4 nadir < 50 células/ μ L (OR 2.48; IC 95 % 1.27-4.83) (13,21).

Además, un nadir T CD4 bajo se ha asociado con un fenómeno de envejecimiento temprano o inmunosenescencia. Los adultos jóvenes con VIH muestran perfiles inmunitarios similares a los de los adultos mayores no infectados por el VIH. Este rasgo inmunitario "senescente", que persiste en los individuos infectados por el VIH incluso después de iniciar la TAR y conseguir supresión viral, favorece la aparición de la HTA (22).

- *Lipodistrofia (lipoatrofia y lipohipertrofia)*: provocada tanto por el propio VIH como por el TAR, se ha observado que predice de forma independiente la HTA (12) por la acumulación simultánea de grasa central y disminución de la grasa periférica (23).

Entre las adipocitocinas estudiadas cabe destacar la adiponectina, cuya deficiencia se ha demostrado fundamental en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad en la población general (24). En el contexto de la infección por el VIH, la disminución de los niveles plasmáticos de adiponectina se ha asociado igualmente con el síndrome metabólico (25). Sin embargo, no existen estudios que hayan analizado directamente la relación entre la adiponectina y la HTA en los pacientes infectados por el VIH.

La leptina es otra de las adipocitocinas que se ha detectado en concentraciones elevadas en la infección por VIH en TAR, independientemente del índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Modelos murinos de hipertensión han demostrado que la leptina activa tanto el sistema SRAA como el sistema nervioso simpático (24,26), lo que facilitaría la generación de la HTA.

- *Microalbuminuria*: se trata de un marcador de lesión renal que ha demostrado en múltiples estudios de pacientes VIH estar relacionada de forma independiente con la HTA, presentando una prevalencia hasta cuatro veces mayor que la de la población general (27,28). Este incremento de la albuminuria en la infección VIH es en parte atribuible al efecto directo del propio virus y también a la inflamación crónica (29) que este trae asociada. Un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico de 823 mujeres VIH y 267 mujeres no infectadas a las que se les hizo un seguimiento durante una media de 10 años demostró que la microalbuminuria era un factor predictor independiente de HTA incidente por duplicación de la relación albúmina/creatinina en orina (RR 1.13; IC 95 %: 1.07-1.29) (29).

- *La activación persistente del SRAA* desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HTA en el seno de la infección por el VIH. Se ha demostrado que el virus promueve la producción de renina por parte de las células T CD4, que son una fuente de activación endógena del SRAA. De forma recíproca, la renina interactúa directamente con el virus del VIH para promover la replicación viral (30,31).

El uso de inhibidores de la proteasa está asociado a la activación del SRAA (24). Un estudio demostró que las combinaciones de los IP lopinavir/ ritonavir y

ritonavir/atazanavir activan las vías inflamatorias mediadas por las adipocinas que conducen a la activación del SRAA (32).

- *Rigidez arterial*: Se ha demostrado que la rigidez arterial constituye un factor de riesgo independiente establecido para la HTA. Induce la activación simpática y la hipertrofia ventricular izquierda (24).

Los inhibidores de la proteasa pueden causar rigidez arterial. Un gran estudio de cohorte prospectivo de pacientes infectados por el VIH en TAR, sin hipertensión, descubrió ya en 2006 que aquellos que tomaban los IP lopinavir/ritonavir tenían el doble de probabilidades de desarrollar HTA que los que tomaban otros antirretrovirales (21). Schillaci *et al.* demostraron que, en comparación con los controles no infectados, los pacientes VIH que tomaban IP tenían un mayor grado de rigidez aórtica, medida por una mayor velocidad de la onda de pulso aórtica (7.6 ± 1.1 vs 6.8 ± 1.2 m×s⁻¹; p = 0.015) (33).

1.3.2 Tabaquismo

El tabaquismo constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades no SIDA, como las cardiovasculares (34) y que han cobrado protagonismo como unas de las principales causas de morbimortalidad tras la generalización del TAR en la población VIH.

Estudios como el de Deeks *et al.* (35) estiman que los pacientes VIH que reciben un tratamiento antirretroviral óptimo y otras intervenciones sanitarias parecen perder más años de vida debido al tabaquismo que a la infección por el VIH.

La prevalencia de fumadores entre las personas infectadas por el VIH es de dos a tres veces mayor que la de las poblaciones de referencia (36).

El estudio de cohortes prospectivo italiano de De Socio *et al.* (37), comparó un grupo de 1087 pacientes VIH con otro grupo control constituido por 2218 pacientes no VIH, emparejados por sexo, edad y zona de residencia. Encontraron una prevalencia de tabaquismo del 51.6 % (IC 95 %: 48.6-54.6; $p < 0.001$) para los pacientes VIH y del 25.9 % (IC 95 %: 24-27.7; $p < 0.001$) para la población general (aOR: 3.11; IC del 95 % = 2.62-3.71; $p < 0.001$). Y un tabaquismo más severo (entendido como fumar más de 20 cigarrillos al día) (aOR: 4.84; IC 95 % = 3.74-6.27; $p < 0.001$) y menos probabilidades de dejar de fumar (aOR: 0.36; IC 95 % = 0.29- 0.46; $p < 0.001$) en el grupo VIH en comparación con el grupo control.

Además, la prevalencia de tabaquismo y tabaquismo severo entre los pacientes VIH siguió siendo significativamente más elevada ($p < 0.001$) incluso en los subgrupos de mayor riesgo vascular como son los diabéticos, hipertensos y pacientes con obesidad (Figura 9). Estos datos son consistentes con los resultados publicados en el metaanálisis de Weinberger *et al.* (38).

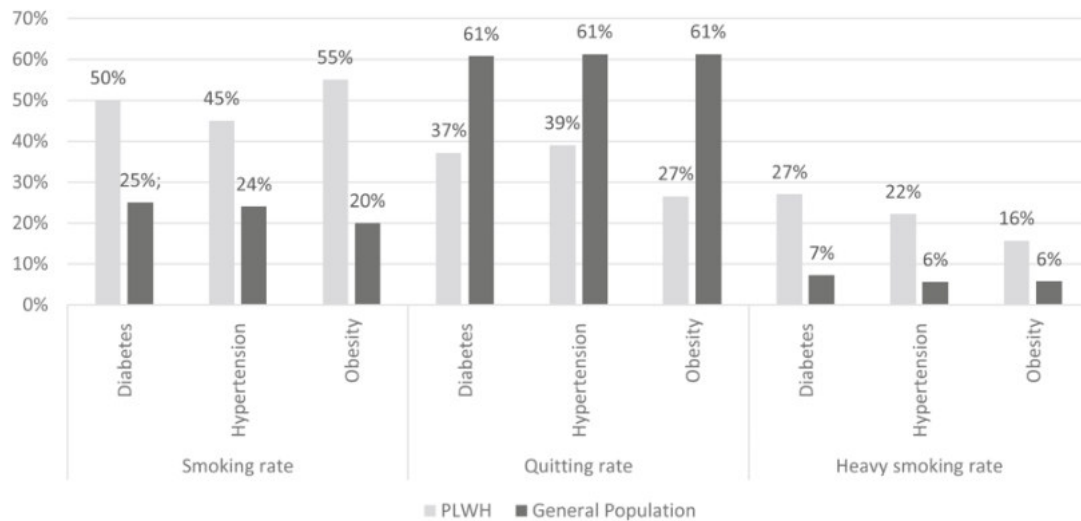


Figura 9. Comparación de prevalencia de tabaquismo en población VIH y general según los subgrupos de alto riesgo vascular

Fuente: de Socio *et al.*

La identificación y el tratamiento adecuado de los fumadores con infección por el VIH constituye una cuestión clínica importante. Las guías médicas actuales exigen intervenciones preventivas para la modificación del estilo de vida con el fin de mejorar el pronóstico de estos pacientes (39).

1.3.3 Diabetes mellitus

En el año 2017 se estimaba que el 8.8 % de los adultos a nivel mundial tenían diabetes mellitus (DM) y se prevé que esa cifra aumente al 10.4 % en 2040 (40).

Se espera que en los países en vías de desarrollo se experimente un aumento de la prevalencia de DM de hasta el 20 % en los próximos 10 años (41).

Este incremento de incidencia de DM a nivel mundial hace pronosticar que su presencia se incrementará también en la población VIH (42).

Diferentes estudios han concluido que la población infectada por el VIH tiene un mayor riesgo de desarrollar DM que la población general; sin embargo, la relación entre la infección por el VIH y el desarrollo de la DM no está aclarada del todo. Se han sugerido, como posibles mecanismos: un aumento de la supervivencia tras la introducción del tratamiento antirretroviral, lo que conlleva una mayor posibilidad de desarrollar DM relacionada con la edad y un estilo de vida no saludable, la acción proinflamatoria directa del VIH que facilita el desarrollo de alteraciones metabólicas que se asocian al desarrollo de la DM y los efectos secundarios o adversos del TAR (43–46).

En su estudio, da Cunha *et al.* (47) describieron como factores de riesgo modificables asociados a la DM en una muestra de 168 pacientes VIH, el sedentarismo, el aumento del perímetro abdominal, el sobrepeso, la dieta inadecuada, el tabaquismo y el consumo de bebidas alcohólicas. Los factores de riesgo no modificables fueron la edad igual o mayor de 45 años, los antecedentes familiares de DM y los antecedentes personales de HTA. Ninguno de estos factores demostró una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de la DM, justificado probablemente y según sus autores por el escaso número de diabéticos (12 pacientes) de la muestra estudiada.

En otro estudio con población VIH, la edad avanzada, el sexo masculino, el aumento de la circunferencia abdominal, el sobrepeso, la dislipemia y la HTA se asociaron con el desarrollo de DM (44).

Por otro lado, los fármacos antirretrovirales provocan estrés oxidativo y daño mitocondrial, lo que lleva al desarrollo de resistencia insulínica e intolerancia a la glucosa, con un mayor riesgo de desarrollo de DM a los 5 años tras el inicio de la terapia antirretroviral (48).

Resulta importante intervenir sobre los factores de riesgo de la DM y determinar su prevalencia actual en la población infectada por el VIH para implementar medidas sanitarias y un tratamiento precoz (48).

1.4 Factores específicos del VIH y ateromatosis subclínica

En comparación con las personas no infectadas, los pacientes VIH tienen un mayor riesgo de presentar ateromatosis subclínica y de sufrir eventos cardiovasculares, incluso entre aquellos con niveles suprimidos de ARN del VIH.

Los mecanismos que subyacen a este incremento de riesgo asociado al VIH pueden incluir la replicación viral residual persistente, la activación inmunitaria, los efectos metabólicos secundarios al tratamiento antirretroviral y una mayor prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales que habitualmente se da entre las personas infectadas por el VIH. La desregulación del sistema inmunitario, la inflamación persistente y la disfunción endotelial pueden desempeñar un papel fundamental en el exceso de riesgo de presentar ECV entre las personas infectadas por el VIH (49).

1.4.1 Activación inmunitaria persistente

La infección por el VIH se asocia a una desregulación tanto del sistema inmune innato como del adaptativo. A pesar de la supresión viral conseguida por las TAR, quedan grados de viremia residual y una activación inmunitaria persistente que provocan un efecto proinflamatorio crónico a nivel sistémico y también directo sobre la pared del vaso sanguíneo, lo que conlleva una ateromatosis acelerada, precursora de la enfermedad cardiovascular (50).

1.4.2 Respuesta inmunitaria innata o inespecífica

La inmunidad innata o inespecífica juega un papel central en la patogénesis de la aterosclerosis. Implica la activación de las vías de los monocitos/macrófagos, que se muestran característicamente amplificadas en el contexto de la infección por el VIH, lo que perpetúa la lesión tisular (51) (Figura 10).

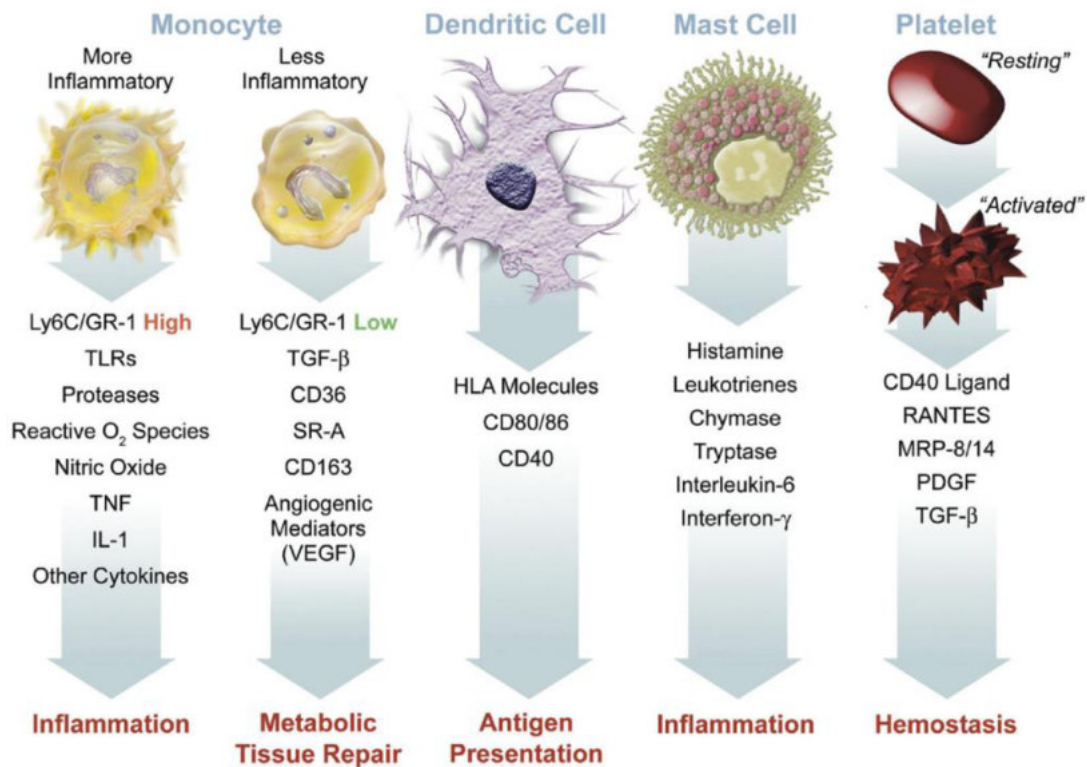


Figura 10. Inmunidad innata en la aterosclerosis

Fuente: Libby *et al.* (140).

La activación del sistema innato en el proceso de la aterogénesis provoca la adhesión de los monocitos circulantes a las paredes de los vasos, con infiltración de las placas incipientes, donde, ya como macrófagos tisulares, provocan la liberación de citoquinas proinflamatorias (52) (Figura 11).

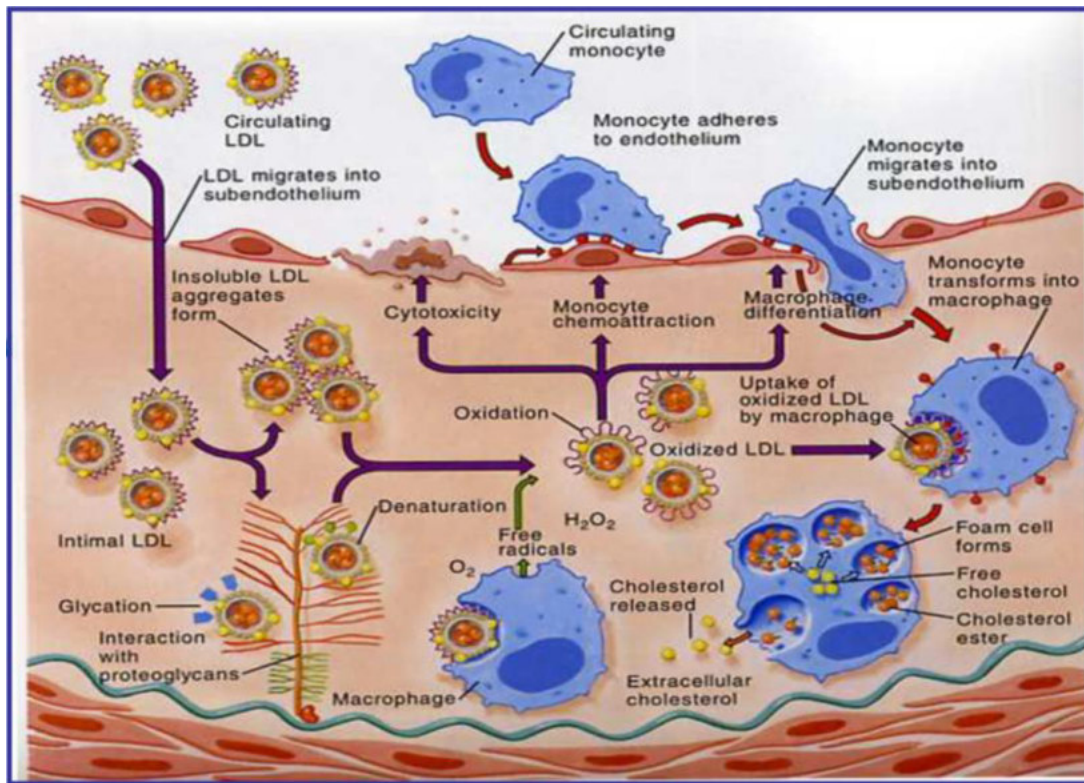


Figura 11. Activación de la vía de los monocitos y del endotelio vascular por el VIH en el proceso de la aterogénesis

Fuente: Moore *et al.*

En la infección por el VIH, los macrófagos evolucionan más frecuentemente hacia "células espumosas" ricas en colesterol y característicamente muestran una expresión reducida del transportador inverso de colesterol ABCA1 (ATP Binding Cassette A1), lo que conlleva una disminución del flujo de colesterol (53). Por su lado, los monocitos producen complejos plaquetarios-monocitarios, que tienen efectos procoagulantes locales. Todo ello perpetúa la lesión tisular (51) (Figura 12).

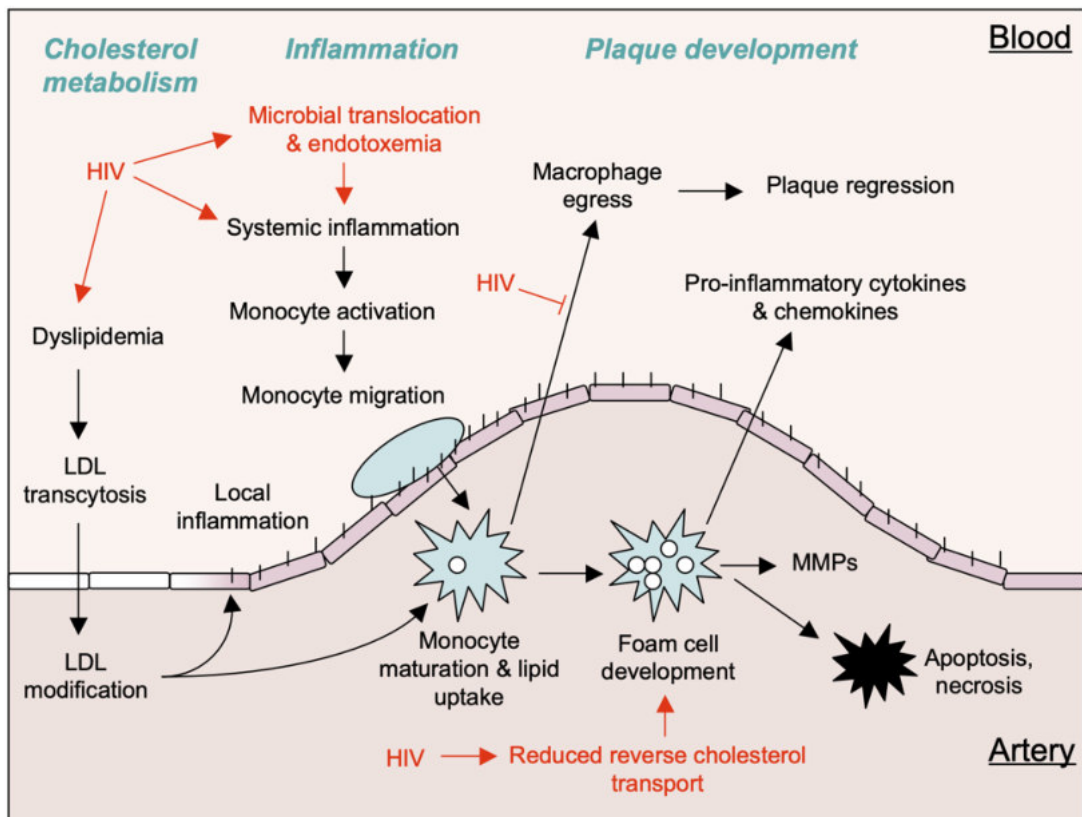


Figura 12. Activación de la vía de los monocitos y del endotelio vascular por el VIH en el proceso de la aterogénesis

MP: metaloproteinasas de matriz.

Fuente: Crowe *et al.* (52).

1.4.3 Respuesta inmunitaria adaptativa

Otro factor potencialmente importante en la patogénesis de la ateromatosis subclínica (ATS) y la enfermedad cardiovascular en la infección por el VIH es el relacionado con la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los linfocitos T y B pueden influir positiva o negativamente en la placa aterosclerótica mediante una acción directa sobre las lesiones ateromatosas vasculares o a través de la producción de citoquinas inflamatorias. Menos es sabido sobre el papel de los linfocitos T Reguladores o B en el contexto de la enfermedad del VIH (Figura 13).

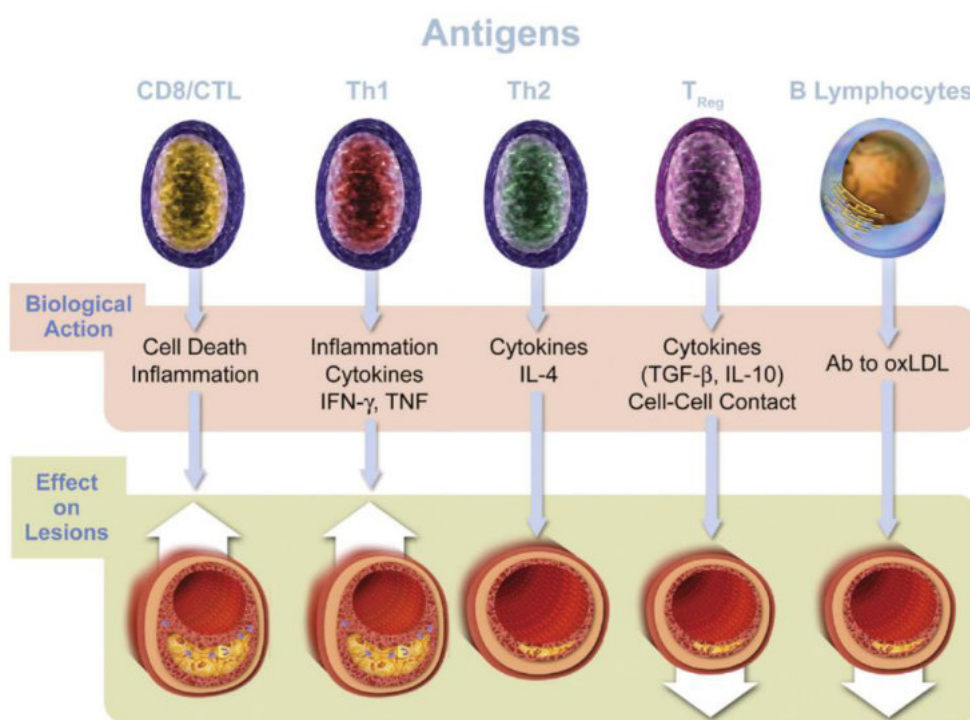


Figura 13. Inmunidad adaptativa en la ateromatosis

Fuente: Libby *et al.* (140).

La activación del sistema inmunitario adaptativo en el contexto de la infección por el VIH se relaciona característicamente con el agotamiento y la disfunción de las células T CD4 y, por otro lado, con la activación crónica de las células T CD8. Esto conlleva la inversión del cociente CD4/CD8 y se ha relacionado con la ateromatosis subclínica y enfermedad cardiovascular.

1.4.3.1 Biomarcadores de activación inmunitaria en la infección por el VIH y el proceso de aterogénesis

En la activación inmunitaria que subyace al proceso de la aterogénesis en la población general se han descrito varios biomarcadores específicos de: inflamación sistémica [(proteína C-reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6), receptor soluble 1 y 2 del factor de necrosis tumoral-alfa (sTNF- α R1 y 2)]; de activación de monocitos [(sCD14, sCD163, ligando 2 de quimiocina (CCL2)]; coagulación (fibrinógeno y dímero D) y disfunción endotelial [molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1)] (49).

Varios estudios han establecido una relación directa entre la infección por el VIH y el incremento de estos biomarcadores y también una asociación entre los niveles de estos marcadores con la presencia de ateromatosis subclínica y aparición de ECV (51,54,55).

Como muestra, cabe destacar dos trabajos, que incluyeron pacientes participantes del *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) (56), estudio de cohorte amplio y bien caracterizado de varones infectados y no infectados por el VIH, similares en cuanto a sus características sociodemográficas y otros factores de riesgo, muchos de los cuales han sido seguidos durante más de 25 años con una recogida de datos exhaustiva y estandarizada.

