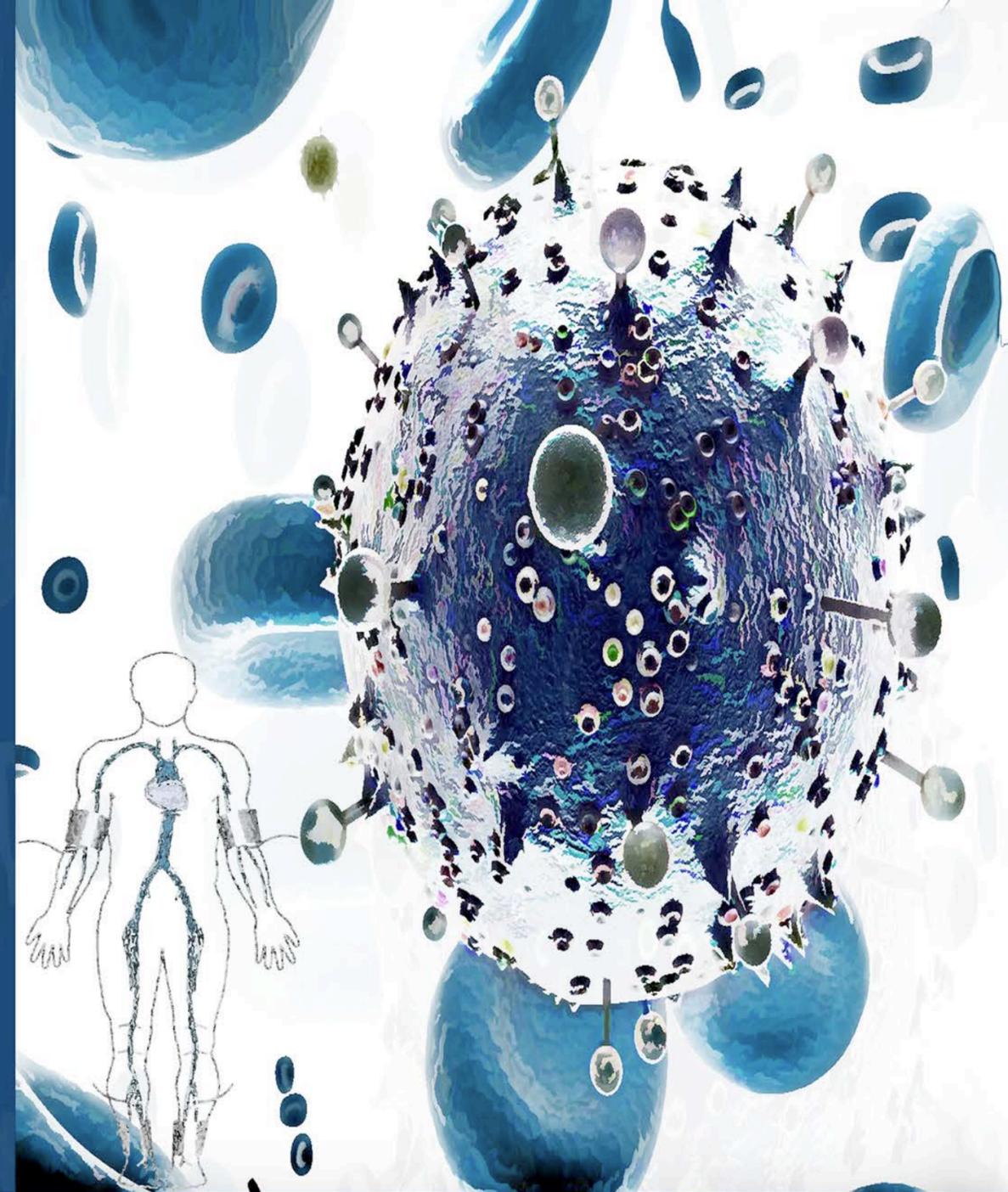




*Daniel Salas Bravo*  
*Tesis Doctoral*  
*Málaga, 2016*

ÍNDICE TOBILLO BRAZO E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA:  
FACTORES ASOCIADOS A SUS VALORES PATOLÓGICOS

TESIS DOCTORAL



ÍNDICE TOBILLO BRAZO E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA:  
FACTORES ASOCIADOS A SUS VALORES PATOLÓGICOS