El primer trabajo, de Bahrami *et al.* (57) estudió 923 pacientes (575 VIH y 348 no VIH) del MACS. Concluyeron, entre los infectados por el VIH, niveles significativamente más altos de IL-6, ICAM-1, PCR y sTNF- α R1 y 2 (Figura 14). Además, encontraron una mayor prevalencia de placa no calcificada a nivel coronario (63 % frente al 54 %, $p = 0.02$) detectada mediante TAC, independientemente de los FRCV tradicionales.

	HIV Infected (N=575)	HIV Uninfected (N=348)	SD	P Value
Interleukin-6, pg/mL	1.5 (1.0-2.5)	1.3 (0.9-2.1)	6.1	0.001 [†]
ICAM-1, ng/mL	257.8 (214.7-315.0)	228.6 (193.1-273.5)	116.2	0.007 [†]
Fibrinogen, mg/dL	326 (278-377)	332 (292-376)	92.7	0.63
D-dimer, µg/mL	0.17 (0.11-0.29)	0.20 (0.13-0.3)	0.8	0.43
CRP, mg/dL	1.24 (0.64-2.76)	0.95 (0.52-1.92)	4.2	<0.001 [†]
sTNFαR I, pg/mL	1178 (973-1495)	1160 (953-1378)	1154	0.002 [†]
sTNFαR II, pg/mL	6622 (5390-8285)	5844 (4961-6902)	3519	<0.001 [†]

Figura 14. Distribución de marcadores inflamatorios del estudio MACS

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1; sTNF-αR: soluble tumour necrosis factor-α receptor; CPR: C-reactive protein. SD: standard deviation. Se muestra la mediana de los marcadores tumorales. Con una cruz se indican los resultados estadísticamente positivos.

Fuente: Bahrami et al.(57).

El segundo estudio, más reciente y llevado a cabo por Subramanya *et al.* (49), evaluó la presencia de ATS carotídea y el grosor íntima-media (GIM) en territorio de carótida común y bifurcación mediante ecografía en modo B en 452 pacientes infectados por el VIH y 276 no infectados. Concluyeron que los hombres infectados por el VIH, incluso los que presentaban una supresión virológica mantenida, tenían niveles significativamente más altos de casi todos los biomarcadores previamente mencionados, excepto del dímero D y del fibrinógeno, independientemente de los factores sociodemográficos y de riesgo cardiovascular tradicionales.

En la muestra total del estudio, tras el ajuste por los factores demográficos, conductuales y de riesgo vascular, tres de los biomarcadores, sCD163 (aOR: 2; p = 0.05), CCL2 (aOR: 3.16; p = 0.001) y PCR (aOR: 2.27; p = 0.04) mostraron asociación significativa con la presencia de placa carotídea y uno de ellos, IL-6 (aOR: 1.55; p = 0.25), asociación no significativa.

Se observó además una relación directa entre los niveles de biomarcadores, medidos mediante quintiles y mostrados en la Figura 15, y la probabilidad de presentar placa ateromatosa carotídea.

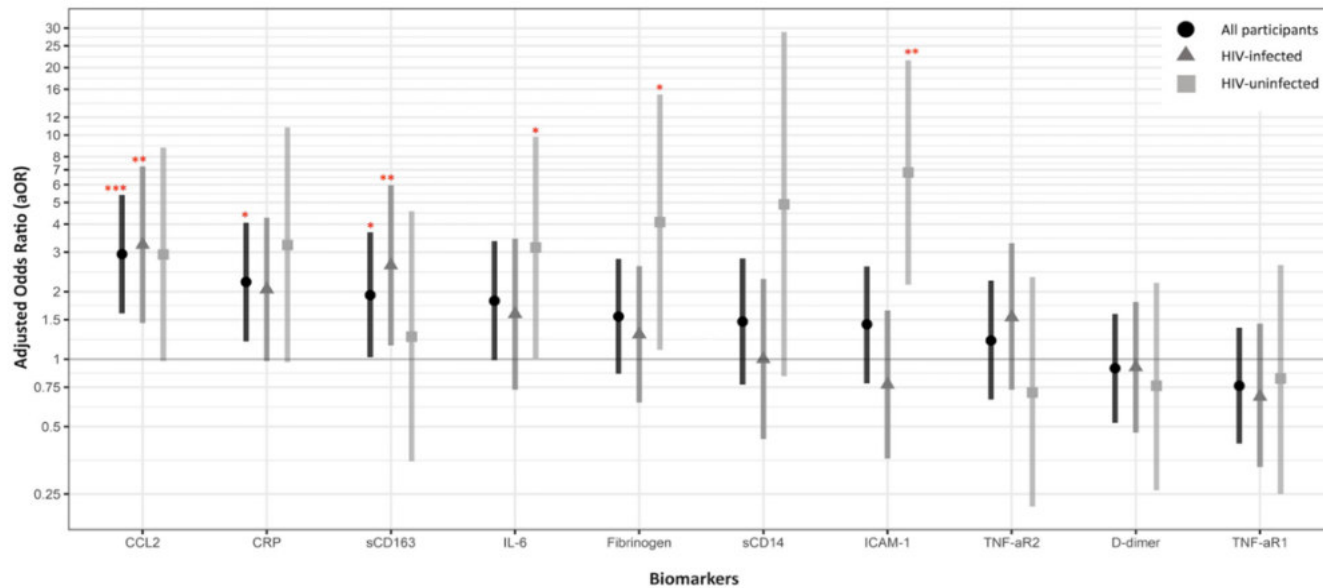


Figura 15. Relación de los niveles de biomarcadores de inflamación con la presencia de placa aterosclerótica carotídea

Asociación de biomarcadores inflamatorios (quinto quintil, en relación con el primer quintil) con la presencia de placa carotídea focal. Los modelos están ajustados por edad, raza/etnia, nivel de estudios, tensión arterial sistólica, IMC, colesterol total, c-HDL, consumo de alcohol desde la última visita, tabaquismo con uso acumulado de paquetes-año, VHC y uso de tratamiento para la HTA, la DM y dislipemia. Los puntos de datos se corresponden con las aOR, y las barras denotan el IC 95 %. La línea horizontal gris oscura representa el valor nulo (aOR = 1). Nivel de significación, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Fuente: Subramanya *et al.* (49).

1.4.3.2 Biomarcadores de la activación de monocitos y aterogénesis

La activación de los monocitos tiene un papel fundamental en la patogénesis de la ATS en los individuos infectados por el VIH.

El estudio de McKibben *et al.* (58), uno de los más potentes desarrollados hasta la fecha sobre la asociación entre los marcadores de activación de monocitos con la ATS en pacientes infectados por el VIH, concluyó una asociación significativa entre los niveles elevados de CCL2, sCD163 y sCD14 y la presencia de ateromatosis coronaria, incluida estenosis coronaria, incluso después de haber ajustado por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (Figura 16).

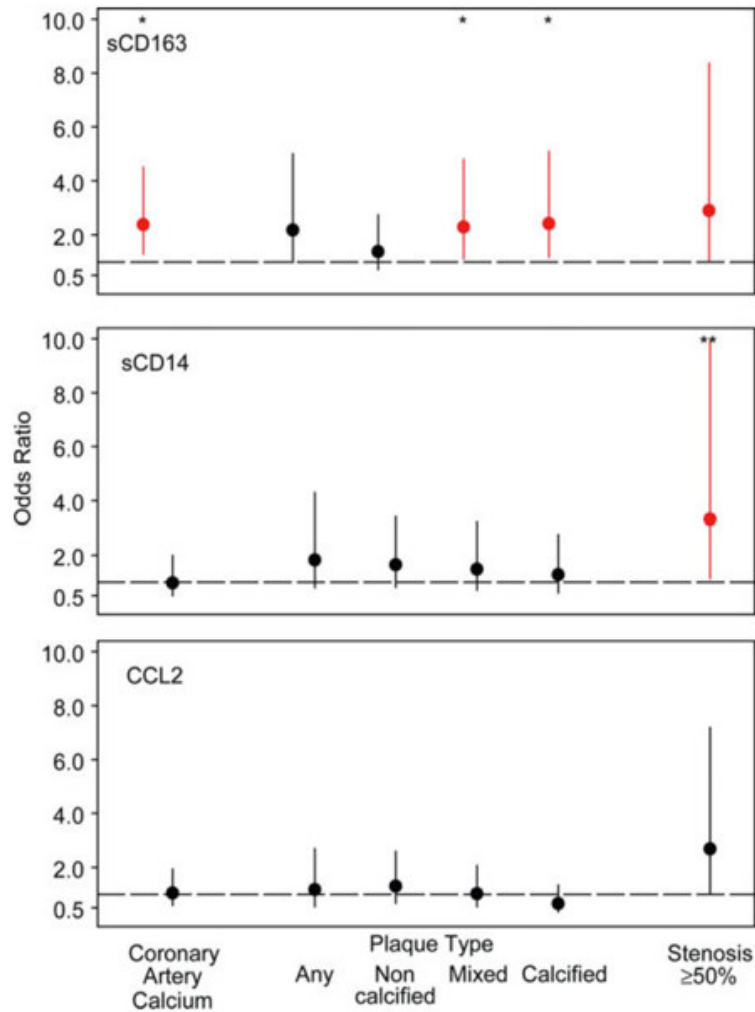


Figura 16. Relación entre los niveles de biomarcadores de activación de monocitos y la presencia de placa aterosclerótica coronaria

Probabilidades estimadas (círculos) e IC 95 % (líneas verticales) para las asociaciones entre los biomarcadores (quintil 5, comparado con el quintil 1) y la prevalencia de placa coronaria, incluida la estenosis coronaria de $\geq 50\%$, entre los hombres infectados por el VIH.

Las asociaciones más consistentes se observaron con niveles elevados de sCD163, que se asociaron con una mayor prevalencia de todos los subtipos de placa, excepto la placa no calcificada.

Las líneas rojas indican valores de $*p < 0.05$ y $**p < 0.01$ para las tendencias de los quintiles de biomarcadores.

sCD14: cúmulo de diferenciación soluble 14; sCD163: cúmulo de diferenciación soluble 163; CCL2: ligando 2 de quimiocina.

Fuente: McKibben *et al.* (58).

En conjunto, estos resultados apoyan la hipótesis de que la activación de los monocitos, se muestra aumentada en los pacientes VIH, a pesar de una terapia antirretroviral eficaz con supresión viral mantenida, lo que contribuye a la aterogénesis en esta población (58).

1.4.4 El cociente CD4/CD8 como marcador de inmunosenescencia

La infección VIH se relaciona con la depleción selectiva de los linfocitos CD4 y el aumento de la expresión de los CD8, lo que lleva a un cociente CD4/CD8 invertido (< 1) (59). Este cociente ha emergido como un marcador de inmunosenescencia, asociándose su inversión, de forma independiente, a un aumento de riesgo de presentar eventos cardiovasculares y a un incremento de mortalidad global relacionada o no con el SIDA. Además, se ha asociado de manera independiente con la progresión del GIM (60) y de la ateromatosis subclínica (61). Concretamente, se ha determinado un cociente CD4/CD8 < 0.5 o < 0.3 como un factor de riesgo de eventos o mortalidad no SIDA, especialmente cuando el recuento de los CD4 es alto (≥ 500 células/ μL) (62).

Un cociente disminuido puede mantenerse a pesar de haber logrado una supresión viral y una normalización de los niveles de CD4 con la terapia antirretroviral (63). Entre los factores asociados a una inversión persistente del cociente CD4/CD8 se encuentra la presencia de serología positiva a citomegalovirus (CMV), inicio de la TAR antes del año 1997, un nadir CD4 bajo y una menor duración de la supresión viral (64). La inversión del cociente CD4/CD8 y un nivel de CD4 nadir bajo se han relacionado con un mayor riesgo de eventos no SIDA (65).

El cociente CD4/CD8 tiende a presentar una mayor estabilidad en el tiempo que el recuento absoluto de las células CD4 y CD8 y su valor predictivo para los eventos no relacionados con el SIDA se ha descrito mayor que el del recuento absoluto de CD8 en individuos con recuentos de CD4 restaurados (> 500 células/ μL) (66).

1.4.5 Dislipemia asociada a la infección por el VIH

Las alteraciones lipídicas son frecuentes en los pacientes con VIH y pueden estar relacionadas con la propia infección y con el tratamiento antirretroviral (67).

En los pacientes sin tratamiento se ha descrito un fenotipo lipídico proaterogénico caracterizado por niveles bajos de c-HDL, concentraciones elevadas de triglicéridos y un predominio de partículas LDL pequeñas y densas (sd-LDL). Las partículas de LDL pueden separarse en subfracciones que difieren en sus propiedades físico-químicas como son el tamaño, la carga, la densidad y la composición de lípidos y proteínas, que facilitan la aterogénesis (68).

Las partículas sd-LDL han mostrado una asociación fuerte con la enfermedad arterial coronaria en la población general y en los pacientes VIH. Son captadas ávidamente por los macrófagos y resultan más susceptibles a la modificación oxidativa, mostrando una mayor propensión a su transporte al espacio subendotelial arterial y con un mayor potencial de unión a los proteoglicanos de la pared arterial (69).

La relación entre la activación inmunitaria, la inflamación y la homeostasis de los lípidos en los pacientes VIH ha sido descrita en algunos estudios a lo largo de la literatura (70–72) y muestran, como puede apreciarse en la Figura 17, una relación bidireccional. Los agentes hipolipemiantes, incluidas las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa), generan un efecto beneficioso sobre la inflamación crónica y el perfil lipídico.

La sCD14 y sCD163 pueden aumentar la actividad de las especies reactivas de oxígeno y de enzimas como la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 (Lp-PLA2), que se han asociado con formas oxidadas de las partículas de c-LDL y c-HDL (71,72) que muestran un perfil más proinflamatorio. Esta actividad inmunitaria también se ha relacionado con niveles más bajos de colesterol total (CT) y c-HDL y con un aumento de la relación CT/c-HDL y triglicéridos en pacientes sin tratamiento y tras el inicio de la TAR (67).

Revisiones más recientes (72,73) añaden el papel que jugaría la ya citada translocación microbiana a nivel intestinal, donde se produce un aumento de los lipopolisacáridos, que reduciría el transporte inverso de colesterol desde la pared arterial a las partículas de c-HDL, mediante la inhibición del transportador de colesterol ATP Binding Cassette A1 (ABCA1).

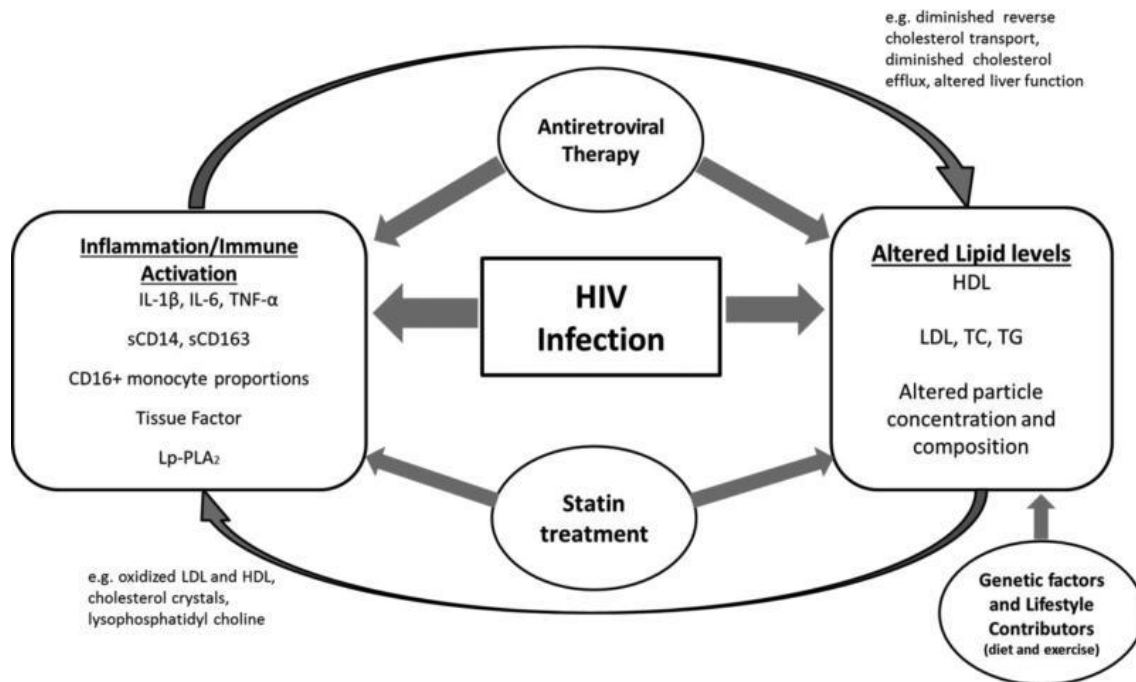


Figura 17. Relación entre activación inmunitaria, inflamación y la homeostasis de los lípidos

Fuente: Funderburg *et al.* (72)

1.5 Tratamiento antirretroviral

1.5.1 Ateromatosis mediada por el tratamiento antirretroviral

La infección por el VIH se asocia a un patrón lipídico proaterogénico a través de la desregulación de mediadores inflamatorios como las citoquinas y de la actividad inmunitaria.

Los diferentes regímenes de TAR consiguen la supresión viral y una recuperación de los recuentos de células CD4, lo que se ha relacionado con una normalización de varios de los biomarcadores inflamatorios, de activación inmunitaria y de coagulación, que se asocian a la ateromatosis subclínica carotídea y coronaria, a los eventos cardiovasculares y a la mortalidad por todas las causas (67). Sin embargo, otros factores, como la translocación microbiana intestinal, la replicación viral persistente o coexistencia de virus de la hepatitis o el CMV, no revierten con la TAR, incluso cuando esta se ha iniciado en una fase temprana de la infección, persistiendo elevados y contribuyendo al mantenimiento de este estado proinflamatorio (74,75).

En un reciente estudio prospectivo y multicéntrico con seguimiento durante 2 años, llevado a cabo por Di Yacovo *et al.* (67) observaron que el grupo de los pacientes que inició terapia antirretroviral mostraba una disminución significativa de biomarcadores, en concreto, de sCD14 y de sCD163 a los 12 meses y una nueva disminución a los 24 meses, alcanzando niveles similares a los de los controles. No obstante, persistió cierto grado de inflamación, como demuestran los niveles continuamente elevados de PCR (Figura 18).

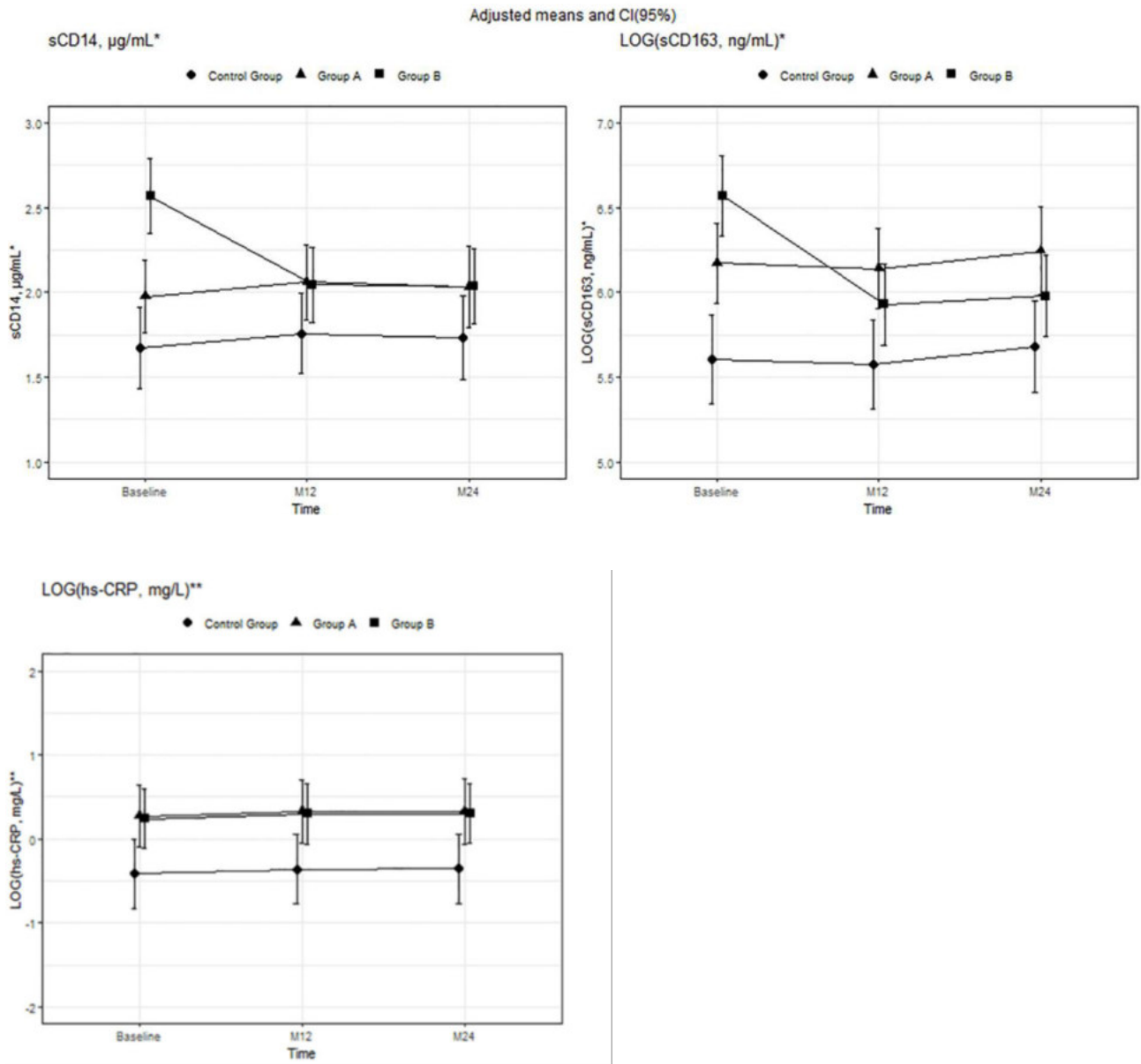


Figura 18. Media de biomarcadores plasmáticos ajustada por grupo y tiempo de TAR
 Interacción entre el grupo, el tiempo e IC 95 % en los biomarcadores plasmáticos desde el inicio del TAR hasta los meses 12 y 24.

Grupo A: infectados por el VIH con $\text{CD4} > 500$ células/ μL , sin iniciar TAR. Grupo B: infectados por el VIH con $\text{CD4} < 500$ células/ μL , iniciando TAR. Grupo C: grupo control sano. sCD14: cúmulo de diferenciación soluble 14; sCD163: cúmulo de diferenciación soluble 163; hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Por otro lado, el tratamiento antirretroviral se asocia a una mejoría del perfil lipídico y del fenotipo de las partículas de LDL, que podría justificarse por el mayor control en la actividad inmunitaria, como respuesta al TAR.

En el estudio de Di Yacovo *et al.* (67) se mostró un incremento significativo del colesterol total, que se mantuvo estable a los 24 meses y del c-HDL y Apo A-I, que siguieron aumentando a partir del mes 12 (Figura 19). El contenido de colesterol en las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (lb-LDL) así como el tamaño de las partículas de c-LDL, mostraron mejoría en el grupo tratado con TAR a los dos años de seguimiento (Figura 20) y ello a pesar del aumento no significativo de los triglicéridos, que son un determinante clave del volumen y la densidad de las partículas de c-LDL.

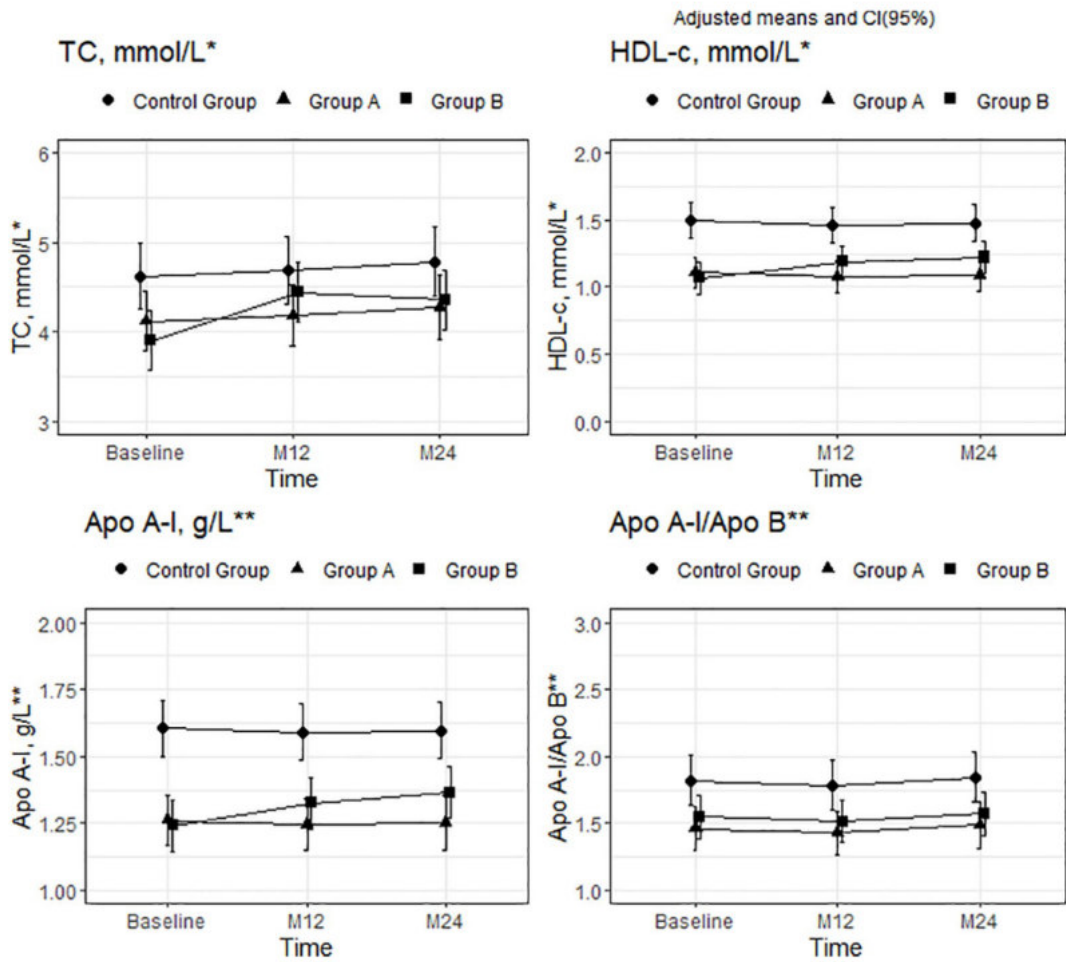


Figura 19. Media de los parámetros lipídicos ajustada por grupo y tiempo de TAR

Interacción entre el grupo, el tiempo e IC 95 % en los parámetros lipídicos desde el inicio del TAR hasta los meses 12 y 24.

Grupo A: infectados por el VIH con CD4 > 500 células/ μ L, sin iniciar TAR. Grupo B: infectados por el VIH con CD4 < 500 células/ μ L, iniciando TAR. Grupo C: grupo control sano.

Fuente: Di Yacovo *et al.* (67).

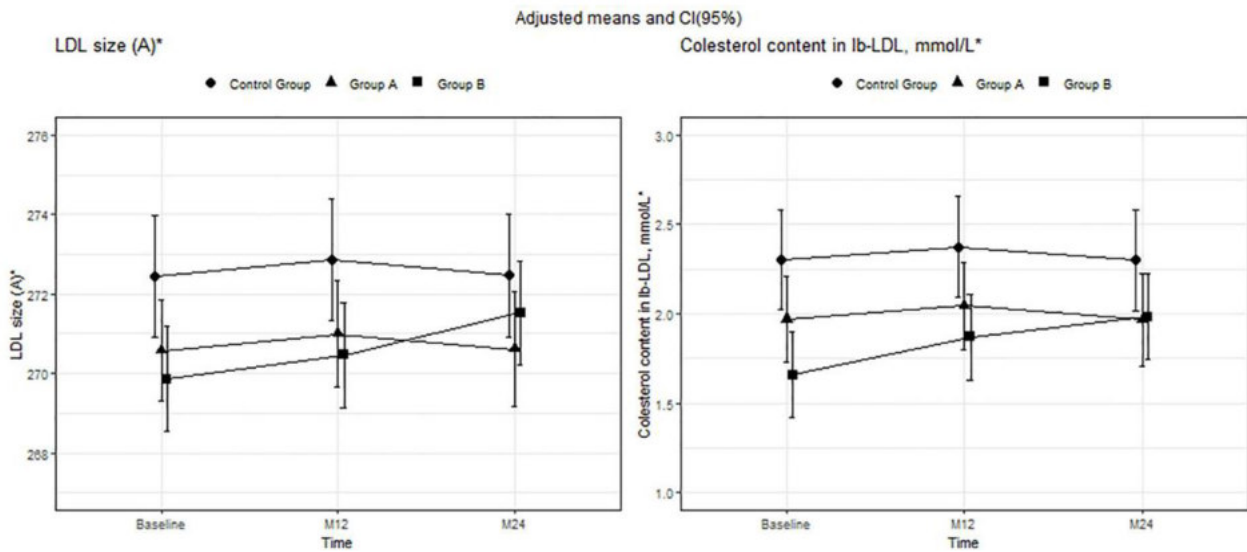


Figura 20. Media de los parámetros del fenotipo lipídico ajustada por grupo y tiempo de TAR

Interacción entre el grupo, el tiempo e IC del 95% en los parámetros del fenotipo de las partículas de c-LDL desde el inicio del TAR hasta los meses 12 y 24. Grupo A: infectados por el VIH con CD4 > 500 células/ μ L, sin iniciar TAR. Grupo B: infectados por el VIH con CD4 < 500 células/ μ L, iniciando TAR. Grupo C: grupo control sano. LDL: lipoproteínas de baja densidad; lb-LDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Fuente: Di Yacovo *et al.* (67).

A pesar del mayor control sobre la actividad inflamatoria e inmunitaria y mejoría del perfil lipídico conseguidos por el TAR, este no ha conseguido frenar el crecimiento del GIM carotídeo, medido mediante ecografía en carótida común bilateral tras 24 meses de seguimiento (Figura 21). Ello se justificaría por niveles persistentemente elevados de ciertos biomarcadores, como la PCR, en los infectados por VIH y a pesar de la TAR, en comparación con los no infectados (67).

Adjusted means and CI(95%)

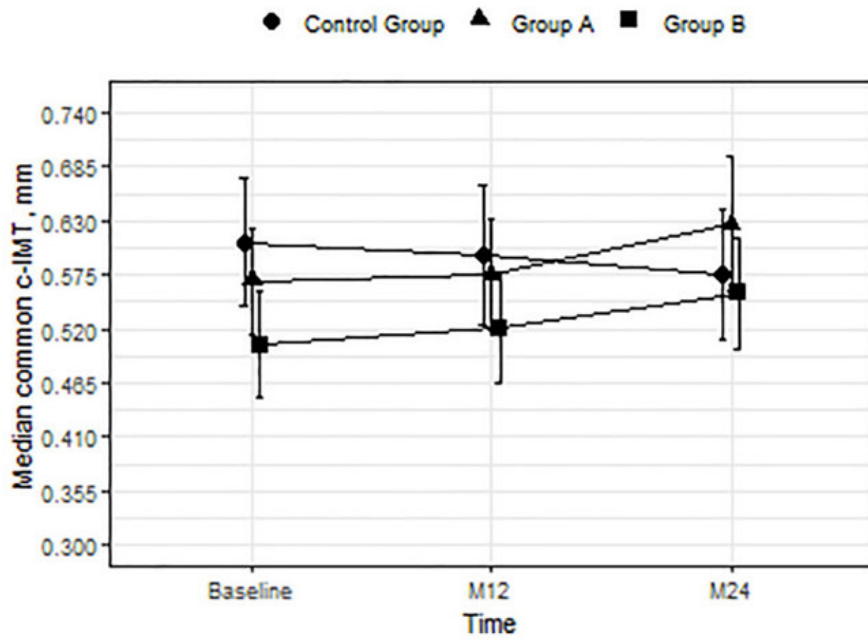


Figura 21. Media del GIM ajustada por grupo y el tiempo de TAR

Interacción entre el grupo y el tiempo e IC del 95 % en el GIM en carótida común desde el inicio del TAR hasta los meses 12 y 24.

Grupo A: infectados por el VIH con $CD4 > 500$ células/ μL , sin iniciar TAR.

Grupo B: infectados por el VIH con $CD4 < 500$ células/ μL , iniciando TAR.

Grupo C: grupo control sano.

c-IMT: grosor de la íntima-media carotídea.

Fuente: Di Yacovo *et al.* (67).

1.5.2 Inhibidores de la proteasa

Entre los diferentes mecanismos por los que los inhibidores de la proteasa (IP) podrían contribuir a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares, se han descrito las alteraciones en las vías de los lípidos (76), el incremento del estrés oxidativo (77) y cambios en otras vías de aterogénesis adicionales que suelen estar al margen de los parámetros comúnmente medibles (78).

Los datos disponibles hasta ahora no sugieren un efecto de clase de los IP ni un efecto específico del ritonavir sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El estudio D:A:D (79) es una colaboración de cohortes prospectiva establecida en 1999 y con seguimiento de más de 49 000 adultos infectados por VIH, procedentes de 11 cohortes de Australia, Europa y Estados Unidos y con el objetivo principal de investigar las asociaciones entre el tratamiento antirretroviral y los eventos adversos graves no relacionados con el SIDA. Sus análisis mostraron la existencia de una relación entre el uso prolongado de varios IP de primera generación, como son indinavir (IRR ajustada de 1.47 por 5 años) y lopinavir potenciado con ritonavir (lopinavir/r) (IRR ajustada de 1.54 a los 5 años) y un mayor riesgo de ECV, que podría estar mediado, al menos en parte, por la dislipemia y por los efectos metabólicos inherentes a cada IP (80).

Entre los IP más modernos, el uso acumulado de darunavir potenciado con ritonavir (darunavir/r), pero no el atazanavir potenciado con ritonavir (atazanavir/r), se relacionó con un riesgo pequeño, pero progresivamente creciente de padecer enfermedad cardiovascular. Incluso tras llevar a cabo un análisis de ajuste de posibles factores de confusión que pudieran encontrarse dentro de la vía causal de la enfermedad cardiovascular, se siguió encontrando asociación (IRR ajustada de darunavir/r:1.53 por 5 años; IC 95 % 1.28-1.84 (Figura 22), lo que sugiere que la relación entre darunavir/r y la enfermedad cardiovascular no está mediada por ninguno de estos factores ni incluso tampoco por la dislipemia, como parecen estarlo los IP más antiguos. Todo ello invita a continuar investigando posibles mecanismos causales subyacentes de la asociación entre darunavir y la enfermedad cardiovascular (79).

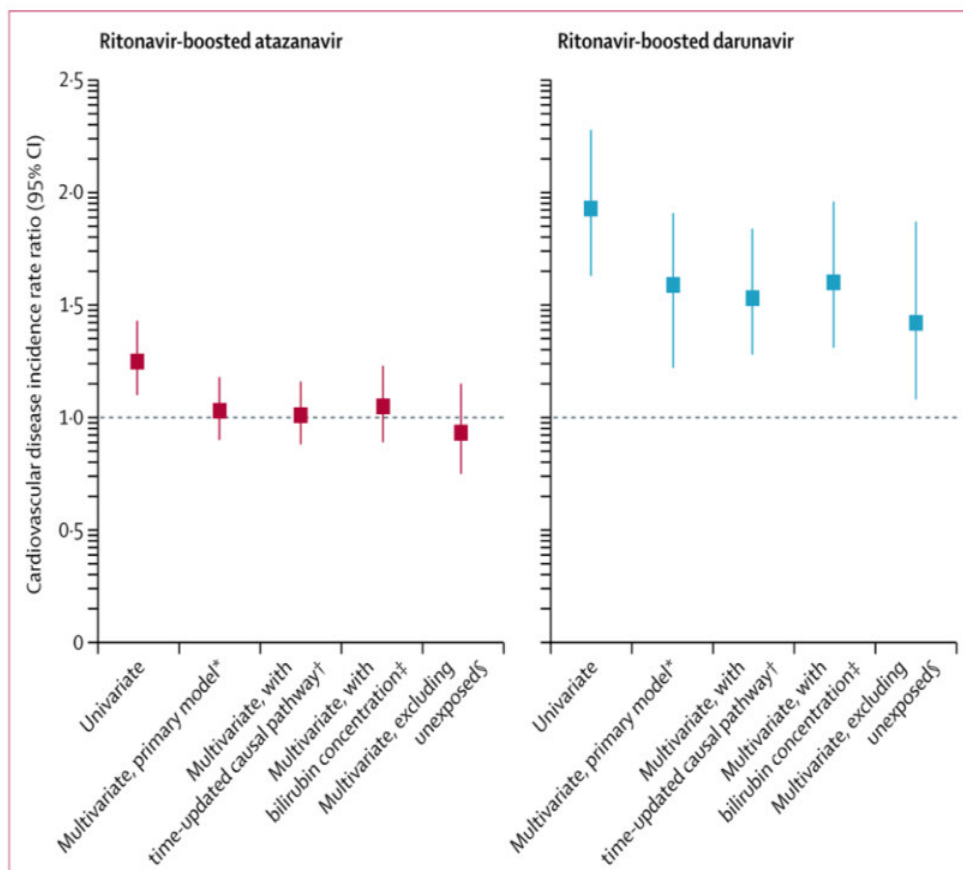


Figura 22. Asociación entre el uso acumulado de atazanavir y darunavir potenciados con ritonavir y la enfermedad cardiovascular

Ajustado por la exposición acumulada a darunavir/r, atazanavir/r, lopinavir/r e indinavir, tratamiento reciente con abacavir, SIDA previo, carga viral del VIH, estado de la hepatitis B y C, antecedentes familiares de ECV, HTA, tabaquismo, sexo, edad, raza, cohorte de inscripción, riesgo de contraer el VIH, recuentos de células CD4 y CD4 nadir, ECV previos, índice de masa corporal, DM, dislipemia (incluido el uso de fármacos hipolipemiantes) y enfermedad renal crónica. También se ajustó por variables en la vía causal potencial (índice de masa corporal, dislipemia, recuento de CD4, diabetes y enfermedad renal crónica) desde inicio de darunavir/r o atazanavir/r hasta el ECV. También se ajustó por la concentración de bilirrubina.

* La asociación significativa entre el atazanavir/r y la enfermedad cardiovascular en el análisis univariante parece explicarse principalmente por el aumento de la edad de los participantes que reciben atazanavir/r.

Fuente: Ryom *et al.* (79)

Los pacientes tratados con atazanavir/r demostraron una menor incidencia de ECV (IRR ajustada 1.03 por 5 años; IC 95 %: 0.90-1.18), comparado con aquellos que recibían darunavir/r y una mayor supervivencia (Figura 23).

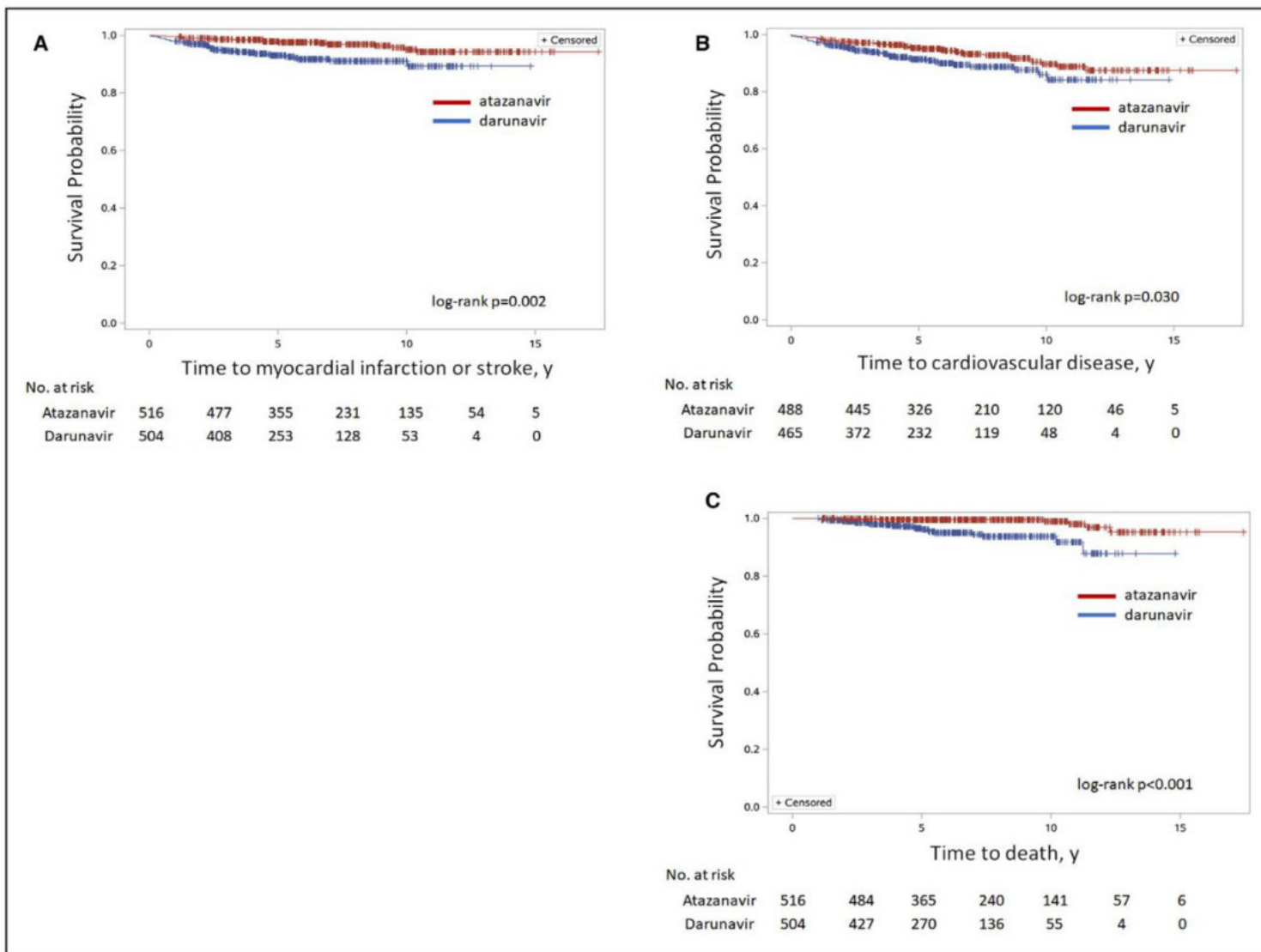


Figura 23. Tratamiento con darunavir. Curvas de Kaplan-Meier

El tratamiento con atazanavir en comparación con darunavir, se asoció de forma significativa a un tiempo mayor hasta el primer infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular ($p < 0.001$; Figura 23A), hasta la aparición de enfermedad cardiovascular ($p = 0.030$; Figura 23B) y a una mayor supervivencia (Figura 23C).

Fuente: Li *et al.* (81).

Se ha sugerido que atazanavir no activaría la vías de estrés oxidativo o de inflamación proaterogénicas como lo hacen otros IP (20,21) y que provocaría una hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción no conjugada, mediante la inhibición competitiva de la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (81), lo que provocaría su posible efecto protector contra los ECV, ya que la bilirrubina sérica se ha asociado inversamente con la enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH (82).

Li *et al.* (81) llevaron a cabo un estudio con una amplia cohorte de pacientes VIH, donde encontraron que aquellos tratados con atazanavir presentaban un aumento de niveles de bilirrubina y un descenso significativo de eventos isquémicos en comparación con los que tomaban darunavir (HR: 0.38; IC 95 %: 0.21-0.71; p = 0.002), tras ajustar por los FRCV establecidos. Independientemente, los autores plantean que no solo la hiperbilirrubinemia pueda ser el único factor protector del atazanavir contra los ECV, existiendo otros mecanismos cardioprotectores aún no identificados del atazanavir.

En relación al GIM, el estudio de Stein *et al.* (83) observó una progresión del GIM más enlentecida en aquellos pacientes en tratamiento con atazanavir en comparación con los que recibían darunavir.

Además, el riesgo de enfermedad cardiovascular atribuible a la exposición acumulada durante 5 años de darunavir/r varió en función de la categoría de riesgo vascular del paciente: número que es necesario tratar (NNT) de 15 en aquellos con muy alto riesgo vascular y NNT de 533 en los de bajo riesgo vascular. A pesar de precisarse más estudios, los autores invitan a tener estos datos en cuenta a la hora de usar fármacos de primera línea de tratamiento como darunavir/r en personas con alto riesgo vascular (79).

1.5.3 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Sobre la relación entre el daño arterial subclínico en los pacientes VIH y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), la bibliografía existente es escasa y muestra resultados contradictorios y poco consistentes, lo que justificaría una investigación más sistemática de esta asociación, que de confirmarse llevaría a considerar el potencial aterogénico de los ITINN.

En su estudio, Psychogiou *et al.* (84) encontraron una asociación en el límite de la significación estadística entre la presencia de ATS carotídea y los meses de exposición (media 20 meses (7.3-41) a tratamiento con ITINN (OR ajustada: 1.016; IC 95 %: 1-1.031; $p = 0.046$). Observaron además una tendencia a la asociación entre la progresión del GIM carotídeo y los meses de tratamiento con ITINN durante el seguimiento (OR: 1.032, IC 95 %: 0.991- 1.074, $p = 0.123$).

Sin embargo, teniendo en cuenta que el 98.7 % de la población estudiada tomaba efavirenz, esta asociación podría sugerir un efecto adverso intrínseco de este fármaco en la patogénesis de la ateromatosis relacionada con el VIH y no generalizable al grupo de los ITINN.

Por su parte, el análisis previamente citado de la cohorte de observación D:A:D (79), no evidenció asociación entre efavirenz y la enfermedad cardiovascular (IRR ajustada: 0.93 por 5 años; IC 95 % 0.86-1.02).

En esta línea, en el estudio de Kovari *et al.* (85) efavirenz tampoco se asoció con la placa calcificada.

También hay descritos resultados contradictorios en el caso de la relación entre efavirenz y el riesgo de infarto de miocardio (86) en la literatura.

1.5.4 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

El inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) abacavir se ha asociado a un efecto de activación plaquetaria, disfunción endotelial y de aumento de actividad inmunitaria, tanto innata como adquirida (87,88), lo que contribuiría a la generación de placas no calcificadas y mixtas, más inestables y con mayor tendencia a provocar eventos isquémicos, entre ellos el infarto agudo de miocardio. Hace años el estudio D:A:D describió por primera vez la existencia de una relación entre abacavir y la aterosclerosis coronaria, donde el riesgo de IAM casi se duplicaba ante la exposición reciente a este fármaco (89).

En el estudio de Kovari *et al.* (85) la placa coronaria no calcificada o mixta se asoció significativamente con la exposición reciente (< 6 meses) o acumulada reciente a abacavir (OR ajustada: 2.15; IC 95 %: 1.22-3.78), pero no con la exposición anterior a los últimos 6 meses al abacavir (OR ajustada: 1.28; IC 95 %: 0.72-2.27). Se observó, además, coincidiendo con otros estudios, un efecto reversible de abacavir a partir de los 6 meses de su retirada.

Otras investigaciones han descrito una relación entre la exposición a abacavir y la incidencia de infarto agudo de miocardio tras haber monitorizado la exposición a abacavir durante 24-36 meses, con estabilización posterior a este período (90,91).

La asociación descrita entre abacavir y la ATS anima a los autores a recomendar la evaluación individualizada de los posibles beneficios y riesgos del uso de fármaco.

La emtricitabina, otro fármaco de la familia de los ITIAN, no mostró asociación con la placa no calcificada o mixta. Tenofovir disoproxil fumarato tampoco se asoció con ningún tipo de placa.

En su estudio, Calza *et al.* (92) evaluaron a 102 pacientes que iniciaron tratamiento con un ITIAN (tenofovir alafenamida/emtricitabina) junto con un inhibidor de transferencia de la cadena de la integrasa (raltegravir, elvitegravir o dolutegavir). Tras 24 meses de seguimiento observaron un incremento del GIM a nivel de bulbo carotídeo, no estadísticamente significativo en ninguno de los tres grupos comparados.

1.5.5 Inhibidores de transferencia de la cadena de la integrasa

Datos de estudios previos (93,94) han sugerido que los inhibidores de transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI), podrían generar beneficio en términos de disminución de la activación inmunitaria y de la actividad inflamatoria presentes en la infección VIH, lo que daría lugar a una mayor recuperación de la relación CD4/CD8 a lo largo del tiempo, sobre todo a expensas de CD8, en comparación con los regímenes basados en ITINN o IP.

En el estudio llevado a cabo por Serrano-Villar *et al.* (62) sobre la cohorte multicéntrica nacional de la Red Española de Investigación en SIDA (CoRIS), mostró que solo la terapia de inicio con INSTI consiguió una normalización del cociente CD4/CD8 > 1, tras 4 años de tratamiento, evidenciándose esa mejoría del cociente durante el primer año, sin diferencias significativas en las trayectorias de la ratio CD4/CD8 ajustado tras el segundo año de tratamiento antirretroviral (Figura 24).

La mejoría más notable del cociente se relacionó con elvitegravir, seguida de dolutegravir.

Sin embargo, hacen falta más estudios que evalúen el efecto del resto de INSTI en la recuperación de la relación CD4/CD8, antes de asumir un efecto de clase de este grupo de TAR.