DEPARTAMENTO DE DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA  
UNIVERSIDAD DE MEDICINA DE MÁLAGA

*Daniel Salas Bravo*  
*Málaga, 2016*

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Daniel Salas Bravo

 <http://orcid.org/0000-0001-8885-696X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**Universidad de Málaga**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Farmacología y Pediatría**

Don Julián Olalla Sierra, Profesor Colaborador Honorario de Farmacología de la Universidad de Málaga y Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Don DANIEL SALAS BRAVO sobre “Índice Tobillo-Brazo e infección por el VIH: Factores asociados a sus valores patológicos” ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Málaga a dieciséis de noviembre de dos mil quince.

Fdo. Dr. Julián Olalla Sierra.

**Universidad de Málaga**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Farmacología y Pediatría**

Don Francisco Martos Crespo, Profesor Titular de Farmacología de la Universidad de Málaga,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Don DANIEL SALAS BRAVO sobre “Índice Tobillo-Brazo e infección por el VIH: Factores asociados a sus valores patológicos” ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido y firmo el presente certificado en Málaga a dieciséis de noviembre de dos mil quince.

Fdo. Dr. Francisco Martos Crespo

**A Virginia,  
Mi compañera de viaje  
Mi mujer**



## AGRADECIMIENTOS

A D<sup>a</sup> Virginia Rubio, sin cuyo esfuerzo, ánimo y empeño, este trabajo no se habría podido realizar.

Al Dr Julián Olalla, especialista en Medicina Interna y adjunto del Departamento de Medicina Interna de la Agencia Sanitaria Costa del Sol, por la confianza nunca perdida y su apoyo incondicional.

Al Dr. Luis Palacios Colom, especialista en Alergología y adjunto del servicio de Alergología del Complejo Hospitalario de Jaén, por aportar a esta tesis un acabado profesional.

A los Dres. Javier de la Torre, Alfonso del Arco, Jose Luis Prada y Javier Garcia Alegria, especialistas en Medicina Interna de la Agencia Sanitaria Costa del Sol, por su ayuda en la realización del trabajo de campo.

A mis padres, hermanos y sobrinos por el tiempo robado que espero recuperar en el futuro.

A mis abuelos, porque sé que siempre me habéis ayudado, aunque no estéis entre nosotros.

**ÍNDICE:**

• <b>Resumen</b> .....	1
• <b>Introducción</b>	
<b>1. Capítulo 1. Infección por el VIH</b>	
1.1. El origen del virus .....	3
1.2. Características del virus .....	6
1.3. Ciclo biológico .....	9
1.4. Inmunopatogenia .....	12
1.5. Respuesta Inmunitaria .....	14
1.6. Mecanismos de escape viral .....	16
1.7. Epidemiología .....	19
1.8. Diagnóstico del VIH .....	23
1.9. Clasificación .....	31
1.10. Tratamiento antirretroviral .....	39
<b>2. Capítulo 2. Riesgo cardiovascular en el VIH</b>	
2.1. Introducción al riesgo cardiovascular .....	60
2.2. Introducción al riesgo cardiovascular en el VIH .....	69
2.3. Factores de riesgo cardiovasculares en el VIH .....	70
2.3.1. Hipertensión arterial en el VIH .....	70
2.3.2. Diabetes Mellitus en el VIH .....	76
2.3.3. Dislipemia en el VIH .....	87
2.3.4. Tabaquismo en el VIH .....	107
2.4. Evaluación del riesgo cardiovascular en el VIH .....	118
2.5. Cardiopatía Isquémica en el VIH .....	123
2.6. Inflamación crónica como origen de la enfermedad cardiovascular .....	132
<b>3. Capítulo 3. Índice Tobillo-Brazo</b>	
3.1. Enfermedad arterial periférica .....	141
3.2. Índice Tobillo-Brazo .....	167
3.3. Índice Tobillo-Brazo en la estratificación del riesgo .....	176
3.4. Índice Tobillo-Brazo en el VIH .....	185
• <b>Objetivos</b> .....	202
• <b>Publicaciones</b> .....	203
• <b>Discusión</b> .....	239
• <b>Conclusiones</b> .....	271
• <b>Bibliografía</b> .....	272
• <b>Autorizaciones</b> .....	303