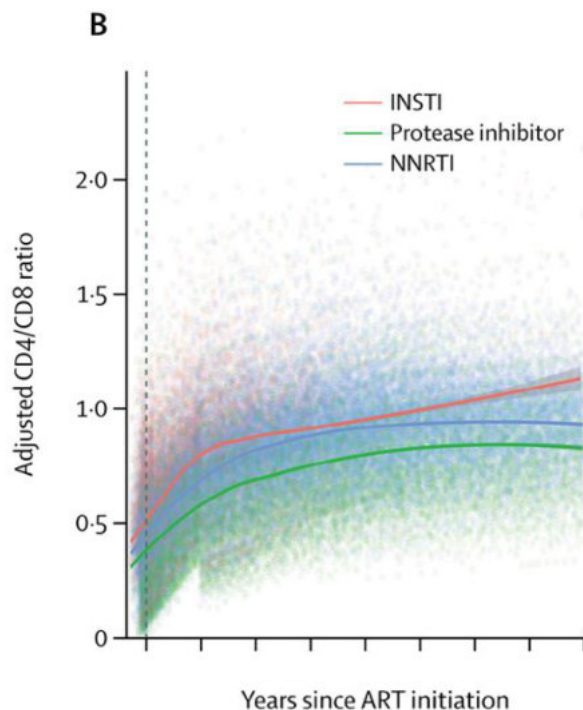


Figura 24. Efectos del tratamiento antirretroviral basado en ITINN, IP e INSTI sobre el cociente CD4/CD8

Todos los pacientes se trataron con 2 ITIAN en combinación con un INSTI, IP o ITINN. Tras ajustar todas las covariables (sexo, país de origen, modo de transmisión, nivel educativo, ARN del VIH, antecedentes de SIDA y el recuento nadir de células CD4 antes de la terapia), el tratamiento con INSTI se asoció a una mayor ganancia del cociente CD4/CD8 durante el seguimiento ($p < 0.0001$). Las trayectorias lineales observadas y ajustadas del cociente CD4/CD8 diferían significativamente entre los grupos de tratamiento ($p < 0.0001$).

INSTI: integrase strand transfer inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

Eje X: de 0 a 8 años.

Fuente: Serrano-Villar *et al.* (62).

1.6 Virus de la hepatitis C

1.6.1 Relación del VHC con la ateromatosis subclínica y la enfermedad cardiovascular

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) representa una importante carga para la salud pública a nivel internacional, con más de 70 millones de personas infectadas en todo el mundo (95), de los que más del 50 % la padecen de forma crónica. La región del Mediterráneo oriental y Europa tienen la mayor prevalencia (2.3 % y 1.5 %, respectivamente), mientras que otras zonas tienen una prevalencia estimada del 0.5 % al 1 % (96).

El papel que ejerce el VHC sobre el riesgo cardiovascular ha sido ampliamente analizado.

Respecto de su relación con la ATS, algún estudio aislado ha encontrado un GIM mayor en los infectados de forma crónica por el VHC, en comparación con los no infectados y tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular (97).

En su metaanálisis, Alyan *et al.* (98) observaron un aumento significativo del riesgo de ateromatosis carotídea en los pacientes VHC positivos en comparación con los no infectados (OR ajustada: 1.76; IC 95 %: 1.20-2.32) y también se relacionó con la presencia de calcio y placa coronaria (OR: 2.02; IC 95 %: 1.58-2.58; $p < 0.001$).

Sin embargo, en cuanto a la asociación entre la infección por el VHC y los eventos cardiovasculares, la literatura disponible muestra resultados contradictorios (99–101).

El único metaanálisis del que se tiene constancia hasta la fecha, el de Lee *et al.* (102) publicado en el año 2019, analiza la prevalencia de enfermedad cardiovascular en personas infectadas por el VHC, concluyendo un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con VHC (RR agrupado: 1.28; IC 95 %: 1.18-1.39) en comparación con los no infectados. Cuando se estratificó por resultados, el RR fue de 1.13 (IC 95 %: 1.00-1.28) para el infarto agudo de miocardio y 1.38 (IC 95 %: 1.19-1.60) para el ictus (Figura 25). Estima que, en 2015, entre 1 y 5 millones (IC 95 %: 0.9-2.1) de AVAD por enfermedades cardiovasculares fueron atribuibles al VHC, con una marcada variación geográfica, afectando principalmente a los países subdesarrollados.

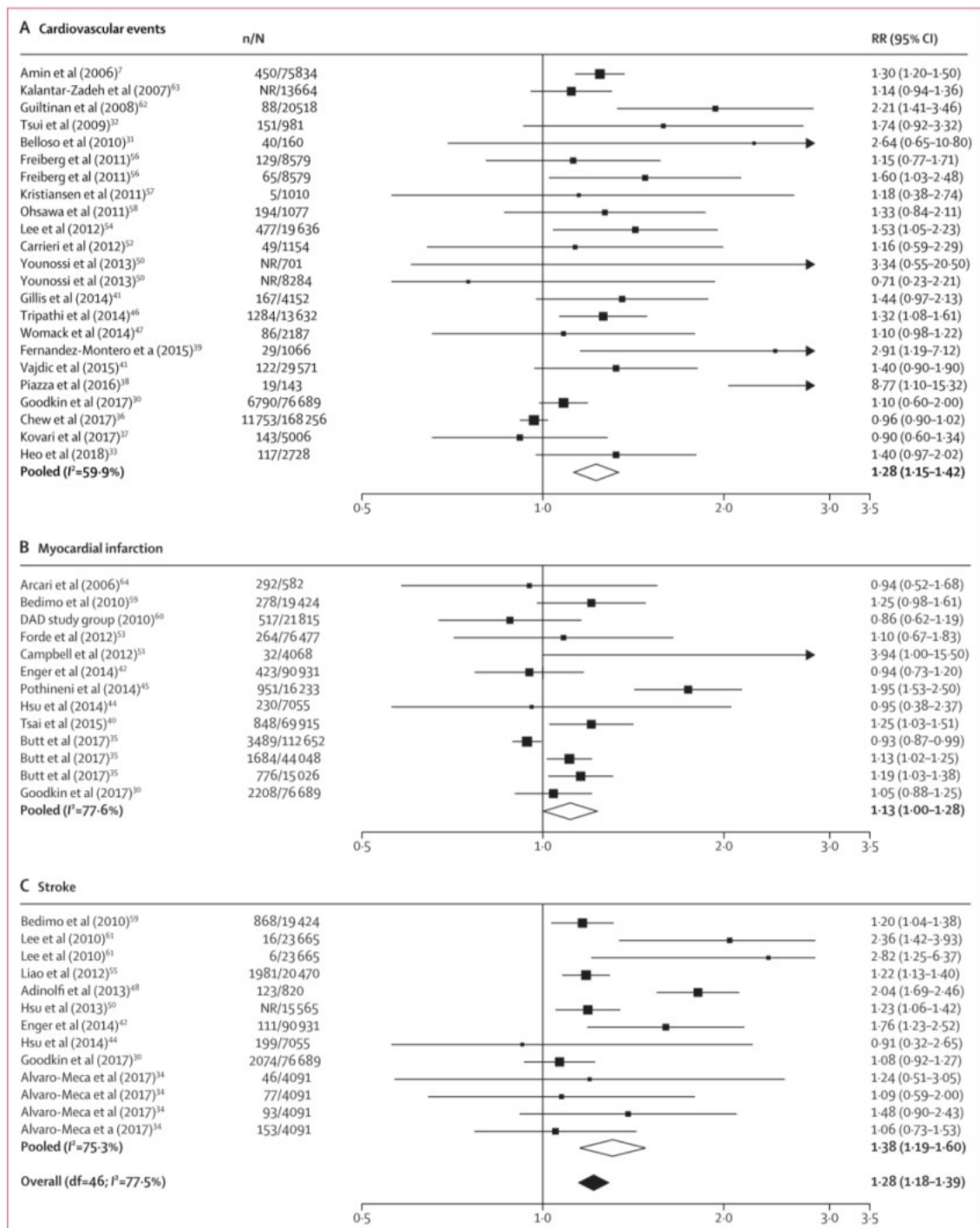


Figura 25. Forest plot de los riesgos relativos agrupados para eventos cardiovasculares en pacientes infectados por VHC frente a los no infectados

RRs agrupados para: eventos cardiovasculares (A), infarto agudo de miocardio (B) e ictus (C). n=número de eventos. N=número de participantes. RR=riesgo relativo. NR=no informado. df=grados de libertad.

Fuente: Lee *et al.* (102).

1.6.2 El VHC y la enfermedad cardiovascular: mecanismo fisiopatológico

El mecanismo fisiopatológico por el que el VHC se asocia con la enfermedad cardiovascular (103) tampoco está aclarado del todo.

- Entre los factores indirectos a través de los que la infección crónica por el VHC se asocia a la ATS, se han descrito la insuficiencia renal, las alteraciones del metabolismo glucídico y de los lípidos (Figura 26):

- El VHC provoca alteraciones en la vía de la señalización de la insulina de los hepatocitos, con regulación a la baja del transportador de glucosa 2, que transporta glucosa a los hepatocitos y lo que produciría aumento de las enzimas de la gluconeogénesis y un incremento de la resistencia a la insulina tanto en el hígado, como a nivel extrahepático, principalmente en el músculo esquelético.

Varios estudios en la literatura han observado un aumento de riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus en la infección crónica por el VHC, como el metaanálisis de Naing *et al.* (104) (OR: 1.68; IC 95 %: 1.15-2.45) o el de White *et al.* (105), que mostró resultados similares tanto en estudios retrospectivos (OR ajustado: 1.68; IC 95 %: 1.15-2.20) como prospectivos (HR ajustado: 1.67; IC 95 %: 1.28-2.06).

La resistencia insulínica mediaría la esteatosis hepática metabólica que se asocia a la infección por el VHC (106): la aparición de DM predeciría la descompensación cirrótica (RR: 2.01; IC 95 %: 1.07-3.79; $p < 0.001$) y el tratamiento antidiabético se asociaría con una disminución del grado de esteatosis o fibrosis hepática.

- El VHC también tiene capacidad de interferir en el metabolismo lipídico. Algunos estudios han descrito que el virus se transporta en sangre unido a las partículas de c-LDL, siendo capaz de modificarlas y favoreciendo su depósito en el endotelio vascular y disminuyendo los niveles séricos de colesterol (107,108). En particular, se caracteriza por niveles de colesterol total y c-LDL más bajos que en los pacientes no infectados, aunque manteniendo similares los de c-HDL y triglicéridos (109).

De esta forma, la infección por el VHC estaría asociada con el riesgo de desarrollar ateromatosis, aunque sin presentar el patrón clásico de dislipemia (110).

Esta “hipolipemia viral” justificaría que la incidencia del síndrome metabólico no sea mayor en los pacientes infectados en comparación con los controles sanos. No

obstante, hacen falta más estudios para dilucidar este posible efecto protector del VHC (106).

• Por otro lado, el propio VHC genera un estado proinflamatorio crónico e hiperactivación inmunitaria a nivel sistémico, similar al provocado por el VIH, que conllevan daño endotelial, y afectan directamente a la pared arterial (106). Se han aislado secuencias de ARN del VHC en las placas carotídeas, lo que sugiere una replicación del virus en las paredes arteriales (111) (Figura 26).

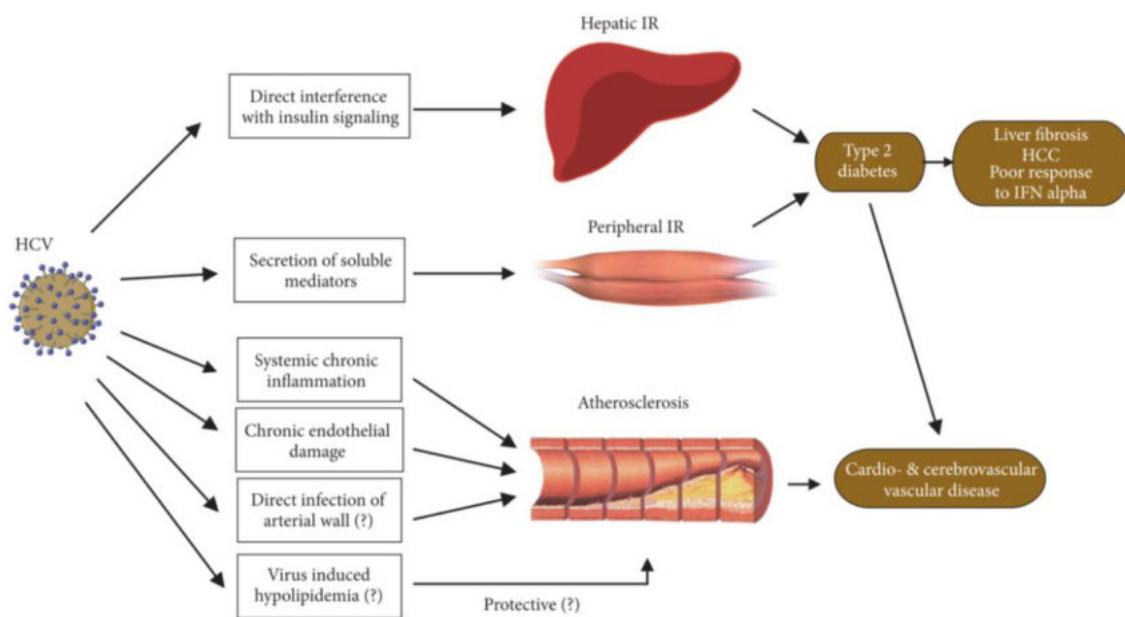


Figura 26. Representación esquemática de las interacciones entre el VHC y el riesgo cardiovascular

IR: insulin resistance; HCC: hepatocellular carcinoma; IFN: interferon.

Figura extraída de Drazilova *et al.* (106).

1.6.3 Relación de la coinfección VIH/VHC con la ateromatosis subclínica y la enfermedad cardiovascular

De los 36.7 millones de personas que viven con el VIH en todo el mundo, se calcula que 2.3 millones de individuos tienen una serología compatible con infección pasada o activa por el VHC (112).

La coinfección por VHC parece actuar de forma sinérgica con el VIH induciendo inflamación vascular, disfunción endotelial y aterogénesis (113).

Los pocos estudios publicados acerca de la coinfección VIH/VHC parecen asociarla a un riesgo vascular aumentado.

Tien *et al.* (114) fueron los primeros en estudiar la relación entre la coinfección VIH/VHC y la placa ateromatosa carotídea en una gran cohorte de mujeres coinfectadas. Mostró una mayor prevalencia, aunque no significativa, de ATS carotídea medida mediante ecografía en coinfectados (OR: 1.64; IC 95 %: 0.91-2.94) en comparación con los monoinfectados VIH (OR: 1.10; IC 95 %: 0.66-1.82).

Sin embargo, el grupo español de Masiá *et al.* (115), no encontró evidencia de un aumento de ateromatosis subclínica, medida en este caso mediante GIM carotídeo, entre coinfectados y monoinfectados: 0.61 mm; IC 95 %: 0.55-0.65 mm y 0.60 mm; IC 95 %: 0.53-0.72 mm ($p = 0.39$) respectivamente, aunque sí que observó mayores niveles de moléculas inflamatorias de adhesión celular (ICAM-1 y VCAM-1) entre los coinfectados VIH/VHC.

Sosner *et al.* (116) evidenciaron una prevalencia significativamente aumentada de ateromatosis carotídea y femoral valorada mediante ecografía, en un reducido grupo de pacientes VIH con coinfección por VHC, en comparación con monoinfectados por VIH (44 % vs 14 %; $p = 0.04$).

Publicaciones posteriores han mostrado que en la infección por el VIH la coinfección por el VHC parece ejercer un papel relevante en cuanto al riesgo de padecer eventos cardiovasculares.

Fernández-Montero *et al.* (117), en su amplia cohorte de 1136 pacientes analizados, encontraron que la coinfección VIH/VHC se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de ECV (IAM, ángor, ictus o muerte por causa cardiovascular), tras ajustar por datos demográficos, parámetros virológicos y FRCV clásicos (HR ajustada: 2.91; IC

95 %: 1.19-7.12; $p = 0.02$). Y en comparación con los mono infectados VIH, los pacientes VIH/VHC tuvieron una mayor incidencia de eventos y/o muerte cardiovascular (4 % frente a 1.2 %; $p = 0.004$).

En la misma línea, Genebat *et al.* (118), sugieren que el VHC tendría un efecto acumulativo en los sujetos infectados por el VIH, aumentando el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares (OR 2.84; IC 95 %: 1.1-7.4; $p = 0.031$).

El grupo de Freiberg *et al.* (119), que analizó una amplia cohorte de 8579 pacientes del *Veterans Aging Cohort Study* (VACS), obtuvieron un incremento significativo de riesgo vascular en coinfectados en comparación con mono infectados por VIH (HR ajustada: 1.93; IC 95 %: 1.02-3.62).

Bedimo *et al.* (120) encontraron que la condición de coinfección VIH/VHC presentaba, en comparación con los mono infectados VIH, una mayor tasa de IAM (HR 1.25; IC 95 %: 0.98-1.61) y para ictus (HR 1.20; IC 95 %: 1.04-1.38).

1.6.4 Efecto del tratamiento antiviral del VHC en la ateromatosis subclínica y la enfermedad cardiovascular en los coinfectados VIH/VHC

El Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C implantado en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC) en 2015, ha mejorado enormemente la accesibilidad por parte de los pacientes a los tratamientos antivirales, habiendo permitido que más de 135 000 personas en España hayan podido beneficiarse de los mismos (121).

La introducción de los antivirales de acción directa (AAD) ha revolucionado el tratamiento de la infección por el VHC, llegando a alcanzar tasas de curación superiores al 95 % (122) y constituyendo actualmente la terapia de primera elección del VHC.

La respuesta viral sostenida (RVS) es definida como la negativización de la viremia en la semana 12 después del tratamiento y equivale a la curación de la infección.

Esta RVS se asocia a una normalización de las pruebas de función hepática y una mejoría o desaparición de la necroinflamación y fibrosis hepática en los pacientes sin cirrosis (122). Cabe ahora cuestionarse si la erradicación del virus con los AAD podría mejorar también las manifestaciones cardiovasculares.

La mayoría de los datos disponibles provienen de estudios de pacientes tratados con terapias basadas en interferón (IFN), sugiriendo, de forma global, que la RVS reduce el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no permiten diferenciar si este efecto es debido a la eliminación del virus o al propio uso del IFN, lo que produce sesgos en la interpretación de estos resultados (109).

Con los datos disponibles hasta ahora, el efecto que la terapia con AAD ejerce sobre la aterogénesis después de lograr la RVS resulta difícil de evaluar (106).

Los escasos estudios existentes basados en los AAD han realizado seguimiento entre 1 y 2 años tras la finalización del tratamiento, sin haber observado cambios significativos en el GIM ni en la presencia de placa de ateroma.

El estudio de Petta *et al.* (123) observó una mejoría de la ateromatosis carotídea en términos de reducción del GIM ($p < 0.001$) medido por ecografía, tras 9-12 meses de la erradicación del VHC mediante AAD, aunque sin encontrar diferencias en la placa de ateroma ($p = 0.34$).

Algunos trabajos han descrito que el tratamiento con AAD conllevaría un mejor control de la glucosa en ayunas y de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con DM, aunque hacen falta más estudios que lo confirmen (106). Por otro lado, existen otros que no han encontrado relación del tratamiento con la HbA1c ni con la resistencia insulínica (124).

En cuanto al metabolismo lipídico, la evolución de los niveles de c-HDL y triglicéridos tras el tratamiento antiviral eficaz ofrece resultados contradictorios (106), manteniéndose inalterados en algunos trabajos (124,125) o consiguiendo elevación de c-HDL o disminución de triglicéridos en otros (106) .

Sin embargo, todos coinciden en que la RVS asociada a AAD se relaciona con un aumento significativo de CT y c-LDL, que confiere un perfil lipídico más proaterogénico (112,124–127) y que podría relacionarse con la progresión del GIM y de la ateromatosis subclínica a más largo plazo. Por tanto, recomiendan una monitorización estrecha y durante más tiempo de los niveles de lípidos, con el objetivo de evaluar su impacto clínico en términos de ATS y ECV en los pacientes que hayan alcanzado una respuesta viral sostenida (126) tras tratamiento antiviral (125).

Uno de los trabajos más completos y que trata la relación entre RVS y ATS, es el de Revuelto Artigas *et al.* (109). Llevaron a cabo un control ecográfico a los 12 meses del tratamiento antiviral con AAD efectivo, observando una leve tendencia a la mejoría de la media del GIM y, sin embargo, un ligero aumento (6 %; $p = 0.063$) de placa ateromatosa en territorios carotídeo y femoral, sin llegar en ninguno de los dos casos, a la significación estadística (Figura 27). Sí que observaron un aumento del número de placas en este periodo de tiempo ($p = 0.006$) aunque sin hallar diferencias significativas en el área total de las placas detectadas ($p = 0.281$) ni tampoco en su distribución vascular (territorio carotídeo, femoral, o ambos) ($p = 0.245$).

Estas diferencias no se observaron de forma global, ni al subdividir a los pacientes en grupos según los factores de riesgo cardiovascular y severidad de la enfermedad hepática.

También, tras el año de finalizar el tratamiento, objetivaron un perfil lipídico menos favorable, con un incremento significativo de la media de CT ($p < 0.001$), colesterol no HDL ($p < 0.001$), c-LDL ($p < 0.001$), e índice aterogénico (CT/HDL) ($p < 0.001$). No hubo modificación en los niveles de c-HDL ni triglicéridos ni en el coeficiente de insulinoresistencia (TG/HDL).

En lo que respecta a la composición de la placa ateromatosa, se observó una tendencia no significativa a la disminución de la proporción de lípidos de las placas carotídeas y a un aumento del porcentaje de fibrosis y calcio, lo que conlleva placas más estables que se asociarían a menor riesgo de ECV (128).

En las placas del territorio femoral no se encontraron estas variaciones.

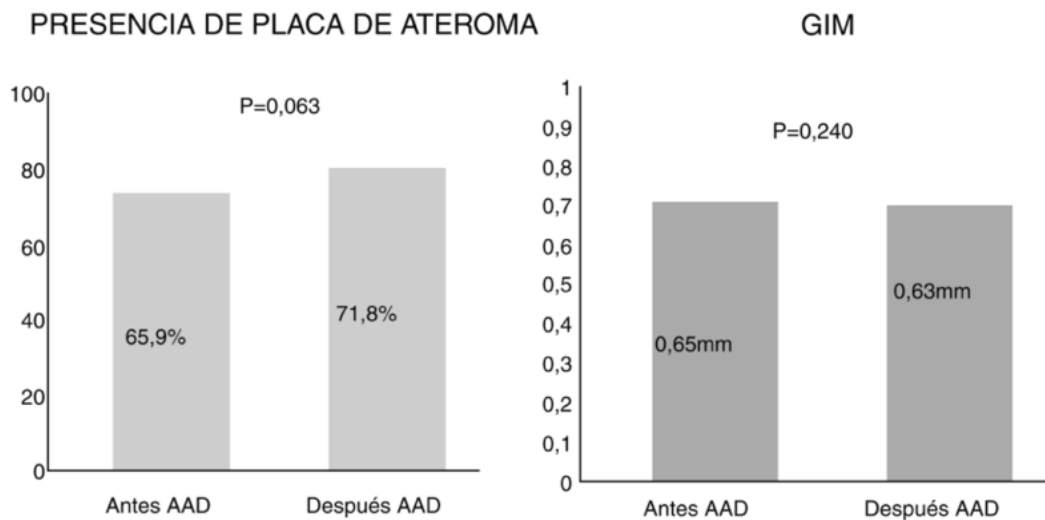


Figura 27. GIM y presencia de placas de ateroma antes y después de tratamiento con AAD

AAD: antivirales de acción directa; GIM: grosor íntima-media.

Fuente: Revuelto Artigas *et al.*(109).

El estudio de Carrero *et al.* (124) observó, en los pacientes con RVS tras 2 años de haber finalizado el tratamiento, un aumento significativo de CT ($p = 0.008$) y de c-LDL ($p = 0.024$) que fue además clínicamente relevante, al objetivar un incremento de riesgo medido por el Score de riesgo Framingham ($p < 0.001$). Los autores no observaron un impacto significativo de la respuesta viral sostenida en el GIM ($p = 0.320$).

La RVS no demostró tener efecto en la rigidez arterial, ni en los biomarcadores inflamatorios ni de disfunción endotelial (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, ICAM-1 y VCAM-1) ($p > 0.05$). Tampoco en la insulinoresistencia o niveles de HbA1c.

Por su parte, Spaziante *et al.* (125) observaron un incremento especialmente alto de CT y c-LDL en los tomadores de IP, en concreto darunavir/r, recomendando un control estrecho de los niveles de colesterol en los pacientes sometidos a una erradicación exitosa del VHC con AAD y que son tomadores de IP (en especial darunavir o lopinavir potenciados con ritonavir) por el aumento de riesgo cardiovascular.

Se necesitan más estudios, con tamaños muestrales mayores y con seguimiento a más largo plazo, que evalúen el impacto clínico que tiene la modificación del perfil lipídico en la población coinfectada por el VIH/VHC y tratada de forma exitosa con AAD.

1.7 Justificación

La coinfección por el VHC en los pacientes con VIH se ha asociado con mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares.

A pesar de ello, las evidencias a favor de la relación entre la coinfección y la presencia de ateromatosis subclínica son débiles, mostrando una tendencia a la asociación, aunque no significativa.

Además, son limitados los estudios en la literatura que tratan del abordaje mediante ecografía de las arterias carotídeas y femorales en busca de placas de ateroma en pacientes coinfectados, a pesar de ser territorios de fácil acceso para el estudio ecográfico.

Este proyecto se desarrolla con la intención de aportar nuevas evidencias acerca de la relación entre la coinfección VIH/VHC y la presencia de ateromatosis subclínica, incidiendo en la importancia de la ecografía como herramienta complementaria fundamental para la detección y categorización de la placa de ateroma.

Esta técnica ayudaría a reclasificar el riesgo vascular de estos pacientes, de forma que pudieran beneficiarse de estrategias en prevención primaria encaminadas a disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en el futuro y mejorar su calidad de vida.

2 OBJETIVOS

1. Definir los factores de riesgo tradicionales más prevalentes en nuestra cohorte de pacientes VIH y coinfectados VIH/VHC.
2. Determinar los factores asociados con la infección VIH que se relacionan con la ateromatosis subclínica.
3. Evaluar si la coinfección VIH/VHC, en comparación con los monoinfectados, implica mayor presencia de ateromatosis subclínica.
4. Valorar los factores clínicos y analíticos asociados a la presencia de placa de ateroma.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño

Estudio transversal y multicéntrico sobre la cohorte de pacientes infectados por el VIH y coinfectados VIH/VHC de la provincia de Huelva.

3.2 Ámbito

El estudio se ha llevado a cabo por la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular del Hospital Infanta Elena junto con la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infanta Elena y la del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

3.3 Población de estudio

La población VIH de la provincia de Huelva está registrada en una base de datos que incluye actualmente un total de 1208 pacientes y está gestionada por el programa informático Aplicación de Control Hospitalario (ACyH®), que utilizan las Unidades de Enfermedades Infecciosas de los Hospitales Infanta Elena y Juan Ramón Jiménez de Huelva. Este programa es ampliamente utilizado en varios hospitales del Sistema Nacional de Salud, forma parte de la cohorte VACH (estudio de cohortes multicéntrico que evaluó los cambios epidemiológicos de la infección por VIH en España) (129) y recopila datos demográficos y clínicos, categoría de transmisión del VIH, datos serológicos e inmunoviroológicos, historia de tratamientos antirretrovirales realizados, comorbilidades, enfermedades oportunistas y datos específicos de enfermedades no relacionadas con el VIH.

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva a partir de los que reunían los criterios necesarios para entrar a formar parte del estudio.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: debían cumplirse los tres criterios para incluir al paciente en el estudio.

- Infección VIH de ≥ 10 años de evolución.
- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años, ambos incluidos.
- Firma de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: la presencia de cualquiera de los siguientes criterios, excluía al paciente del estudio.

- Cirrosis hepática clase C según la clasificación Child-Pugh.
- Serología positiva a virus de la hepatitis B (VHB).
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Enfermedad renal crónica (Filtrado Glomerular por CKD-EPI < 60 ml/min).
- Antecedentes de enfermedad vascular documentada, entendida como tal:
 - síndrome coronario agudo
 - infarto agudo de miocardio
 - aneurisma aórtico
 - ictus isquémico o hemorrágico
 - accidente isquémico transitorio (AIT)
 - enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente, dolor o parestesias en reposo, lesiones tróficas, gangrena establecida)
 - revascularización coronaria (percutánea o bypass) o cualquier otro procedimiento de revascularización arterial
 - placa visualizada en angiografía coronaria o en ecografía carotídea o estenosis arterial objetivada a cualquier nivel $> 50\%$).

3.5 Cálculo del tamaño muestral

Para estimar el tamaño de muestra necesario para determinar si la coinfección VIH/VHC se asocia a diferente grado de severidad de ateromatosis en relación con los mono infectados VIH, se partió de los siguientes supuestos:

1. La potencia estadística esperada (1-beta) sería del 80 %, con un error alfa del 5 %.
2. La prevalencia esperada de placa de ateroma en pacientes con mono infección por VIH se estima en los distintos estudios revisados entre el 6 % y el 55 %. En dos estudios que comparan esta presencia de placa en pacientes mono infectados y coinfectados VIH/VHC se encuentran unas prevalencias respectivamente, de 14 % y 44 % (116) y de 8 % y de 21 % (114).
3. En la base de datos de los pacientes VIH el porcentaje de pacientes con coinfección VIH/VHC fue del 28.77 %. Con la aplicación OpenEpi (método de Kelsey) para el cálculo del tamaño muestral, asumiendo las cifras menos favorables (114), se obtiene un tamaño de muestra mínimo de 68 pacientes con coinfección VIH/VHC y 167 con mono infección VIH. Asumiendo un 10 % de pérdidas, el tamaño de muestra a alcanzar se establece en 75 pacientes con coinfección VIH/VHC y 184 pacientes con mono infección VIH.

3.6 Consentimiento informado

Tras haber sido seleccionados, los pacientes fueron citados en la consulta de la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular donde, tras comprobar de nuevo los criterios de inclusión y exclusión, se informó de la finalidad y en qué consistía el estudio. Tras ello se les solicitó su participación en el mismo previa solicitud de la lectura de la hoja de información al paciente (ANEXO I) y firma del consentimiento informado (ANEXO II).

3.7 Comité de ética

Este estudio ha sido aprobado por el comité de Ética de Investigación de la provincia de Huelva con el código: JFS-ATE-2017-01 (ANEXO III).

3.8 Variables del estudio

- *Datos de filiación:*
 - Nombre del paciente
 - Número de historia clínica (NHC)
 - Número de Historia Única de Salud de Andalucía (NUHSA)
 - Sexo (0 = hombre; 1 = mujer)
 - Edad (años)
 - Fecha de inclusión en el estudio (día/mes/año)

- *Parámetros clínicos extraídos de la base de datos ACyH®:*
 - Hipertensión arterial (0 = no; 1 = sí)
 - Diabetes mellitus (0 = no; 1 = sí).
 - Hipercolesterolemia (0 = no; 1 = sí).
 - Tabaquismo (activo o haber fumado durante los 10 años previos) (0 = no; 1 = sí)
 - Antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz (padre o hermano que hayan tenido enfermedad cardiovascular con < 55 años, o madre o hermana que la hayan sufrido siendo menores de 65 años) (0= no; 1 = sí)
 - Años de exposición a VIH hasta la realización de la ecografía
 - Toma de IP (0 = no; 1 = sí)
 - Tratamiento con IP (darunavir) (0 = no; 1 = sí)
 - Tratamiento con IP (atazanavir) (0 = no; 1 = sí)
 - Tratamiento con IP (lopinavir) (0 = no; 1 = sí)

- *Parámetros analíticos extraídos de la base de datos ACyH®:*
 - Perfil lipídico (colesterol total, c-LDL directo, c-HDL, triglicéridos) (mg/dL)
 - Índice paquetes/año
 - Cociente CD4/CD8 más cercano a la ecografía
 - Nadir CD4 (células/ μ L)
 - CD4 al diagnóstico de infección por VIH (células/ μ L)
 - Presencia de IgG anti-VHC (0 = no; 1 = sí)
 - Presencia de IgG anti-CMV (0 = no; 1 = sí)

- *Variables derivadas del estudio ecográfico carotídeo y femoral:*
 - Presencia de placa de ateroma (0= no; 1= sí)
 - Territorio de localización de la placa: carotídeo (0= no; 1= sí), femoral (0= no; 1= sí) o ambas (0= no; 1= sí)

3.9 Análisis de datos

El análisis de los datos, tras la comprobación de valores faltantes y la coherencia de los valores, consistió en una primera fase descriptiva, en la que se estimó la frecuencia global y por grupos de mono/coinfección de los factores clínicos, analíticos y del estudio ecográfico.

El análisis principal consistió en el análisis de regresión logística múltiple, con variable dependiente la presencia o no de placa de ateroma, y utilizando como variable predictora la mono/coinfección, y como variables de control iniciales las posiblemente asociadas a la presencia de ateroma: antecedentes familiares de enfermedad vascular precoz, tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes, tiempo de infección VIH, niveles de inmunidad de VIH y VHC y exposición a TAR.

Se analizó el área bajo la curva ROC como aproximación al rendimiento diagnóstico en una ecuación de predicción de existencia de placa ateromatosa.

3.9.1 Medios utilizados para la realización del proyecto.

- Consulta de la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular donde se informó sobre el estudio y el paciente decidía acceder a participar en el mismo mediante la firma del consentimiento informado.
- Ecógrafo con sonda vascular disponible en consulta, marca Toshiba Medical System, modelo: Aplio XG.
- Apoyo metodológico y estadístico de la Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud y el Departamento de Enfermería de la Universidad de Huelva.

3.9.2 Procedimiento

Tras haber sido seleccionados de la base de datos de ACyH®, los pacientes fueron valorados en la consulta de la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, donde se comprobaron de nuevo los criterios de inclusión y se firmó el consentimiento informado.

Seguidamente se llevó a cabo el estudio ecográfico de los territorios vasculares carotídeo (que incluye carótida común, bulbo, carótida interna y externa de ambos lados: derecho e izquierdo) y femoral (común y superficial, también de ambos lados), en las dos paredes arteriales, proximal y distal y en segmentos de mínimo 10 mm de longitud, o menor en el caso del bulbo o carótida interna, por ser zonas más tortuosas. Se utilizó la ecografía-doppler color vascular modo b de alta resolución, siguiendo el protocolo de consenso de Mannheim 2004-2006 (130).

Los técnicos que tomaron las mediciones no conocían las características clínicas de los participantes.

Los resultados se incluyeron en una base de datos creada para tal fin y que cumple con las garantías de confidencialidad y con las normas de protección de datos. El acceso a la misma por parte de los profesionales se encuentra restringido y la explotación de datos realizada para esta investigación se llevó a cabo de forma anonimizada.

4 RESULTADOS

Se revisaron los historiales clínicos y determinaciones analíticas de los 1208 pacientes VIH registrados en la base de datos de ACyH® en octubre 2020.

Se descartaron 809, detallados en la Figura 28.

Se seleccionaron 399 pacientes. Durante el período entre octubre de 2020 y julio de 2021 se citó a estos pacientes en consulta. No acudieron a la cita 215 y uno rechazó participar.

Finalmente se incluyeron 183 pacientes, que aceptaron su inclusión en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

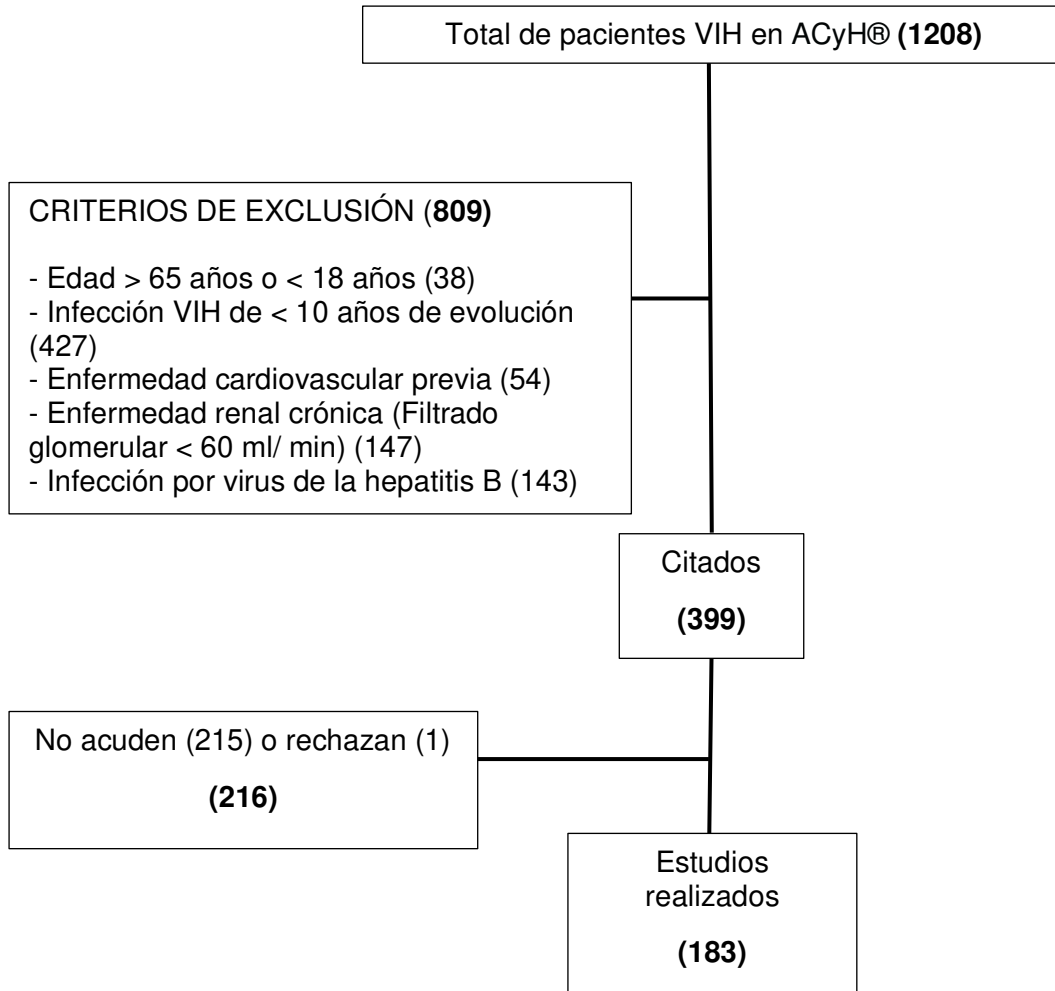


Figura 28. Selección de pacientes con criterios de inclusión y exclusión

ACyH®: Hospital Control Application

4.1 Características generales de la muestra

Se incluyeron un total de 183 pacientes con infección VIH. 57 (31.14 %) fueron mujeres y 126 (68.85 %) fueron hombres. La media de edad fue de 51.84 años. 69 pacientes (37.70 %) no presentaron placa de ateroma y 114 (62.29 %) mostraron ateromatosis subclínica detectada en el estudio ecográfico. De ellos, el 83.32 % tenía placa ateromatosa en territorio carotídeo, el 57.93 % en arterias femorales y el 41.2 % tenía placa en ambos territorios vasculares. 118 eran mono infectados VIH y 65 presentaban coinfección VIH/VHC.

4.2 Relación de los factores de riesgo cardiovascular clásicos con la ateromatosis subclínica

Se valoró la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en función de la presencia o no de placa de ateroma (Tabla 1).

La edad resultó estar claramente relacionada con la presencia de ATS, siendo la media 5.3 años mayor en el grupo con placa que en el que no la presentaban ($p < 0.001$).

En nuestra muestra se encontró una prevalencia de ateromatosis subclínica algo mayor en las mujeres que en los varones (64.9 % vs 61.6 %), sin llegar a mostrar significación en la asociación ($p = 0.668$). Como puede apreciarse en la Figura 29, la presencia de placa fue mayor en las mujeres y fue superior en los pacientes coinfectados por VIH/VHC en comparación con los mono infectados VIH, tanto en hombres como en mujeres.

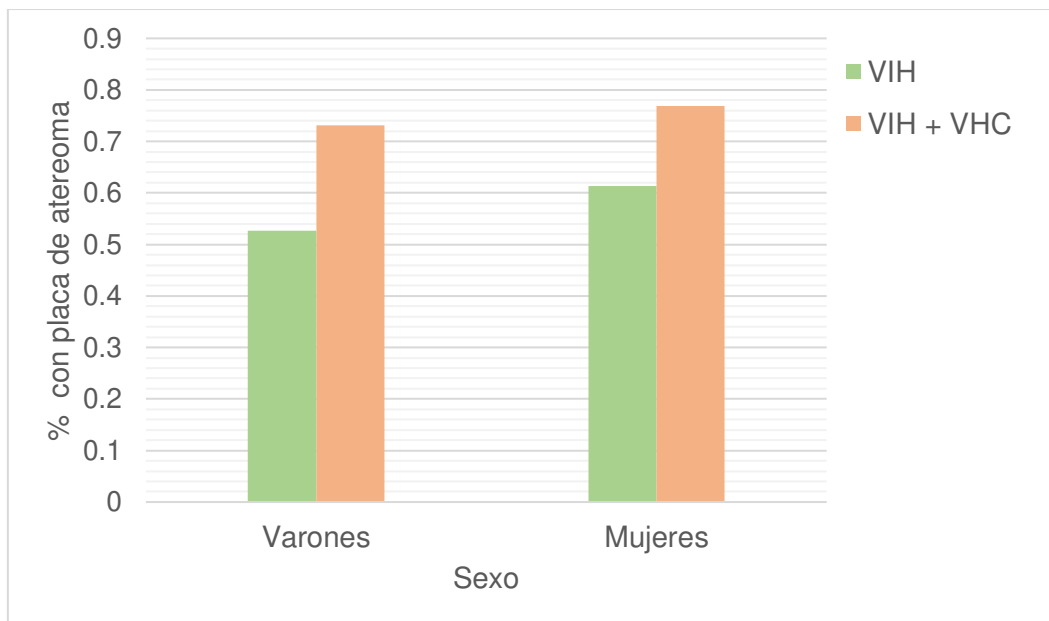


Figura 29. Prevalencia de ateromatosis subclínica según sexo

El tabaquismo mostró relación significativa con la presencia de ateromatosis subclínica, habiéndose detectado placa en el 72.7 % de los fumadores y en el 50 % de los no fumadores ($p = 0.002$). La media del índice paquetes/año fue más del doble en los pacientes con ATS en comparación con los que no presentaron placa (11.89 vs 5.88; $p = 0.001$).

La hipercolesterolemia se mostró como posible predictor de ATS. El 70.7 % de los pacientes con hipercolesterolemia presentó placa vs el 56.5 % que la presentó del grupo sin hipercolesterolemia ($p = 0.052$). No obstante, no se observaron diferencias significativas entre las medias de los valores de colesterol total, c-LDL, c-HDL ni de triglicéridos entre los pacientes con y sin ateromatosis subclínica.

El porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz que presentó placa de ateroma fue de forma no significativa superior al de aquellos sin antecedentes familiares cardiovasculares (81.8 % vs 61.0 %; $p = 0.168$). La ausencia de significación estadística podría estar relacionada con el escaso número de pacientes con antecedentes familiares de ECV presente en nuestra muestra.

Factores de riesgo cardiovascular clásicos		SIN PLACA DE ATEROMA	CON PLACA DE ATEROMA	valor p
		Media; DE N (%)	MEDIA; DE N (%)	
N		69 (37.70 %)	114 (62.29 %)	
Edad		48.51; 7.96	53.86; 8.20	< 0.001
Edad ≥ 60 años	Sí	2 (7.7 %)	24 (92.3 %)	0.001
	No	67 (42.7 %)	90 (57.3 %)	
Sexo	Mujeres	20 (35.1 %)	37 (64.9 %)	0.623
	Varones	49 (38.9 %)	77 (61.1 %)	
Hipertensión arterial	Sí	21 (31.8 %)	45 (68.2 %)	0.217
	No	48 (41 %)	69 (59 %)	
Diabetes mellitus tipo 2	Sí	9 (29 %)	22 (71 %)	0.274
	No	60 (39.5%)	92 (60.5 %)	
Hipercolesterolemia	Sí	22 (29.3 %)	53 (70.7 %)	0.052
	No	47 (43.5 %)	61 (56.5 %)	
Tabaquismo	Sí	27 (27.3 %)	72 (72.7 %)	0.002
	No	42 (50 %)	42 (50 %)	
Historia familiar de ECV precoz	Sí	2 (18.2 %)	9 (81.8 %)	0.168
	No	67 (39 %)	105 (61 %)	
Colesterol total (mg/dL)		212.58; 46.87	218.81; 48.17	0.393
LDL-c directo (mg/dL)		145.50; 43.08	149.61; 46.30	0.551
HDL-c (mg/dL)		52.88; 16.13	54.91; 15.66	0.402
Triglicéridos (mg/dL)		154.14; 121.31	145.24; 90.44	0.572
Índice paquetes/año		5.88; 10.47	11.89; 13.89	0.001

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y placa de ateroma

DE: desviación estándar

4.3 Relación de los factores de riesgo cardiovascular específicos de la infección por VIH con la ateromatosis subclínica

La coinfección por el VHC se asoció de forma significativa a la presencia de ateromatosis subclínica, presentando placa el 73.8 % de los coinfectados y el 55.9 % de los mono infectados ($p = 0.017$).

Se valoró la prevalencia del resto de los factores de riesgo cardiovascular específicos de la infección por VIH según la presencia de ateromatosis subclínica (Tabla 2).

Los pacientes con placa de ateroma presentaron de media 4.07 años más de exposición al VIH con respecto al grupo sin placa ($p = 0.001$).

El grado de actividad inmunitaria y el estado proinflamatorio medido por los niveles de CD4 y CD8 se relacionó con la presencia de placa de ateroma: un cociente CD4/CD8 < 0.7 se asoció a ATS ($p = 0.003$).

La media del nadir CD4 fue significativamente más baja en los pacientes con placa de ateroma, que en los que no la presentaban ($p = 0.010$) y el grupo con ATS mostró un peor perfil inmunitario, con un CD4 más bajo al diagnóstico de infección VIH en comparación con el grupo sin ATS ($p = 0.049$). Sin embargo, entre los dos grupos no se observó una diferencia de medias del cociente CD4/CD8 marcada, aunque los pacientes con placa tendieron a un menor cociente CD4/CD8 ($p = 0.06$). El 100 % de los pacientes con cociente < 0.3 presentaron ATS ($p = 0.001$) y de los pacientes con CD4/CD8 > 1.7, ninguno mostró placa ateromatosa.

En cuanto al tratamiento antirretroviral realizado con IP, se encontró que la utilización de inhibidores de proteasa fue mayor en el grupo con ATS (70.6 % vs 29.4 %; $p = 0.009$).

Se observó que los pacientes que tomaron darunavir, atazanavir o lopinavir/ritonavir presentaron de forma no significativa más frecuencia de placa en general que los que no los tomaron y lo mismo ocurrió en los territorios carotídeo y femoral.

Factores de riesgo cardiovascular específicos		SIN PLACA DE ATEROMA	CON PLACA DE ATEROMA	valor p
		Media; DE N (%)	MEDIA; DE N (%)	
IgG anti-VHC	Sí	17 (26.2 %)	48 (73.8 %)	0.017
	No	52 (44.1 %)	66 (55.9 %)	
CD4/CD8 < 0.7	Sí	13 (22 %)	46 (78 %)	0.003
	No	56 (45.2 %)	68 (54.8 %)	
CD4/CD8 < 0.3	Sí	0 (0 %)	17 (100 %)	0.001
	No	69 (41.6 %)	97 (58.4 %)	
CD4/CD8 > 1.7	Sí	18 (100 %)	0 (0 %)	< 0.001
	No	51 (30.90 %)	114 (69.09 %)	
IgG anti-CMV	Sí	38 (36.53 %)	66 (63.46 %)	0.288
	No	31 (39.24 %)	48 (60.75 %)	
Tratamiento con IP	Sí	30 (29.4 %)	72 (70.6 %)	0.009
	No	39 (48.1 %)	42 (51.9 %)	
Tratamiento con IP (Darunavir)	Sí	26 (33.8 %)	51 (66.2 %)	0.349
	No	43 (40.6 %)	63 (59.4 %)	
Tratamiento con IP (Atazanavir)	Sí	5 (27.8 %)	13 (72.2 %)	0.36
	No	64 (38.8 %)	101 (61.2 %)	
Tratamiento con IP (Lopinavir/r)	Sí	1 (14.3 %)	6 (85.7 %)	0.192
	No	68 (38.6 %)	108 (61.4 %)	
Media del cociente CD4/CD8		1.05; 0.39	0.92; 0.52	0.06
Nadir células CD4 (células/ μ L)		231.94; 175.85	166.17; 141.4	0.010
CD4 al diagnóstico (células/ μ L)		431.23; 278.56	347.33; 276.56	0.049
Años de exposición a VIH*		18.04; 7.98	22.11; 8.06	0.001

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular específicos y placa de ateroma

*hasta el momento de realización del estudio ecográfico vascular

DE: desviación estándar

4.4 Capacidad predictora de la coinfección por VHC de la presencia de ateromatosis subclínica

Teniendo en cuenta la influencia conjunta y simultánea de los factores de riesgo clásicos y específicos relacionados con placa, se confirmó, como respuesta a la hipótesis principal del estudio, que el VHC se asoció de forma significativa a la presencia de ateromatosis subclínica (OR: 2.302; IC 95 %: 1.12-4.73; $p = 0.023$) (Tabla 3).

Se exploraron, no obstante, los posibles factores de confusión que pudieron afectar a esta asociación entre infección por VHC y placa de ateroma:

Se observó que la edad influyó en el efecto que la coinfección VIH/VHC ejercía sobre la presencia de placa: se pudo observar que, en el grupo de < 60 años la presencia de coinfección VIH/VHC se asoció a mayor prevalencia de placa de ateroma. En el grupo de ≥ 60 años existió en general una mayor presencia de ATS con respecto al grupo más joven, en cambio, desapareció el efecto de la coinfección VIH/VHC como generador de placa (Figura 30).

A pesar de lo referido, en la regresión logística múltiple no se observó interacción entre edad ≥ 60 años y VHC ($p = 0.356$).