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Glosario de abreviaturas**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACC	American Colleague of Cardiology
ACV	Accidente Cerebrovascular
AGL	Ácidos grasos libres
AHA	American Heart Association
ARV	Antirretroviral
ATV o ATV/r	Atazanavir o Atazanavir potenciado con Ritonavir
AZT	Zidovudina
CCor	Coficiente de Correlación
CCR5 o CXCR4	Correceptores (C-C quimiocina receptora) de tipo 5 y 4
CD4	Linfocito CD4
CDC	Center for Disease Control and Prevention o Centro de control y prevención de enfermedades
COBI	Cobicistat (potenciador del tratamiento)
CPI	Cardiopatía isquémica
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
CVP	Carga viral plasmática
CYP3A4, CYP2B6, CYP450...	Isoenzimas Hepáticas de familia Citocromo (P3A4 o 2B6 o P450)
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitavina
ddI	Didanosina
DL	Dislipemia
DLV	Delavirdina
DM	Diabetes Mellitus
DRV o DRV/r	Darunavir o Darunavir potenciado con ritonavir
DTG	Dolutegravir
EAP	Enfermedad Arterial Periférica
EC	Enfermedad coronaria
ECB	Enfermedad cerebrovascular
ECV	Enfermedad cardiovascular
EEUU o USA	Estados Unidos de América o United State of América
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtida
EROx	Especies reactivas del Oxígeno (Radicales libres)
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FAB	Flujo arterial braquial
FARV	Fármaco antirretroviral
FG	Filtrado glomerular

FNT- $\alpha$	factor de necrosis tumoral alfa (tipo 1 o 2 según el número asociado a la abreviatura)
FPV o FPV/r	Fosamprenavir o Fosamprenavir potenciado con ritonavir
FRCV	Factores de riesgo cardiovasculares
FTC	Emtricitabina
GALT	Gut-associated lymphoid tissue o Tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal
Gen Env	Gen encargado de la síntesis de proteínas de la envoltura
Gen gap	Gen encargado de codificar proteínas estructurales del VIH
Gen Pol	Gen encargado de codificar enzimas: Proteasa (PR), Transcriptasa Inversa (RT) e Integrasa (IN)
GESIDA	Grupo de estudio del SIDA
GIMc	Grosor de la íntima media carotidea
gp41 o gp120 o gp160	Glicoproteínas 41 o 120 o 160
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HCT	Hipercolesterolemia
HDL	Colesterol HDL (Lipoproteína de alta densidad)
HSH	Hombres que tienen sexo con otros Hombres
HTA	Hipertensión Arterial
HTG	Hipertrigliceridemia
HTLV	Human T lymphotropic Virus
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza al 95%
ICC	Índice cintura cadera
ICCR5	Inhibidor del correceptor CCR5
IDV	Indinavir
IH	Insuficiencia Hepática
IL1, IL6	Interleucina 1, 6
IMC	Índice de masa corporal
INF $\alpha$	Interferón $\alpha$
INSTI	Inhibidores de la Integrasa
INTG	Enzima Integrasa
IPs	Inhibidores de la Proteasa
IR	Insuficiencia Renal
ITB	Índice Tobillo-Brazo
ITIAN	Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogo de Nucleótidos
ITINN	Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleótidos
LDL	Colesterol LDL (Lipoproteína de baja densidad)
LEDGF/p75	Lens Epithelium-derived Growth factor
LNH	Linfoma no Hodgking
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LPV o LPV/r	Lopinavir o Lopinavir potenciado con ritonavir
MA	Metanálisis
MMII	Miembros inferiores
MMRW	Morbidity and Mortality Weekly Report (Informes del Centro para el control y prevención de Enfermedades (CDC))