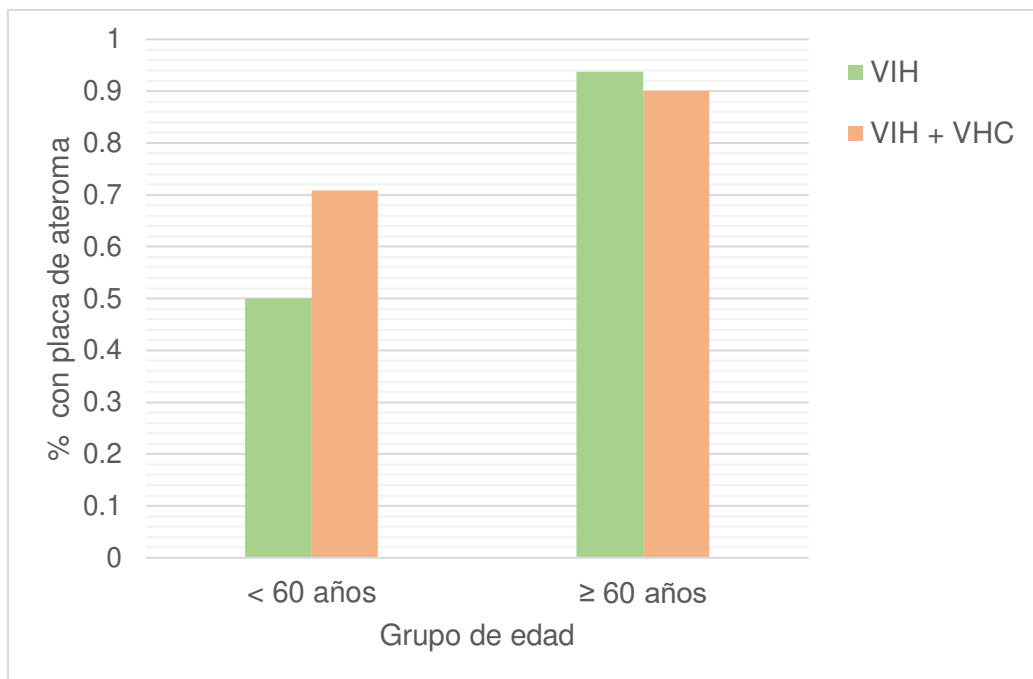


Figura 30. Edad ≥ 60 años como variable que influye en el efecto de la coinfección VIH/VHC sobre la presencia de placa

El sexo mujer continuó resultando asociado de forma no significativa a la presencia de placa (OR: 1.248; IC 95 %: 0.595- 2.616; $p = 0.558$).

Se seleccionó la forma de las siguientes variables que aportaba mayor información predictiva: la edad como variable numérica continua resultó ser más informativa que la edad estratificada por grupos de edad (mayor y menor de 60 años). Sin embargo, al incluirla como variable de control numérica continua en la ecuación de predicción, redujo la fuerza del efecto del VHC sobre la presencia de placa. Este efecto continuó aumentando la probabilidad de ateromatosis, pero ya sin significación estadística. El tabaquismo resultó ser más relevante que el índice paquetes/año y el $CD4/CD8 < 0.7$ fue la forma más informativa del cociente $CD4/CD8$.

Teniendo en cuenta la influencia conjunta y simultánea de las variables clásicas (grupo edad ≥ 60 años, tabaco e hipercolesterolemia) y específicas de VIH (coinfección por VHC, $CD4/CD8 < 0.7$, tratamiento con IP, nadir $CD4$, $CD4$ al diagnóstico, años de exposición a VIH) predictoras de ateromatosis subclínica, se demostró mediante el análisis de regresión logística múltiple la asociación independiente entre presencia de

ateromatosis subclínica y coinfección por VHC, edad \geq 60 años, tabaquismo e hipercolesterolemia (Tabla 3).

Variable	Coeficiente (b)	Valor p	OR	IC 95 % para OR	
				Límite inferior	Límite superior
IgG anti-VHC	0.834	0.023	2.302	1.120	4.730
Grupo de edad \geq 60 años	2.522	0.001	12.459	2.645	58.689
Tabaquismo	1.085	0.002	2.961	1.509	5.810
Hipercolesterolemia	0.908	0.011	2.478	1.236	4.971

Tabla 3. Análisis de factores de riesgo cardiovascular asociados a ateromatosis subclínica

Los coeficientes y OR están ajustados por las demás variables presentes en el modelo

4.5 Capacidad predictora de las variables asociadas a aterosclerosis subclínica

Se analizó la capacidad de predicción de aterosclerosis del conjunto de factores predictores de placa mediante análisis de regresión logística múltiple (Tabla 4).

Variable	Coeficiente (b)	Valor p	OR	IC 95 % para OR	
				Límite inferior	Límite superior
Edad	0.048	0.030	1.050	1.005	1.097
Hipercolesterolemia	0.558	0.133	1.748	0.844	3.617
Tabaquismo	1.108	0.002	3.027	1.495	6.129
IgG anti-VHC	0.272	0.514	1.313	0.580	2.971
CD4/CD8 < 0.7	0.834	0.047	2.302	1.010	5.244
Nadir células CD4 (células/ μ L)	0.000	0.798	1	0.997	1.004
CD4 al diagnóstico (células/ μ L)	-0.002	0.086	0.998	0.997	1.000
Años de exposición a VIH*	0.034	0.203	1.034	0.982	1.089
Tratamiento con IP	0.370	0.327	1.448	0.690	3.038

Tabla 4. Análisis de regresión logística múltiple de factores predictores de placa

Los coeficientes y OR están ajustados por las demás variables presentes en el modelo

*hasta el momento de realización del estudio ecográfico vascular

Teniéndose en cuenta todas las variables incluidas en la ecuación (edad, hipercolesterolemia, tabaquismo, coinfección por VHC, CD4/CD8 < 0.7, nadir CD4, CD4 al diagnóstico, años de exposición a VIH y tratamiento con IP, se obtuvo un rendimiento diagnóstico de placa medido mediante el área bajo la curva del 77.5 % (IC 95 %: 70.6-84.4 %) (Figura 31).

Área	Error estándar	Valor p	IC 95 % para OR	
			Límite inferior	Límite superior
0.775	0.035	< 0001	0.706	0.844

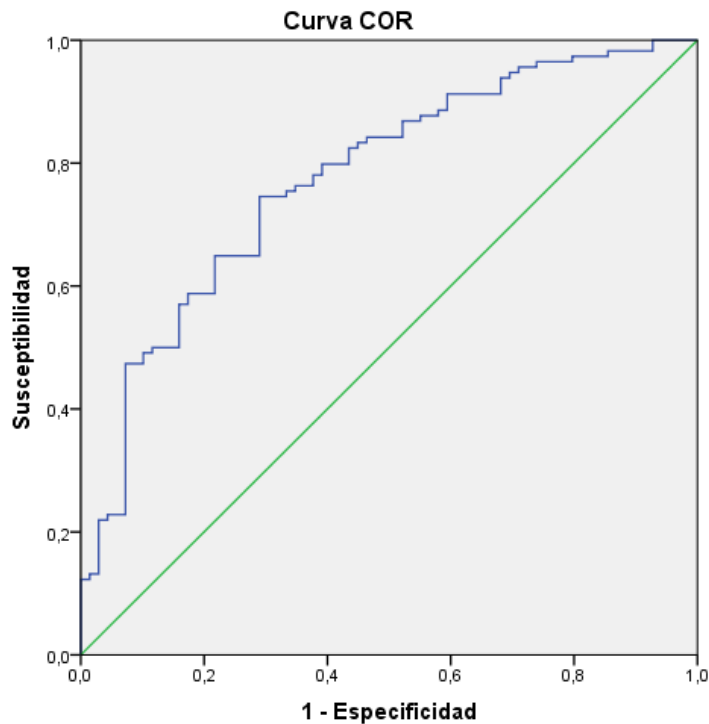


Figura 31. Curva de características operativas del receptor para evaluar el rendimiento diagnóstico de ateromatosis subclínica de las 9 variables asociadas a placa

Las variables fueron: edad, hipercolesterolemia, tabaquismo, coinfección por VHC, CD4/CD8 < 0.7, nadir células CD4, CD4 al diagnóstico, años de exposición a VIH y tratamiento con IP.

Con el ajuste por todas las variables presentes en el modelo, se seleccionaron aquellas que aportaron mayor información predictiva: edad, tabaquismo y CD4/CD8 < 0.7) (Tabla 5).

Se analizó la capacidad de predicción de estas tres variables (edad, tabaquismo y CD4/CD8 < 0.7) mediante análisis de regresión logística múltiple (Tabla 5) obteniéndose un rendimiento diagnóstico de placa medido mediante el área bajo la curva del 75.3 % (IC 95 %: 64-80 %) (Figura 32).

Variable	Coeficiente (b)	Valor p	OR	IC 95 % para OR	
				Límite inferior	Límite superior
Edad	0.070	0.001	1.072	1.029	1.117
Tabaquismo	1.020	0.003	2.772	1.426	5.390
CD4/CD8 < 0.7	1.028	0.008	2.795	1.310	5.967

Tabla 5. Análisis de regresión logística múltiple de los factores con mayor capacidad predictora de placa

Los coeficientes y OR están ajustados por las demás variables presentes en el modelo

La probabilidad global de acierto de presencia de placa fue del 63.2 %, siendo el 22.8 % de la variabilidad en la presencia de placa dependiente de estas tres variables (R cuadrado de Nagelkerke = 0.228).

Área	Error estándar	Valor p	IC 95 % para OR	
			Límite inferior	Límite superior
0.753	0.036	< 0001	0.682	0.823

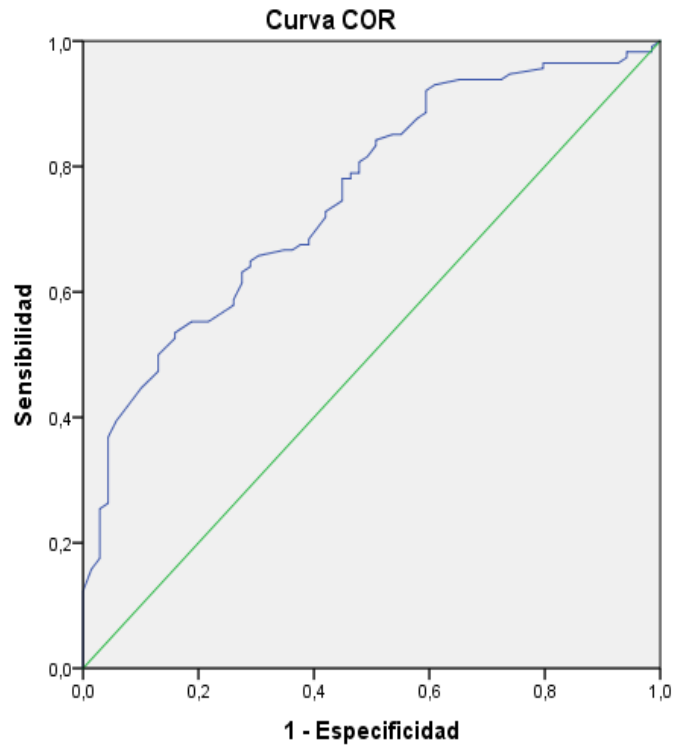


Figura 32. Curva de características operativas del receptor para evaluar el rendimiento diagnóstico de ateromatosis subclínica de las tres variables asociadas a placa

Las variables fueron: edad, tabaquismo y CD4/CD8 < 0.7

Se observó que la capacidad predictiva del conjunto de las 9 variables fue muy similar a la del conjunto de los tres factores edad, tabaquismo y CD4/CD8 < 0.7 (77.5 % vs 75.3 %), por lo que, por el principio de parsimonia se escogió la conjunción de estos tres factores, obteniéndose una fórmula (Figura 33) que permitió un rendimiento diagnóstico de ateromatosis subclínica medido mediante el área bajo la curva del 75.3 % (IC 95 %: 64-80 %).

$$P(\text{Placa}) = \frac{1}{(1 + e)^{[-(3.963 - 0.077 * \text{Edad} - 0.092 * (\text{si } \frac{CD4}{CD8} < 0.7) - 0.933 (\text{si tabaquismo})]}}$$

Figura 33. Fórmula predictora de ateromatosis subclínica

4.6 Factores de riesgo asociados a ateromatosis subclínica en función del territorio

4.6.1 Territorio carotídeo

Se detectó placa de ateroma en territorio carotídeo en 95 pacientes (51.91 %).

Se valoró la presencia de factores de riesgo cardiovascular en función de la presencia o no de placa de ateroma en territorio carotídeo (Tabla 6).

- Entre los factores de riesgo clásicos:

La edad continuó estando relacionada con la presencia de ATS ($p < 0.001$), con una diferencia de medias de edad 5.01 años mayor en el grupo con placa carotídea.

El porcentaje de mujeres con ateromatosis subclínica carotídea fue del 57.9 %, ligeramente superior al de los varones (49.2 %), sin llegar a ser esta diferencia significativa.

La hipercolesterolemia no mostró asociación con ATS carotídea ($p = 0.128$), aunque se encontró una tendencia a la significación entre las medias de c-HDL entre el grupo con y sin placa (56.334 vs 51.786; $p = 0.052$). No se observaron diferencias significativas entre las medias del resto de los valores lipídicos.

El 60.6 % de los hipertensos presentó placa en territorio carotídeo, en comparación con el 47 % de los normotensos a los que se les detectó placa carotídea ($p = 0.077$). La HTA presentó por tanto una tendencia a la asociación con la presencia de ATS en carótidas.

La asociación del tabaquismo con la ateromatosis subclínica carotídea se mostró cercana a la significación ($p = 0.096$). Sin embargo, la media del índice paquetes/año resultó significativamente mayor entre los pacientes con placa (11.52 vs 7.59; $p = 0.039$).

La historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz se relacionó con ATS carotídea (81.8 % de los pacientes con antecedentes familiares, en comparación con el 50 % de aquellos sin historial familiar; $p = 0.041$), aunque se debe tener presente el pequeño número de pacientes con antecedentes familiares de ECV en nuestra muestra.

- Entre los factores de riesgo relacionados con la infección por VIH:

El 66.1 % de los pacientes con un cociente CD4/CD8 < 0.7 presentó ATS carotídea vs el 45.2 % que presentó placa carotídea entre los que tenían un cociente CD4/CD8 ≥ 0.7. Se observó una relación significativa entre el cociente CD4/CD8 < 0.7 y ateromatosis subclínica en el territorio vascular carotídeo (p = 0.008).

Entre aquellos que tenían placa, algo más de la mitad (55.4 %) estaban coinfectados por el VHC. El 50 % fueron mono infectados (p = 0.485).

Los pacientes con ateromatosis subclínica carotídea presentaron de media 3.33 años más de exposición al VIH, contando hasta el momento de la realización del estudio ecográfico vascular, lo que muestra una diferencia significativa en comparación con los que no tenían placa en carótidas (p = 0.006).

Factores de riesgo cardiovascular		SIN PLACA DE ATEROMA CAROTÍDEA	CON PLACA DE ATEROMA CAROTÍDEA	valor p
		Media; DE	MEDIA; DE	
		N (%)	N (%)	
n		88 (48.08 %)	95 (51.91 %)	
Edad		49.24; 7.81	54.25; 8.43	< 0.001
Sexo	Mujeres	24 (42.1 %)	33 (57.9 %)	0.276
	Varones	64 (50.8 %)	62 (49.2 %)	
Hipertensión arterial	Sí	26 (39.4 %)	40 (60.6 %)	0.077
	No	62 (53.0 %)	55 (47 %)	
Diabetes mellitus tipo 2	Sí	12 (38.7 %)	19 (61.3 %)	0.252
	No	76 (50 %)	76 (50 %)	
Hipercolesterolemia	Sí	31 (41.3 %)	44 (58.7 %)	0.128
	No	57 (52.8 %)	51 (47.2 %)	
Tabaquismo	Sí	42 (42.4 %)	57 (57.6 %)	0.096
	No	46 (54.8 %)	38 (45.2 %)	
Historia familiar de ECV precoz	Sí	2 (18.2 %)	9 (81.8 %)	0.041
	No	86 (50 %)	86 (50 %)	
CD4/CD8 < 0.7	Sí	20 (33.9 %)	39 (66.1 %)	0.008
	No	68 (54.8 %)	56 (45.2 %)	
IgG anti-VHC	Sí	29 (44.6 %)	36 (55.4 %)	0.485
	No	59 (50 %)	59 (50 %)	
Años de exposición a VIH*		18.85; 8.21	22.18; 7.99	0.006
Colesterol total (mg/dL)		211.31; 46.49	221.23; 48.46	0.160
LDL-c directo (mg/dL)		145.13; 42.05	150.77; 47.70	0.399
HDL-c (mg/dL)		51.78; 15.64	56.33; 15.76	0.052
Triglicéridos (mg/dL)		148.01; 109.47	149.14; 97.07	0.941
Índice paquetes/año		7.59; 10.99	11.52; 14.45	0.039

Tabla 6. Factores de riesgo cardiovascular y placa de ateroma en territorio carotídeo

*hasta el momento de realización de estudio ecoográfico vascular

DE: desviación estándar

Teniendo en cuenta la influencia simultánea de los factores de riesgo clásicos (edad, tabaco, índice paquetes/año, HTA, historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz) y específicos de VIH (años de exposición a VIH y CD4/CD8 < 0.7) predictores de ateromatosis subclínica carotídea, se demostró mediante el análisis de regresión logística múltiple la asociación independiente entre edad y cociente CD4/CD8 < 0.7 y presencia de placa de ateroma en territorio carotídeo (Tabla 7).

Factores de riesgo cardiovascular	OR	valor p	IC 95 % para OR	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	1.075	< 0.001	1.033	1.119
CD4/CD8 < 0.7	2.055	0.035	1.053	4.012

Tabla 7. Análisis de factores de riesgo cardiovascular asociados a ateromatosis subclínica carotídea

4.6.2 Territorio femoral

Se detectó placa de ateroma en territorio femoral en 66 pacientes (36.06 %).

Se valoró la presencia de factores de riesgo cardiovascular en función de la presencia o no de placa de ateroma en territorio femoral (Tabla 8).

- Entre los factores de riesgo clásicos:

La edad volvió a representar, como en los análisis anteriores, un factor asociado a la presencia de placa en región femoral ($p < 0.001$). La media de edad fue 4.91 años mayor en el grupo con placa, muy similar a la diferencia de medias observada en el estudio de ATS carotídea.

A diferencia de la ATS carotídea, en territorio femoral se detectó una clara mayor prevalencia de placa en varones, concretamente el doble que en mujeres (42.9 % vs 21.1 %; $p = 0.004$).

La presencia de placa femoral se observó en el 49.5 % de los fumadores, frente al 20.2 % de no fumadores en los que se detectó placa, mostrando, a diferencia de lo que ocurría en el estudio carotídeo, una clara asociación entre tabaquismo y ATS femoral ($p < 0.001$). En coherencia con lo anterior, el índice paquetes/año resultó ser más del doble en aquellos pacientes con ATS femoral (14.76 vs 6.74; $p < 0.001$).

También en las femorales la historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz se relacionó con ATS ($p = 0.05$), debiendo de nuevo tenerse en cuenta el escaso número de pacientes con antecedentes familiares de ECV en nuestra muestra a la hora de interpretar este resultado.

No se demostró asociación entre hipercolesterolemia y ATS femoral ($p = 0.541$) ni tampoco se observaron diferencias significativas entre las medias de colesterol total, c-LDL, c-HDL ni triglicéridos entre el grupo con placa y sin ella.

La hipertensión arterial tampoco se vio asociada con la presencia de placa en femorales ($p = 0.481$) y la diabetes mellitus continuó sin estar asociada, tal y como ocurría en territorio carotídeo.

- Entre los factores de riesgo relacionados con la infección por VIH:

Los pacientes con un cociente CD4/CD8 < 0.7 tendieron a presentar placa femoral de forma más frecuente que aquellos con un cociente CD4/CD8 \geq 0.7 (45.8 % vs el 31.5 %; p = 0.06).

La media de años de exposición a la infección por VIH, tomando como referencia el momento de la realización del estudio ecográfico vascular, fue de 3.62 años más en el grupo con ATS femoral que en el que no presentaba placa en este territorio (p = 0.004).

A diferencia de lo que ocurría en el análisis carotídeo, en el territorio femoral la coinfección por el VHC se asoció con placa de ateroma (p = 0.001), mostrando placa el 52.3 % de los coinfectados en comparación con el 27.1 % de los mono infectados por VIH.

Factores de riesgo cardiovascular		SIN PLACA DE ATEROMA FEMORAL Media; DE N (%)	CON PLACA DE ATEROMA FEMORAL MEDIA; DE N (%)	valor p
n		117 (63.9 %)	66 (36.1 %)	
Edad		50.07; 8.64	54.98; 7.29	< 0.001
Sexo	Mujeres	45 (78.9 %)	12 (21.1 %)	0.004
	Varones	72 (57.1 %)	54 (42.9 %)	
Hipertensión arterial	Sí	40 (60.6 %)	26 (39.4 %)	0.481
	No	77 (65.8 %)	40 (34.2 %)	
Diabetes mellitus tipo 2	Sí	17 (54.8 %)	14 (45.2 %)	0.247
	No	100 (65.8 %)	52 (34.2 %)	
Hipercolesterolemia	Sí	46 (61.3 %)	29 (38.7 %)	0.541
	No	71 (65.7 %)	37 (34.3 %)	
Tabaquismo	Sí	50 (50.5 %)	49 (49.5 %)	< 0.001
	No	67 (79.8 %)	17 (20.2 %)	
Historia familiar de ECV precoz	Sí	4 (36.4 %)	7 (63.6 %)	0.050
	No	113 (65.7 %)	59 (34.3 %)	
CD4/CD8 < 0.7	Sí	32 (54.2 %)	27 (45.8 %)	0.060
	No	85 (68.5 %)	39 (31.5 %)	
IgG anti-VHC	Sí	31 (47.7 %)	34 (52.3 %)	0.001
	No	86 (72.9 %)	32 (27.1 %)	
Años de exposición a VIH*		19.27; 8.15	22.89; 7.96	0.004
Colesterol total (mg/dL)		217.11; 46.36	215.30; 50.20	0.806
LDL-c directo (mg/dL)		147.53; 45.20	149; 45.08	0.834
HDL-c (mg/dL)		55.33; 15.94	52.04; 15.51	0.178
Triglicéridos (mg/dL)		146.79; 100.65	151.80; 107.58	0.753
Índice paquetes/año		6.74; 10.66	14.76; 15.16	< 0.001

Tabla 8. Factores de riesgo cardiovascular y placa de ateroma en territorio femoral

*hasta el momento de realización de estudio ecográfico vascular

DE: desviación estándar

Habiendo valorado la influencia simultánea de los factores de riesgo clásicos (sexo varón, edad, tabaco, índice paquetes/año e historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz) y específicos de VIH (años de exposición a VIH, CD4/CD8 < 0.7 y coinfección por VHC) predictores de ateromatosis subclínica femoral, se demostró, mediante el análisis de regresión logística múltiple, la asociación independiente entre edad, tabaco, sexo varón y presencia de placa de ateroma en territorio femoral (Tabla 9).

Factores de riesgo cardiovascular	OR	valor p	IC 95% para OR	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	1.088	< 0.001	1.038	1.140
Sexo varón	3.194	0.004	1.437	7.099
Tabaco	4.175	< 0.001	2.044	8.526

Tabla 9. Análisis de factores de riesgo cardiovascular asociados a ateromatosis subclínica femoral

5 DISCUSIÓN

La prevalencia de ateromatosis subclínica en nuestra cohorte de pacientes VIH sin enfermedad cardiovascular previa fue del 62.29 %. De ellos, el 83.32 % presentaba placa en territorio carotídeo, lo que supone una prevalencia bastante mayor que el 31.6 % - 37 % descrito en el metaanálisis de Liu *et al.* (131) del año 2021 sobre la prevalencia de ateromatosis carotídea en la población VIH global.

En cuanto al estudio de ateromatosis subclínica femoral, en nuestra cohorte detectamos una presencia de placa del 57.93 %. De nuevo más alta que la reflejada, en este caso, por los pocos y pequeños estudios que existen publicados en relación con la prevalencia de ateromatosis subclínica femoral y que la describen entre un 25 % y un 38 % (132–134).

La mayor prevalencia de placa de ateroma registrada en nuestro estudio puede justificarse por:

- Factores relacionados con la población estudiada:

Nuestro trabajo se ha desarrollado en Europa, donde existe una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como son el tabaquismo, la obesidad y el abuso de alcohol (135). La mayoría de los participantes de nuestra cohorte fueron hombres (68.85 %) y tenían más de 40 años. Estos resultados son consistentes con los descritos en estudios previos, donde existía mayor presencia de placa en varones y la edad media fue mayor de 40 años (136).

Por otro lado, seleccionamos pacientes con infección por VIH de más de 10 años de evolución, lo que puede influir en el aumento de prevalencia de ateromatosis subclínica observada en nuestros enfermos.

- Factores relacionados con el tipo de estudio:

Existe gran variabilidad en cuanto a la prevalencia de ateromatosis subclínica publicada en la población VIH. Esto puede justificarse por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y los distintos criterios utilizados para definir la placa de ateroma. En nuestro estudio, para el diagnóstico de placa nos basamos en el consenso de Mannheim (130).

Además, en la mayoría de los trabajos publicados, la estimación de placa ateromatosa en territorio carotídeo se realiza principalmente mediante la valoración de la carótida común (131) mientras que, en nuestro caso, además de la común, hemos explorado el

bulbo, la carótida interna y la externa, lo que aumenta la probabilidad de detección de placa en este territorio.

Para el estudio de la zona femoral, en nuestro caso valoramos las arterias femoral común y superficial. Sin embargo, solo el trabajo de Protogerou *et al.* (132) especificó haber valorado exclusivamente la arteria femoral común. Existen en la literatura otros estudios publicados (133,134), aunque con un pequeño tamaño muestral, parcialmente caracterizado y faltos de una suficiente descripción de los estudios ecográficos que se llevaron a cabo. No podemos, por tanto, establecer una hipótesis de la causa de la mayor prevalencia de ateromatosis subclínica femoral en nuestro estudio, en comparación con la referida en otras publicaciones.

Entre los factores de riesgo cardiovascular clásicos, nuestros resultados revelaron que la edad fue la variable que se relacionó de forma independiente con la presencia de ateromatosis subclínica en general y también valorada por territorios carotídeo y femoral.

El tabaquismo demostró también su asociación independiente con la ATS y en concreto en el territorio femoral, lo que refuerza el efecto ya conocido del tabaco en la enfermedad arterial a nivel periférico (137). En las carótidas la relación entre ser fumador y la presencia de ateromatosis se mostró cercana a la significación.

La edad y el tabaquismo son las dos variables clásicas que conforman, junto con el cociente $CD4/CD8 < 0.7$, la ecuación de predicción de ATS hallada en nuestro estudio.

Estos resultados son esperables y coherentes dentro del modelo epidemiológico actual donde la introducción del TAR y sus continuas mejoras han conllevado un aumento de la esperanza de vida en la población infectada por el VIH y con ello un mayor riesgo de desarrollar patología relacionada con el envejecimiento, como la ateromatosis subclínica y las enfermedades cardiovasculares (2).

Teniendo en cuenta que la prevalencia de fumadores entre la población VIH llega a triplicar a la de las poblaciones no VIH de referencia (36) y la frecuente mayor dificultad para abandonar este hábito por parte de los pacientes VIH (37), una vez más debemos insistir en la importancia de las intervenciones preventivas de este factor de riesgo modificable, causante de gran parte de la morbimortalidad cardiovascular actual en la población VIH.

En nuestro trabajo, el sexo varón se relacionó de forma significativa con una mayor prevalencia de placa solo en el territorio femoral.

Sin embargo, la ateromatosis subclínica en general y en el territorio carotídeo en particular se relacionaron con las mujeres, en ambas de forma no significativa. Si tenemos en cuenta el factor protector cardiovascular que se atribuye a las mujeres sobre todo durante la edad fértil y a pesar de no haber resultado esta asociación significativa, cabría observar si este efecto se repite en futuros estudios.

En nuestra cohorte, los pacientes con ateromatosis subclínica tuvieron más años de exposición al VIH y presentaron un peor perfil inmunitario, con una media del nadir CD4 y un CD4 al diagnóstico de infección por VIH significativamente más bajos. Tendieron a presentar un menor cociente CD4/CD8 y, concretamente, a todos los que tuvieron un cociente < 0.3 se les detectó placa de ateroma en el estudio ecográfico. Nuestros resultados apoyan el concepto del cociente CD4/CD8 como marcador de inmunosenescencia y su asociación independiente con el incremento de riesgo de ateromatosis subclínica, eventos y mortalidad cardiovasculares (59,61).

En nuestro estudio hemos podido demostrar que los pacientes coinfectados por VIH/VHC y sin evento cardiovascular previo presentaron de forma significativa ($p = 0.017$) mayor prevalencia de placa de ateroma que los mono infectados VIH (73.8 % vs 55.9 %), lo que implica una mayor presencia de ateromatosis subclínica en los coinfectados en comparación con los mono infectados.

Sin embargo, tras incluir el resto de variables asociadas a ateromatosis en el estudio de regresión logística múltiple, observamos una pérdida de influencia del VHC sobre la placa de ateroma, aunque manteniendo su significación.

Este resultado, junto al hecho de que la edad en forma de variable numérica continua provocara la pérdida de significación estadística del efecto de la coinfección, podrían deberse a que el cálculo del tamaño muestral se realizó en un principio para la relación entre coinfección y presencia de ateromatosis (el número previsto de pacientes fue de 75 coinfectados y 184 mono infectados), sin controlar por otros factores y a que finalmente se reclutaron 65 coinfectados y 118 mono infectados (lo que supone el 86.6 % de los coinfectados VIH/VHC y el 64.1 % de los mono infectados VIH previstos), lo que implica una pérdida de potencia que se debe tener en cuenta a la hora de evaluar estos resultados. Cabría prever que, con una muestra más amplia, el efecto de la coinfección sobre la presencia de placa fuera similar, pero con mayor potencia de

análisis y por tanto no disminuyera al incluir el resto de variables asociadas en el análisis de regresión logística múltiple.

Por otro lado, cabe destacar que, a pesar de no haber encontrado interacción entre la edad y la infección por el VHC, se observó una mayor frecuencia de placa en los coinfectados que en los mono infectados por debajo de 60 años, diferencia que desaparece por encima de esa edad. Efecto que al menos animaríamos a tener en cuenta a la hora de proponer un posible seguimiento más estrecho de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes coinfectados más jóvenes, con el objetivo de prevenir la aparición de enfermedad subclínica y la incidencia de eventos cardiovasculares en el futuro. A pesar de la terapia erradicadora de VHC de la que actualmente disponemos, conocemos el incremento de colesterol total y c-LDL que el tratamiento trae asociados, por lo que igualmente estaría indicado un seguimiento cercano de estos pacientes.

A pesar de la relación encontrada entre la coinfección por el VHC y la presencia de ateromatosis subclínica en nuestro estudio, no observamos asociación entre la coinfección por el VHC y la ateromatosis carotídea. Sí se asoció con la presencia de placa femoral, aunque tras tener en cuenta el resto de factores de riesgo, no se definió como factor predictor independiente de ateromatosis subclínica femoral.

Estos resultados abundan en las conclusiones contradictorias de los pocos y pequeños estudios publicados hasta ahora (114–116) sobre el efecto de la coinfección por VIH/VHC en la generación de ATS en los territorios carotídeo y femoral, por lo que se podría continuar ampliando la investigación en este área, si se considerara oportuno.

La introducción de los antivirales de acción directa ha conseguido de una forma extraordinariamente efectiva la curación de la infección por el VHC (122). Durante el proceso de selección y realización del estudio ecográfico de nuestros pacientes, todos los coinfectados fueron tratados, consiguiendo una respuesta viral sostenida. Este hecho conllevó plantearse si existe algún efecto derivado de la erradicación del VHC en la presencia de ateromatosis subclínica o en la aparición de manifestaciones cardiovasculares que pudiera alterar nuestros resultados. A diferencia de lo que se podría pensar, los estudios desarrollados hasta el momento no han demostrado cambios en la presencia de placa (109,123,124), habiendo hecho seguimiento hasta los 2 años tras la finalización del tratamiento efectivo, lo que coincide aproximadamente con el tiempo en el que nuestros pacientes coinfectados han mantenido una respuesta viral sostenida.

Sin embargo, debe destacarse el cambio lipídico observado tras la erradicación del VHC, constatado por todos los estudios y que se produce hacia un perfil más proaterogénico (112,124–127). Esto tendría un impacto clínico, al suponer un incremento del riesgo vascular medido por el Score de riesgo de Framingham (124) y que podría relacionarse con un aumento de aterogénesis y de incidencia de eventos cardiovasculares en el futuro. A pesar de ser necesarios más estudios con seguimiento a más largo plazo, apoyamos la importancia de la evaluación del riesgo vascular, incluido el uso rutinario de pruebas vasculares no invasivas como la ecografía arterial, como un elemento esencial en la atención después del tratamiento efectivo del VHC en pacientes VIH y sobretodo en los que habían tomado inhibidores de la proteasa.

Dentro del proceso de análisis de nuestros resultados, tras incluir todos los predictores de placa en el modelo de regresión logística múltiple, obtuvimos una fórmula que, con la conjunción de las tres variables edad, tabaquismo y $CD4/CD8 < 0.7$, logró un rendimiento diagnóstico de ateromatosis subclínica medido mediante el área bajo la curva del 75.3 %.

Esta ecuación adquiere relevancia en la medida en que un parámetro específico de la infección por VIH, como es el cociente $CD4/CD8$, comprobamos que se relaciona con una mayor prevalencia de placa. Ya era conocida su asociación con el incremento del riesgo vascular y en nuestro estudio se muestra como factor de riesgo independiente. En la ecuación de predicción obtenida, junto con la edad y el tabaquismo, aporta una información útil para la sospecha de ateromatosis subclínica en nuestra cohorte de pacientes VIH sin evento cardiovascular previo.

En cuanto al tratamiento antirretroviral realizado, encontramos que el uso de inhibidores de la proteasa fue claramente mayor en el grupo con presencia de placa, lo que iría a favor de la relación ya descrita en la literatura entre los IP y la ateromatosis subclínica. Sin embargo, en nuestra cohorte se perdió su significación al introducir el resto de variables predictoras.

Tampoco pudimos observar el efecto proaterogénico de darunavir o protector de atazanavir al que se ha hecho referencia en algunas publicaciones, lo que podría deberse de nuevo a una falta de tamaño muestral y a que, a pesar de haber elegido el IP predominante, estos pacientes habían seguido diversos regímenes terapéuticos de inhibidores de la proteasa a lo largo de su enfermedad, que varían en cuanto a efectos secundarios y seguridad cardiovascular.

El aumento de la incidencia de la enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por VIH y la infraestimación de su riesgo mediante las herramientas utilizadas habitualmente hace necesario la búsqueda de nuevos recursos para valorar de manera adecuada el riesgo vascular de estos pacientes. La presencia de placas de ateroma en los territorios arteriales carotídeo y femoral se considera predictor independiente de eventos cardiovasculares (109) y la alta prevalencia de ateromatosis subclínica en la población VIH podría explicar la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en estos pacientes (3).

La ecografía vascular sobre los territorios carotídeo y femoral permite valorar la presencia de placa de ateroma a dichos niveles, lo que proporciona una ventana de información sobre la situación de la ateromatosis a nivel sistémico.

Se trata de una manera rápida e inocua que podría resultar útil para reclasificar el riesgo vascular de estos pacientes sin evento cardiovascular previo, de manera que puedan beneficiarse de un seguimiento más estrecho y podamos instaurar estrategias de prevención primaria encaminadas a reducir su riesgo vascular y la incidencia de eventos cardiovasculares en el futuro.

Sin embargo, y a pesar de la alta prevalencia de placa en la población VIH, esta técnica no está incluida de forma habitual en las revisiones rutinarias por varias razones, entre las que se encuentran la falta de tiempo para la utilización del ecógrafo, la curva de aprendizaje necesaria, etc. Por ello, la identificación de los factores predictores de la presencia de ateromatosis subclínica, como hemos hecho con nuestra ecuación de predicción, es fundamental para poder preseleccionar a aquellos pacientes sin evento cardiovascular previo y con una mayor probabilidad de presentar placa y que, por tanto, vayan a obtener un mayor beneficio de la realización de la ecografía vascular.

No obstante, se debe tener en cuenta que hemos valorado el rendimiento diagnóstico de la ecuación en la población sobre la que se ha generado, de forma que podía ser previsible que los resultados obtenidos fueran relativamente buenos. Por ello sugerimos la aplicación de la ecuación en otras poblaciones para confirmar si mantiene su capacidad de diagnóstico.

Limitaciones:

- Nuestro estudio no es multicéntrico y tiene un diseño transversal, por lo que la relación de causalidad es difícil de afirmar.
- Nuestros resultados deben interpretarse teniendo en cuenta que contamos con un tamaño muestral menor que el previsto inicialmente, siendo pertinentes más estudios que permitan confirmar nuestros hallazgos.

Ventajas:

- El cociente CD4/CD8 tendría un papel en la valoración del riesgo vascular de los pacientes con VIH, constituyendo una herramienta sencilla y accesible.
- A través de tres parámetros clínicos y analíticos (cociente CD4/CD8 < 0.7, edad y tabaquismo), fácilmente extraíbles del historial clínico de los pacientes, pudimos predecir la presencia de ateromatosis subclínica en nuestra muestra de enfermos VIH sin evento cardiovascular previo.

Propuestas de futuro:

- Resultaría interesante proseguir con las investigaciones sobre el efecto de la curación de la infección por VHC sobre el perfil lipídico y el desarrollo de ateromatosis subclínica.
- Sería necesario ampliar la evidencia disponible sobre el papel modulador que juegan los fármacos antirretrovirales en la evolución de la placa para adecuar el mejor régimen terapéutico a los pacientes de mayor riesgo cardiovascular.
- Convendría seguir estudiando el efecto que ejercería la modificación del cociente CD4/CD8 sobre la presencia de ateromatosis subclínica a lo largo del tiempo.

6 CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio pudimos demostrar que los pacientes coinfectados por VIH/VHC y sin evento cardiovascular previo presentaron de forma significativa mayor presencia de ateromatosis subclínica en comparación con los mono infectados VIH (73.8 % vs 55.9 %).
2. La prevalencia de placa de ateroma en nuestra cohorte de pacientes VIH (62.29 %) fue mayor que la descrita en otros estudios de la literatura. Esto puede justificarse por las características de la población utilizada y por el tipo de estudio desarrollado.
3. La ateromatosis subclínica se distribuyó fundamentalmente en el territorio carotídeo (83.32 %) y se asoció de forma independiente a mayor edad y cociente $CD4/CD8 < 0.7$, mientras que la prevalencia de ateromatosis femoral fue del 57.93 % y se relacionó con mayor edad, sexo masculino y tabaquismo.
4. La edad fue la única variable que se relacionó de forma independiente con la presencia de ateromatosis subclínica en general y por territorios carotídeo y femoral.
5. El cociente $CD4/CD8$ podría utilizarse como marcador de desregulación inmunitaria y como predictor de eventos y mortalidad cardiovasculares. En nuestro estudio demostró asociación independiente con la presencia de ateromatosis subclínica.
6. El uso rutinario de la ecografía arterial podría contribuir a mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en la población VIH, sin embargo, no siempre está al alcance del clínico.
7. En la ecuación de predicción de ateromatosis obtenida, el cociente $CD4/CD8 < 0.7$ junto con la edad y el tabaquismo permitieron un rendimiento diagnóstico de presencia de placa medido mediante el área bajo la curva del 75.3 % en nuestra cohorte de pacientes VIH sin evento cardiovascular previo.
8. Se recomienda un seguimiento estrecho de los niveles de colesterol total y c-LDL a los pacientes VIH coinfectados y sometidos a una erradicación exitosa del

VHC y en especial los que están en tratamiento con IP (sobre todo los de primera generación y darunavir).

9. Se necesitan más estudios, con tamaños muestrales mayores y con seguimiento a más largo plazo, que evalúen el impacto clínico que tiene la modificación del perfil lipídico en la población coinfectada por el VIH/VHC y tratada de forma exitosa con antivirales de acción directa.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Pustil R. Global AIDS. *AIDS*. 2003;17 Suppl 4: S3–11. PMID: 15080170.
2. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* [Internet]. 2013 Mar 27 [cited 2022 Mar 28];27(6):973–9. Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2013/03270/Mortality_in_well_controlled_HIV_in_the_continuous.14.aspx
3. Shah ASV, Stelzle D, Ken Lee K, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV systematic review and meta-analysis. Vol. 138, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 1100–12.
4. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A v., et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Feb 8];15(7):810–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26070969/>
5. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2022 Jan 30];140(2):e98. Available from: </pmc/articles/PMC7993364/>
6. Sasha Fahmea,b, Gerald S. Bloomfieldc, and Robert Pecka,b d. Hypertension in HIV-Infected adults: Novel pathophysiologic mechanisms. *Hypertension*. 2018;72(1):44–55.
7. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2017 Aug 1;11(8):530–40.
8. Nüesch R, Wang Q, Elzi L, Bernasconi E, Weber R, Cavassini M, et al. Risk of cardiovascular events and blood pressure control in hypertensive HIV-infected patients: Swiss HIV cohort study (SHCS). *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988). 2013;62(4):396–404.

9. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 22];92(7):2506–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456578/>
10. Armah KA, Chang CCH, Baker J v., Ramachandran VS, Budoff MJ, Crane HM, et al. Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Feb 22];58(1):121–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065316/>
11. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. Burden, Determinants, and Pharmacological Management of Hypertension in HIV-Positive Patients and Populations: A Systematic Narrative Review. *AIDS Rev* [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 24];17(2):83–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035166/>
12. Crane HM, Grunfeld C, Harrington RD, Kitahata MM. Lipoatrophy and lipohypertrophy are independently associated with hypertension. *HIV Med* [Internet]. 2009 [cited 2022 Feb 24];10(8):496–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19486188/>
13. Manner IW, Trøseid M, Oektedalen O, Baekken M, Os I. Low nadir CD4 cell count predicts sustained hypertension in HIV-infected individuals. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Feb 24];15(2):101–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23339727/>
14. Manner IW, Baekken M, Kvale D, Oektedalen O, Pedersen M, Nielsen SD, et al. Markers of microbial translocation predict hypertension in HIV-infected individuals. *HIV Med* [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Feb 24];14(6):354–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332095/>
15. Blodget E, Shen C, Aldrovandi G, Rollie A, Gupta SK, Stein JH, et al. Relationship between microbial translocation and endothelial function in HIV infected patients. *PLoS One* [Internet]. 2012 Aug 30 [cited 2022 Feb 24];7(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22952600/>

16. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, Meyers JH, Roby G, Hallahan CW, et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2022 Feb 24];197(5):714–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18260759/>
17. Amara J, Ruidavets JB, Sollier CBD, Bongard V, Boccalon H, Chamontin B, et al. Soluble CD14 and aortic stiffness in a population-based study. *J Hypertens* [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 24];21(10):1869–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508193/>
18. Bannerman DD, Goldblum SE. Mechanisms of bacterial lipopolysaccharide-induced endothelial apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2022 Feb 24];284(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736186/>
19. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2022 Feb 24];210(8):1248–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795473/>
20. Wu J, Saleh MA, Kirabo A, Itani HA, Montaniel KRC, Xiao L, et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *J Clin Invest* [Internet]. 2016 Jan 4 [cited 2022 Feb 24];126(1):50–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26595812/>
21. Crane HM, van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Feb 24];20(7):1019–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16603854/>
22. Kalayjian RC, Landay A, Pollard RB, Taub DD, Gross BH, Francis IR, et al. Age-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus (HIV) disease: association of age and HIV infection with naive CD8+ cell depletion, reduced expression of CD28 on CD8+ cells, and reduced thymic volumes. *J Infect Dis* [Internet]. 2003 Jun 15 [cited 2022 Feb 24];187(12):1924–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12792869/>

23. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Madureira AJ, Xerinda S, Martinez E, et al. Central/Peripheral fat mass ratio is associated with increased risk of hypertension in HIV-infected patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Feb 24];14(9):593–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22947357/>
24. Sabbatini AR, Fontana V, Laurent S, Moreno H. An update on the role of adipokines in arterial stiffness and hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2022 Feb 24];33(3):435–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502905/>
25. Morimoto HK, Simão ANC, Almeida ERD de, Ueda LT, Oliveira SR, de Oliveira NB, et al. Role of metabolic syndrome and antiretroviral therapy in adiponectin levels and oxidative stress in HIV-1 infected patients. *Nutrition* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Feb 24];30(11–12):1324–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25280407/>
26. Wang J, Wang H, Luo W, Guo C, Wang J, Chen YE, et al. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013 [cited 2022 Feb 24];2(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24042086/>
27. Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Microalbuminuria associated with indicators of inflammatory activity in an HIV-positive population. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Feb 26];23(10):3130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18469311/>
28. Wensink GE, Schoffelen AF, Tempelman HA, Rookmaaker MB, Hoepelman AIM, Barth RE. Albuminuria Is Associated with Traditional Cardiovascular Risk Factors and Viral Load in HIV-Infected Patients in Rural South Africa. *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 26 [cited 2022 Feb 26];10(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309226/>
29. Ascher SB, Scherzer R, Peralta CA, Tien PC, Grunfeld C, Estrella MM, et al. Association of Kidney Function and Early Kidney Injury With Incident Hypertension in HIV-Infected Women. *Hypertension* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Feb 26];69(2):304–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993956/>

30. Chandel N, Ayasolla K, Lan X, Rai P, Mikulak J, Husain M, et al. Renin modulates HIV replication in T cells. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2014 Oct [cited 2022 Feb 26];96(4):601–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24970860/>
31. Tzoupis H, Leonis G, Megariotis G, Supuran CT, Mavromoustakos T, Papadopoulos MG. Dual inhibitors for aspartic proteases HIV-1 PR and renin: advancements in AIDS-hypertension-diabetes linkage via molecular dynamics, inhibition assays, and binding free energy calculations. *J Med Chem* [Internet]. 2012 Jun 28 [cited 2022 Feb 26];55(12):5784–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22621689/>
32. Boccara F, Auclair M, Cohen A, Lefèvre C, Prot M, Bastard JP, et al. HIV protease inhibitors activate the adipocyte renin angiotensin system. *Antivir Ther* [Internet]. 2010 [cited 2022 Feb 26];15(3):363–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516556/>
33. Schillaci G, de Socio GVL, Pirro M, Savarese G, Mannarino MR, Baldelli F, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 Feb 26];25(11):2381–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123321/>
34. Grande E, Zucchetto A, Suligoi B, Grippo F, Pappagallo M, Virdone S, et al. Multiple cause-of-death data among people with AIDS in Italy: a nationwide cross-sectional study. *Popul Health Metr* [Internet]. 2017 May 18 [cited 2022 Mar 4];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521797/>
35. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity* [Internet]. 2013 Oct 17 [cited 2022 Mar 6];39(4):633–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24138880/>
36. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2022 Mar 6];162(5):335–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732274/>
37. de Socio GV, Pasqualini M, Ricci E, Maggi P, Orofino G, Squillace N, et al. Smoking habits in HIV-infected people compared with the general population in

- Italy: a cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2020 May 20 [cited 2022 Feb 27];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434482/>
38. Weinberger AH, Smith PH, Funk AP, Rabin S, Shuter J. Sex Differences in Tobacco Use Among Persons Living With HIV/AIDS: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Mar 6];74(4):439–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002182/>
 39. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines, version 9.1. Web. 2018 Available from: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>. Accessed December 19, 2019. 2018 [cited 2022 Mar 6]; Available from: <http://www.eacsociety.org>
 40. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Mar 6];128:40–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437734/>
 41. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Mar 6];138:271–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496507/>
 42. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 6];3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21232158/>
 43. Akl LD, Valadares ALR, Moraes MJ de, Pinto-Neto AM, Lagrutta B, Costa-Paiva L. Metabolic syndrome in HIV-infected middle-aged women on antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Mar 6];21(3):263–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284656/>
 44. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* [Internet]. 2012 Jan 28 [cited 2022 Mar 6];26(3):303–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22089377/>

45. Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. A Comparison of the Diabetes Risk Score in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and HAART-Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Mar 6];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27195956/>
46. Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, Galliani A, Piatti P, Hasson H, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Mar 6];27(8):657–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722952/>
47. da Cunha GH, Franco KB, Galvão MTG, Lima MAC, Fontenele MSM, Siqueira LR, et al. Diabetes mellitus in people living with HIV/AIDS: prevalence and associated risk factors. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2020;32(5):600–7.
48. Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, Weber R, de Wit S, Bruyand M, et al. Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2012 Oct 10 [cited 2022 Mar 6];15(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23078769/>
49. Subramanya V, Mckay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, et al. Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 13];Apr 4(14(4): e0214735). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214735>
50. Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med* 2013 April 22; 173(8): 614–622 doi:10.1001/jamainternmed20133728 HIV [Internet]. [cited 2017 Jun 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766798/pdf/nihms-751241.pdf>
51. Longenecker CT, Sullivan C, Baker J v. Immune Activation and Cardiovascular Disease in Chronic HIV Infection. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Mar 20];11(2):216. Available from: [/pmc/articles/PMC4745252/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745252/)

52. Crowe SM, Westhorpe CL v., Mukhamedova N, Jaworowski A, Sviridov D, Bukrinsky M. The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis. *J Leukoc Biol.* 2010;87(4):589–98.
53. Maisa A, Hearps AC, Angelovich TA, Pereira CF, Zhou J, Shi MDY, et al. Monocytes from HIV+ individuals show impaired cholesterol efflux and increased foam cell formation after transendothelial migration. 2016;29(12):1445–57.
54. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, de Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep 10 [cited 2022 Mar 20];7(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970224/>
55. Vos AG, Idris NS, Barth RE, Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE. Pro-Inflammatory Markers in Relation to Cardiovascular Disease in HIV Infection. A Systematic Review. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Mar 20];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808540/>
56. Kaslow RA, Ostrow DG, Phair JP, Detels R, Polk BF, Rinaldo CR. The Multicenter AIDS Cohort Study: rationale, organization, and selected characteristics of the participants. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1987 [cited 2022 Mar 21];126(2):310–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3300281/>
57. Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, Rezaeian P, Ketlogetswe K, Tracy R, et al. Inflammatory Markers Associated with Subclinical Coronary Artery Disease: The Multicenter AIDS Cohort Study. Available from: <http://ahajournals.org>
58. McKibben RA, Margolick JB, Grinspoon S, Li X, Palella FJ, Kingsley LA, et al. Elevated levels of monocyte activation markers are associated with subclinical atherosclerosis in men with and those without HIV infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Apr 15 [cited 2022 Mar 19];211(8):1219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362192/>
59. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sánchez-Marcos C, Ávila M, Sainz T, et al. The CD4: CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Sep 19];15(1):40–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24007533/>