MVC	Maraviroc
Naïve	Sujeto que nunca ha recibido tratamiento antirretroviral
NCEP	National Cholesterol Education Program
ND	No datos
NFV	Nelfinavir
NND	Número necesario para dañar
NSE	No significación estadística
NVP	Nevirapina
OCT2	Transportador renal (Organic Cation Transporter 2 o SLC22A2)
OMS o WHO	Organización Mundial de la Salud
OPG	Osteoprotegerina
OR	Odds ratio
PA	Presión arterial
PCR	Reacción en cadena de la Polimerasa
PCRhs	Proteína C reactiva ultrasensible
PJ	Pneumocistis Jirovecii (antiguamente conocido como P. Carinii)
PR	Proteasa
RAL	Raltegravir
RCV	Riesgo cardiovascular
RI	Resistencia insulínica
RPV	Rilpivirina
RR	Riesgo relativo
RTV	Ritonavir
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SD	Desviación Típica
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SK	Sarcoma de Kaposi
SM	Síndrome Metabólico
SQV o SQV/r	Saquinavir o Saquinavir potenciado con Ritonavir
SSPEU	Servicio de Salud Pública de Estados Unidos
TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
Tat	Proteína proapoptótica del mismo nombre
TDF	Tenofovir
TG	Triglicéridos
TI	Transcriptasa Inversa
TPV o TPV/r	Tripanavir o TPV potenciado con ritonavir
UDI	Usuarios Drogas Inyectadas
UGT1A1	Enzima hepática encargada de la glucoronoconjugación
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Vpr	Proteína accesoria para la replicación viral con este nombre (Vpr)
$\bar{x}$	Media



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Resumen





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## RESUMEN

La tesis doctoral está constituida por cinco estudios publicados entre 2008 y 2011 y un capítulo de un libro publicado en 2012. El hilo conductor de esta tesis es la evaluación de una técnica, utilizada para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica y la estratificación del riesgo cardiovascular, denominado Índice Tobillo-Brazo, aplicada en una población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Estas publicaciones son el resultado de un estudio transversal que fue llevado a cabo entre 2007 y 2009. Los pacientes que fueron incluidos en el estudio, formaban parte de las consultas externas de Medicina Interna de Hospital Costa del Sol y participaron voluntariamente tras firmar el consentimiento informado.

El primer artículo de esta tesis, titulado “Índice Tobillo-Brazo” formó parte del “Manual de Procedimiento de Medicina Interna” que fue publicado en 2012 por la Editorial Jarpyo. En este documento se analizó el procedimiento técnico detallado, indicaciones, contraindicaciones e interpretación de los resultados de esta técnica diagnóstica.

El segundo artículo de esta tesis, titulado “Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals” tenía como objetivo analizar la relación entre el uso de antiretrovirales y el valor anormal del índice tobillo brazo. Se analizaron un total de 147 pacientes, fundamentalmente varones y en los que se observó una prevalencia de valores de Índice Tobillo-Brazo alterado mayor de la esperada. Este valor fue relacionado con el Nadir de CD4, el tiempo de exposición a los inhibidores de la proteasa y con la dislipemia. Se realizó un análisis multivariante en el que el uso de los inhibidores de proteasa y la dislipemia fueron asociados de forma independiente con el valor anormal del Índice Tobillo-Brazo. Se sugirió que probablemente esta técnica permitiera identificar pacientes con un alto riesgo cardiovascular que no eran identificados por las escalas de riesgo recomendadas en esa fecha.

El tercer artículo de esta tesis, titulado “Authors’ reply to Drs Gutiérrez, Bernal & Masia” tuvo como objetivo responder a las inquietudes científicas que habían suscitado el artículo anterior a unos investigadores de Alicante en relación a los límites adoptados como anormales por nuestro grupo de investigación.

El cuarto artículo de esta tesis, titulado “Ankle-brachial index in HIV infection” tenía como objetivo evaluar la evidencia publicada respecto al uso del Índice Tobillo-Brazo en la población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se revisaron seis artículos, entre los que estaba nuestra publicación. Se observó una importante heterogeneidad entre las cohortes de estudio, tanto por sus características clínicas como por los métodos utilizados para la evaluación del Índice Tobillo-Brazo. En general se observó una prevalencia mayor de la esperada de sujetos con un Índice Tobillo-Brazo anormal, especialmente a expensas de su valor elevado. Los factores que se asociaron a una alteración a un valor patológico fueron el grado de inmunosupresión, el tabaquismo y la toxicidad del tratamiento antirretroviral, fundamentalmente de los inhibidores de la proteasa.

El quinto artículo de esta tesis, titulado “Factores asociados al Índice Tobillo-Brazo alterado en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1”, tenía como objetivo evaluar la prevalencia de Índice Tobillo-Brazo alterado e investigar sus factores de riesgo asociados. Este estudio incluyó a un total de 231 pacientes de una cohorte de los 550 pacientes infectados de las consultas de Medicina Interna. La prevalencia de un valor alterado fue del 25%, de los que solo 1.3% lo tuvieron reducido. En el análisis multivariante, de las variables analizadas, la exposición a inhibidores de la proteasa se asoció como un factor de riesgo al Índice Tobillo-Brazo alterado, mientras que el uso de hipolipemiantes se mostró como un factor protector.