60. Morell EB, Cabeza JS, Muñoz Á, Marín I, Masiá M, Gutiérrez F, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(7):648–53.
61. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men NIH Public Access. *AIDS* January [Internet]. 2010 [cited 2017 Jun 6];16(242):243–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3154841/pdf/nihms-298119.pdf>
62. Serrano-Villar S, Martínez-Sanz J, Ron R, Talavera-Rodríguez A, Fernández-Felix BM, Herrera S, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study. *Lancet HIV*. 2020;7(8):e565–73.
63. Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, Hernández-Novoa B, Díaz L, Abad Fernández M, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *Journal of Infection* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Sep 18];66(1):57–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046968/>
64. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, Guiguet M, Boutolleau D, Agher R, et al. Determinants of a low CD4/CD8 ratio in HIV-1-infected individuals despite long-term viral suppression. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(10):1297–303.
65. Castilho JL, Turner M, Shepherd BE, Koethe JR, Furukawa SS, Bofill CE, et al. CD4/CD8 Ratio and cd4 nadir predict mortality following noncommunicable disease diagnosis in adults living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019;35(10):960–7.
66. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 11];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831517/>
67. di Yacovo S, Saumoy M, Sánchez-Quesada JL, Navarro A, Sviridov D, Javaloyas M, et al. Lipids, biomarkers, and subclinical atherosclerosis in treatment-naive HIV

- patients starting or not starting antiretroviral therapy: Comparison with a healthy control group in a 2-year prospective study. *PLoS One* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Apr 20];15(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817629/>
68. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1993 [cited 2022 May 30];76(6):1423–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8501146/>
 69. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. 2012 [cited 2022 May 30]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.010>
 70. Zidar DA, Juchnowski S, Ferrari B, Clagett B, Pilch-Cooper HA, Rose S, et al. Oxidized LDL Levels Are Increased in HIV Infection and May Drive Monocyte Activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 May 30];69(2):154–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25647528/>
 71. Kelesidis T, Jackson N, McComsey GA, Wang X, Elashoff D, Dube MP, et al. Oxidized lipoproteins are associated with markers of inflammation and immune activation in HIV-1 infection. *AIDS*. 2016 Nov 13;30(17):2625–33.
 72. Funderburg NT, Mehta NN. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 May 30];13(4):218–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27245605/>
 73. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 30];45(7):1169–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15102878/>
 74. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, Fletcher JL, Slike B, Pinyakorn S, et al. Persistent, Albeit Reduced, Chronic Inflammation in Persons Starting Antiretroviral Therapy in Acute HIV Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2022 May 13];64(2):124–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737952/>

75. MacAtangay BJ, Yang M, Sun X, Morton J, de Gruttola V, Little S, et al. Brief Report: Changes in Levels of Inflammation After Antiretroviral Treatment During Early HIV Infection in AIDS Clinical Trials Group Study A5217. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 13];75(1):137–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28198712/>
76. Dressman J, Kincer J, Matveev S v., Guo L, Greenberg RN, Guerin T, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest*. 2003 Feb 1;111(3):389–97.
77. Masiá M, Padilla S, Bernal E, Almenar M v., Molina J, Hernández I, et al. Influence of Antiretroviral Therapy on Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: A Prospective Cross-Sectional Study in HIV-Infected Patients. *Clin Ther*. 2007 Jul 1;29(7):1448–55.
78. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Feb 1;31(1):8–13.
79. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(6):e291–300.
80. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Møller N, Rickenbach M, D’Arminio Monforte A, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2022 May 13];189(6):1056–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14999610/>
81. Li M, Chan WW, Zucker SD. Association between atazanavir-induced hyperbilirubinemia and cardiovascular disease in patients infected with HIV. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):1–9.
82. Marconi VC, Duncan MS, So-Armah K, Io Re V, Lim JK, Butt AA, et al. Bilirubin Is Inversely Associated With Cardiovascular Disease Among HIV-Positive and HIV-Negative Individuals in VACS (Veterans Aging Cohort Study). *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2022 May 13];7(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720501/>

83. Stein JH, Ribaud HJ, Hodis HN, Brown TT, Tran TTT, Yan M, et al. A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 13];29(14):1775–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372383/>
84. Psichogiou M, Kapelios CJ, Konstantonis G, Argyris A, Nasothimiou E, Papadopoulou M, et al. Prevalence , Incidence , and Contributors of Subclinical Atheromatosis , Arteriosclerosis , and Arterial Hypertrophy in HIV-Infected Individuals : A Single- Center , 3-Year Prospective Study. 2019;70(5):448–57.
85. Kovari H, Calmy A, Doco-Lecompte 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* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Apr 20];70(5):884–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958888/>
86. Rosenblatt L, Farr AM, Johnston SS, Nkhoma ET. Risk of Cardiovascular Events Among Patients Initiating Efavirenz-Containing Versus Efavirenz-Free Antiretroviral Regimens. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 May 14];3(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186585/>
87. Fitch K v., Srinivasa S, Abbara S, Burdo TH, Williams KC, Eneh P, et al. Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 May 15];208(11):1737–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24041790/>
88. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *AIDS* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 May 15];23(15):2021–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542863/>
89. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2022 May 15];371(9622):1417–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387667/>
90. Young J, Xiao Y, Moodie EEM, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E, et al. Effect of Cumulating Exposure to Abacavir on the Risk of Cardiovascular Disease

- Events in Patients From the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 15];69(4):413–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932884/>
91. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2022 May 15];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078761/>
 92. Calza L, Borderi M, Colangeli V, Borioni A, Coladonato S, Granozzi B VP. No progression of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients starting an initial regimen including tenofovir alafenamide/emtricitabine plus raltegravir, dolutegravir or elvitegravir/cobicistat during a two-year follow-up. *Infect Dis (Lond)*. 52(4):249-256.
 93. Hileman CO, Kinley B, Scharen-Guivel V, Melbourne K, Szwarcberg J, Robinson J, et al. Differential Reduction in Monocyte Activation and Vascular Inflammation With Integrase Inhibitor-Based Initial Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 May 15];212(3):345–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583168/>
 94. de Salvador-Guillouët F, Sakarovitch C, Durant J, Risso K, Demonchy E, Roger PM, et al. Antiretroviral Regimens and CD4/CD8 Ratio Normalization in HIV-Infected Patients during the Initial Year of Treatment: A Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2022 May 15];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485149/>
 95. WHO. Epidemiological update: increasing mortality calls for action 03. Global hepatitis report, 2017. 2017;7–20.
 96. Bailey AL, Al-Adwan S, Sneij E, Campbell N, Wiisanen ME. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Individuals with Hepatitis C Viral Infection. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jan 23];23(52). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822282/>
 97. Mostafa A, Mohamed MK, Said M, Hasan A, Fontanet A, Godsland I, et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and

- cardiometabolic risk factors. *Gut* [Internet]. 2010 Jun 28 [cited 2022 May 18];59(8):1135–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584782/>
98. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Deveci B, Astan R, Celebi AS, et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J* [Internet]. 2008 [cited 2022 May 18];72(12):1960–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957787/>
 99. Pothineni NVKC, Delongchamp R, Vallurupalli S, Ding Z, Dai Y, Hagedorn CH, et al. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 17];114(12):1841–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25438910/>
 100. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 May 17];37(6):647–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384408/>
 101. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, Trooskin S, Osterman MT, Kimmel SE, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepat* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 May 17];19(4):271–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22404725/>
 102. Lee KK, Stelzle D, Bing R, Anwar M, Strachan F, Bashir S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study [Internet]. Vol. 4, *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. Elsevier; 2019 [cited 2022 Jan 23]. p. 794. Available from: </pmc/articles/PMC6734111/>
 103. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S, Khambaty M, Shah A, Bagchi S. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 17];5(4):343–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226101/>
 104. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 17];18(14):1642–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529694/>

105. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 May 17];49(5):831–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18814931/>
106. Drazilova S, Gazda J, Janicko M, Jarcuska P. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 16];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30186821/>
107. Huang H, Sun F, Owen DM, Li W, Chen Y, Gale M, et al. Hepatitis C virus production by human hepatocytes dependent on assembly and secretion of very low-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Apr 3 [cited 2022 May 22];104(14):5848–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17376867/>
108. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1998 May [cited 2022 May 22];31(6):1217–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9581711/>
109. Revuelto Artigas T, Betriu Bars A, Zaragoza Velasco N, Gómez Arbones X, Vidal Ballester T, Pinol Felis C. El tratamiento antiviral no mejora la ateromatosis subclínica en pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. [cited 2020 Feb 25]; Available from: <https://pdf.sciencedirectassets.com/277711>
110. Campo JAD, Romero-Gómez M. Modulation of host lipid metabolism by hepatitis C virus: Role of new therapies. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Oct 14 [cited 2022 May 22];21(38):10776–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26478669/>
111. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Giannini C, Pratesi G, et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 May 18];47(1):72–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19896417/>
112. Mocroft A, Lundgren J, Gerstoft J, Rasmussen LD, Bhagani S, Aho I, et al. Clinical Outcomes in Persons Coinfected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus: Impact of Hepatitis C Virus Treatment. *Clin Infect Dis* [Internet].

- 2020 May 15 [cited 2022 Apr 10];70(10):2131–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504296/>
113. Tan BK, Chalouni M, Ceron DS, Cinaud A, Esterle L, Loko MA, et al. Atherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e215–23.
 114. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Cohen MH, Glesby MJ, Lazar J, et al. Association of hepatitis C virus and HIV infection with subclinical atherosclerosis in the women’s interagency HIV study. *AIDS*. 2009;23(13):1781–4.
 115. Masiá M, Padilla S, Robledano C, Ramos JM, Gutiérrez F. Evaluation of endothelial function and subclinical atherosclerosis in association with hepatitis C virus in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 Oct 3 [cited 2022 May 18];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21967471/>
 116. Sosner P, Wangermez M, Chagneau-Derrode C, le Moal G, Silvain C. Atherosclerosis risk in HIV-infected patients: The influence of hepatitis C virus co-infection. *Atherosclerosis* [Internet]. 2012;222(1):274–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.027>
 117. Fernández-Montero J v., Barreiro P, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. *J Viral Hepat* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 May 18];23(1):47–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26390144/>
 118. Genebat M, Tarancón-Díez L, Pulido I, Álvarez-Ríos AI, Muñoz-Fernández MÁ, Ruiz-Mateos E, et al. Hepatitis C virus and cumulative infections are associated with atherogenic cardiovascular events in HIV-infected subjects. *Antiviral Res* [Internet]. 2019;169(March):104527. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.05.016>
 119. Freiberg MS, Chang CCH, Skanderson M, McGinnis K, Kuller LH, Kraemer KL, et al. The Risk of Incident Coronary Heart Disease Among Veterans with and without HIV and Hepatitis C. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2011 Jul 7 [cited 2022 May 19];4(4):425. Available from: </pmc/articles/PMC3159506/>

120. Bedimo R, Westfall AO, Mugavero M, Drechsler H, Khanna N, Saag M. Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *HIV Med.* 2010;11(7):462–8.
121. Guía de cribado de la infección por el VHC. 2020;
122. Calleja JL, Pineda JA, Fornis X, Macías J, Berenguer M, Buti M, et al. Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018 Coordinadores y redactores: Redactores: Panel de Expertos. 2018;
123. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, Rini F, Caldarella R, Calvaruso V, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis.
124. Carrero A, Berenguer J, Hontañón V, Navarro J, Hernández-Quero J, Galindo MJ, et al. Effects of Eradication of HCV on Cardiovascular Risk and Preclinical Atherosclerosis in HIV/HCV-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;83(3):292–300.
125. Spaziante M, Taliani G, Marchetti G, Tavelli A, Lichtner M, Cingolani A, et al. Impact of HCV Eradication on Lipid Metabolism in HIV/HCV Coinfected Patients: Data from ICONA and HepalCONA Foundation Cohort Study. *Viruses* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Apr 9];13(7). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bvsspa.idm.oclc.org/34372608/>
126. Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Narita S, Toda S, et al. Carotid Intima-media Thickness and Small Dense Low-density Lipoprotein Cholesterol Increase after One Year of Treatment with Direct-acting Antivirals in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Internal Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 9];58(9):1209. Available from: </pmc/articles/PMC6543209/>
127. Townsend K, Meissner EG, Sidharthan S, Sampson M, Remaley AT, Tang L, et al. Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Subjects Results in Increased Serum Low-Density Lipoprotein Concentration. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Apr 10];32(5):456. Available from: </pmc/articles/PMC4845681/>
128. Tegos TJ, Stavropoulos P, Sabetai MM, Khodabakhsh P, Sassano A, Nicolaidis AN. Determinants of carotid plaque instability: echoicity versus heterogeneity. *Eur*

- J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 2001 [cited 2022 May 21];22(1):22–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11461098/>
129. Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Garrido M, Roca B, García-Alcalde ML, Geijo P, et al. Epidemiological trends of HIV infection in Spain: Preventative plans have to be oriented to new target populations (Spanish VACH Cohort). *Aids*. 2002;16(18):2496–9.
 130. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23(1):75–80.
 131. Liu X, Sun Y, Zhan Y, Jiang Y. Prevalence and risk of subclinical carotid atherosclerosis in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2021;32(5):411–20.
 132. Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, Argyris AA, Aissopou E, Arida A, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 31 [cited 2022 Jun 30];10(7). Available from: </pmc/articles/PMC4521696/>
 133. Ferrer P, López L, Cabello N, Núñez MJ, Sagastagoitia I, Cotarelo M, et al. Subclinical atherosclerosis burden in carotid and femoral territories in HIV subjects: relationships with HIV and non- HIV related factors. *HIV Medicine* 2021;22(Suppl 3):4–309.
 134. Vasic D, Dragovic G, Jevtovic D, Salemovic D, Radmili O, Rancic Z. Femoral Arteries Are a Better Indicator Than Carotid Arteries of Cardiovascular Risk in HIV/AIDS Patients. *J Vasc Surg* [Internet]. 2019;70(5):e176–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.08.160>
 135. Nations U. Ensure healthy lives and promote well-being for all ages. In: *Statistical Yearbook for Asia and the Pacific*. 2015. p. 25–35.

136. Putcharoen O, Pleumkanitkul S, Chutinet A, Vongsayan P, Samajarn J, Sophonphan J, et al. Comparable carotid intima-media thickness among long-term virologically suppressed individuals with HIV and those without HIV in Thailand. *J Virus Erad* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 11];5(1):23. Available from: [/pmc/articles/PMC6362911/](#)
137. Ásgeirsdóttir LP, Agnarsson U, Jónsson GS. Lower extremity blood flow in healthy men: effect of smoking, cholesterol, and physical activity--a Doppler study. *Angiology* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jul 9];52(7):437–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11515982/>
138. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV* [Internet]. 2020;7(4):e279–93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30036-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30036-9)
139. de Socio GV, Pasqualini M, Ricci E, Maggi P, Orofino G, Squillace N, et al. Smoking habits in HIV-infected people compared with the general population in Italy: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020 May 20;20(1).
140. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Pathology To Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2129–38.
141. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(10):709–21.

ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Objetivos del estudio:

Las infecciones por VIH y VHC se relacionan con riesgo alto de tener placas de colesterol en las arterias y de sufrir enfermedades como el infarto agudo de miocardio o el ictus. La ecografía es una herramienta muy útil para estudiar estas placas de colesterol.

Con este estudio queremos valorar la presencia de placas de colesterol mediante ecografía en personas con infección por VIH y/o VHC.

Pretendemos que esta información nos ayude a prevenir enfermedades vasculares en el futuro y ver el efecto que tienen los tratamientos para VIH y VHC en el desarrollo de las placas de colesterol.

Riesgos para el paciente:

El paciente en este estudio no está sometido a ningún riesgo adicional de los derivados de su enfermedad.

Beneficios derivados del estudio:

La presencia de placas de colesterol nos indica que el riesgo vascular del paciente es elevado. El paciente se podría beneficiar de un tratamiento para reducir este riesgo y disminuir las posibilidades de tener una enfermedad vascular en el futuro.

Confidencialidad de los datos:

Todo el personal relacionado con el estudio está obligado a proteger la confidencialidad de sus datos según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Implicaciones para el paciente:

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. A usted se le realizará una ecografía en la Unidad de Riesgo Vascular del Hospital Infanta Elena de Huelva por parte del Dr _____, con DNI _____ y número de Colegiado _____. Usted acepta participar en el estudio tras haber sido informado y haber leído este documento, dando su consentimiento. Puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento, sin necesidad de dar explicaciones. Esto no supondrá una merma en sus atenciones sanitaria

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ declaro que he leído y comprendo la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido respondidas adecuadamente por el investigador responsable.

El profesional sanitario informador ha sido Dr/a. _____.

Comprendo que mi participación es voluntaria y entiendo que puedo salir del estudio cuando lo considere oportuno, sin ofrecer explicaciones y sin que esto suponga una merma en mi asistencia sanitaria.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Así presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Nombre del paciente (o representante legal): _____.

DNI del paciente (o representante legal): _____.

Fecha: ____/____/____

Firma:

Nombre del profesional sanitario informador: _____.

DNI del profesional sanitario informador: _____.

Fecha: ____/____/____

Firma:

ANEXO III: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D^a M^a VICTORIA ALONSO MARTÍNEZ, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado Favorablemente, a propuestas del investigador **D^a Julia Fernández Soto**, para que se realice el *Proyecto de Investigación* titulado:

Presencia de ateromatosis subclínica en pacientes infectados por VIH: influencia de la coinfección por virus de la hepatitis C.
Código: PI 034/17

La capacidad de los investigadores y los medios disponibles en el **H. Infanta Elena**, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité considera que dicho estudio cumple los requisitos éticos y legales para ser realizado en dicho centro por **D^a Julia Fernández Soto**.

Lo que firmo, en Huelva a **20 de diciembre de 2017**

Firmado:

D^a. M^a Victoria Alonso Martínez

22/01/18

Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte, s/n. 21005 Huelva
Teléf. 959 01 60 00



ANEXO IV: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964; y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la

etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el

individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover

la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo,

o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.



32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.


ANEXO V: TRABAJOS RELACIONADOS


Como consecuencia del estudio desarrollado para la realización de esta tesis doctoral, se han publicado los siguientes trabajos.



1. Artículos científicos internacionales

- Fernández Soto Julia, Romero-Jiménez Manuel J, Alarcón García José Carlos, Bonet Estruch Elena, Sánchez Ramos José Luis, Castaño López Miguel Ángel. *Predictors of subclinical atherosclerosis in HIV*. BMC Infectious Diseases. In press.
DOI: 10.1186/s12879-022-07976-1

BMC Infectious Diseases: Decision on "Predictors of subclinical atherosclerosis in HIV"  

 Recibidos x

 **BMC Infectious Diseases** <do-not-reply@springernature.com> 28 dic 2022, 8:17 (hace 10 días) ☆ ↶ ⋮
para mí ▾

 inglés ▾ >  español ▾ [Traducir mensaje](#) [Desactivar para: inglés](#) x

Dear Dr Fernández Soto,

Re: "Predictors of subclinical atherosclerosis in HIV"

We are delighted to let you know that the above submission, which you co-authored, has been accepted for publication in BMC Infectious Diseases.

Please contact the corresponding author if you would like further details on this decision, including any reviewer feedback.

Thank you for choosing BMC Infectious Diseases and we look forward to publishing your article.

Kind regards,

Peer Review Advisors
BMC Infectious Diseases

Fwd: Confirmation mail for Article 10.1186/s12879-022-07976-1   

 **Manuel Jesús Romero Jiménez** <mjesus.romero.sspa@juntadeandalucia.es> 14:39 (hace 6 horas) ☆ ↶ ⋮
para mí ▾

----- Mensaje Original -----

Asunto:Confirmation mail for Article 10.1186/s12879-022-07976-1
Fecha:2023-01-07 14:16
De:eproofing@springernature.com
Destinatario:mjesus.romero.sspa@juntadeandalucia.es
Responder a:bmc_corrections@springer.com

Journal: BMC Infectious Diseases.
DOI : 10.1186/s12879-022-07976-1
Title : Predictors of subclinical atherosclerosis in HIV.

Dear Author,

Your corrections have been submitted successfully. We will now process the corrections and finalize your work for publication. Please note that no more corrections may be submitted.

Auto Generated Email.
Springer Nature Corrections Team

2. Pósters en congresos nacionales

- Julia Fernández Soto, Manuel Ruza Sarrasín, Blanca Hidalgo Armayones, José Carlos Alarcón García, Elena Bonet Estruch, Ana Camacho Carrasco, Manuel Jesús Romero Jiménez. *Prevalencia de ateromatosis subclínica en población con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) coinfectada con el virus de la hepatitis C (VHC)*. XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Aterosclerosis, celebrado del 7 al 10 de junio de 2021, en Edición Virtual.



XXXIII Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de **Arteriosclerosis**
7 - 10 de Junio 2021

Diploma

A favor de

Julia Fernández Soto, Manuel Ruza Sarrasín, Blanca Hidalgo Armayones, José Carlos Alarcón García, Elena Bonet Estruch, Ana Camacho Carrasco, Manuel Jesús Romero

por haber presentado como poster electrónico el trabajo titulado

Prevalencia De Ateromatosis Subclínica En Población Con Virus De La Inmunodeficiencia Humana (VIH) Coinfectada Con El Virus De La Hepatitis C (VHC).

**XXXIII Congreso Virtual de la
Sociedad Española de Arteriosclerosis**

Celebrado del 7 al 10 de Junio de 2021 en Edición Virtual



Dr. Pedro Valdivielso Felices
Presidente



Dr. José María Mostaza
Vicepresidente



- E. Bonet Estruch, J. Fernández Soto, M. Ruza Sarrasín, M.Á. Castaño López, J.C. Alarcón García, A. Camacho Carrasco, E.N. Gutiérrez Cortizo, M.J. Romero-Jiménez. *Determinación de fórmula predictora de enfermedad ateromatosa subclínica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis C*. XV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, celebrado en formato virtual del 7 al 13 de noviembre de 2021.

EDICIÓN VIRTUAL
LABCLIN2021
XV CONGRESO NACIONAL DEL LABORATORIO CLÍNICO

7/13 NOVIEMBRE

ASBML AEFA SEQCML

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Presidenta del Comité Científico del
XV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

CERTIFICA QUE:

**E. BONET ESTRUCH, J. FERNÁNDEZ SOTO, M. RUZA SARRASIN,
M.Á. CASTAÑO LÓPEZ, J.C. ALARCÓN GARCÍA, A. CAMACHO
CARRASCO, E.N. GUTIÉRREZ CORTIZO, M.J. ROMERO-JIMÉNEZ**

han presentado el POSTER con título:

**DETERMINACIÓN DE FÓRMULA PREDICTORA DE ENFERMEDAD
ATEROMATOSA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y HEPATITIS C**

en el **XV Congreso Nacional del Laboratorio Clínico**,
celebrado en formato virtual del 7 al 13 de noviembre de 2021.

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid,
a 13 de noviembre de 2021.



Dra. Iria Cebreiros López
Presidenta del Comité Científico

0353

ASBML AEFA SEQCML

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

- Julia Fernández Soto, Elena Mansilla Rodríguez, Manuel Ruza Sarrasín, Eva Nadiejda Gutiérrez Cortizo, Ana Camacho Carrasco, Manuel Jesús Romero-Jiménez. *Presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con doble infección vírica (VIH+VHC)*. 42 Congreso Nacional de la SEMI – 37 Congreso Nacional de la SOGAMI, celebrado en Santiago de Compostela los días 24, 25 y 26 de noviembre de 2021.




El Comité Organizador certifica que

Julia Fernández Soto, Elena Mansilla Rodríguez, Manuel Ruza Sarrasín, Eva Nadiejda Gutiérrez Cortizo, Ana Camacho Carrasco, Manuel Jesús Romero Jiménez

Han presentado el **póster electrónico**

PRESENCIA DE ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON DOBLE INFECCIÓN VÍRICA (VIH+VHC)

en el 42 Congreso Nacional de la SEMI – 37 Congreso Nacional de la SOGAMI celebrado en Santiago de Compostela los días 24, 25 y 26 de noviembre de 2021.


Dr. Jesús Díez Manglano
Presidente Comité Organizador


Dr. Javier de la Fuente Aguado
Presidente Ejecutivo del Comité Organizador y Comité Científico.

3. Comunicaciones orales en congresos nacionales

- Julia Fernández Soto, Elena Bonet Estruch, Ana Camacho Carrasco, Manuel Ruza Sarrasín, Miguel Ángel Castaño López, José Carlos Alarcón García, Eva Nadiejda Gutiérrez Cortizo, Manuel Jesús Romero-Jiménez. *Predicción de enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con doble infección vírica (VIH+VHC)*. 42 Congreso Nacional de la SEMI – 37 Congreso Nacional de la SOGAMI, celebrado en Santiago de Compostela los días 24, 25 y 26 de noviembre de 2021.



4. Premio

- Premio al mejor póster tipo A presentado en el 42 Congreso Nacional de la SEMI – 37 Congreso Nacional de la SOGAMI, Santiago de Compostela, 2021. *Predicción de enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con doble infección vírica (VIH+VHC)*. Presentado por los autores Julia Fernández Soto, Elena Bonet Estruch, Ana Camacho Carrasco, Manuel Ruza Sarrasín, Miguel Ángel Castaño López, José Carlos Alarcón García, Eva Nadjeda Gutiérrez Cortizo, Manuel Jesús Romero - Jiménez.