El sexto artículo y último artículo de esta tesis, titulado “Uso del índice tobillo-brazo en la reclasificación del riesgo vascular en pacientes con infección VIH” tuvo como objetivo evaluar el papel de esta técnica en la reclasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes. Para lo que se estimó el riesgo con tres ecuaciones validadas en la población general y se analizó que porcentaje de estos pacientes serían clasificados de un riesgo elevado mediante esta prueba. Como conclusión, aproximadamente un 20% de los pacientes, con un riesgo bajo o moderado, se reclasificarían mediante esta técnica a un riesgo alto, lo que implicaría una intensificación en las medidas de prevención primaria de riesgo vascular.

# Introducción





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 1.1. El Origen del Virus

### Origen Histórico

Entre octubre de 1980 y mayo de 1981 se describieron, en tres hospitales de Los Ángeles (California), cinco casos de varones tratados por una infección provocada por *Pneumocystis Jirovecii* (PJ). Hasta ese momento, este patógeno se había asociado exclusivamente a pacientes inmunodeprimidos (1-3).

En Junio de 1982, junto al brote de *Sarcoma de Kaposi* (SK), neumonía por PJ y otras enfermedades oportunistas en hombres que tenían sexo con hombres (HSH), se declaran cuatro casos de Linfomas no Hodking (LNH) indiferenciados en este grupo de pacientes. Con esta publicación, se sugirió por primera vez, la relación de más de un tipo de tumores en asociación el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (4, 5).

En julio de 1982, se notificaron los primeros tres casos en Hemofílicos tipo A heterosexuales que habían desarrollado una neumonía por PJ y otras infecciones oportunistas. Se investigaron posibles vías de transmisión pero la única vía epidemiológica común fue el haber recibido hemoderivados, convirtiéndose así en un nuevo grupo epidemiológico (6).

En Septiembre de 1982, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos (EEUU) define por primera vez los criterios para definir el SIDA como un defecto en la inmunidad celular, en personas que no tenían una causa conocida y que se veían afectadas por enfermedades oportunistas.

En 1983 el CDC junto con el Servicio de Salud Pública de EE.UU. (SSPEU) publicaron las primeras recomendaciones preventivas para la prevención de contagio. Se identificaron como vías de transmisión el contacto sexual, compartir agujas contaminadas, transfusión de sangre y hemoderivados y vía materno-fetal (7, 8).

El 20 de mayo de 1983, Gallo et al. publicaron en Science el aislamiento de un retrovirus perteneciente a la familia de HTLV (*Human T-lymphotropic virus*), con tropismo por células T, obtenido de sangre periférica de pacientes con SIDA (9, 10).

En 1984, se acepta la asociación entre SIDA y este nuevo virus por la Comunidad Científica y Médica, atribuyéndose el descubrimiento a Robert C. Gallo y Luc Montagnier (11-13).

Deberán pasar unos años, hasta que en 1988 aparezcan las primeras publicaciones de ensayos clínicos en fase experimental con Zudovidina (AZT) (14). Aunque no será hasta 1996 cuando se cambie la evolución epidemiológica de esta pandemia con la aparición de la primera quimioterapia antiretroviral, que será conocida como HAART (highly active antiretroviral therapy) o cART (effective combination antiretroviral therapy), cuya traducción española ha sido TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) (15).

### **Origen Filogenético**

El VIH es considerado una zoonosis, esto es, una enfermedad que se transmite de animales a seres humanos. Se cree que en su origen, simios de África padecían la infección por una especie viral similar al VIH que mutó y permitió el contagio a la especie humana (16, 17).

Pertenece a la familia de los Lentivirus y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2, que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar (18).

El VIH-2 está filogenéticamente emparentado al SIVsm, virus de la inmunodeficiencia del Sooty Mangabey, una variedad de mono muy frecuente en África occidental. El origen del VIH-1 proviene del agente que infecta al chimpancé *Pan Troglodytes* que habita en zonas poco accesibles del sur de Camerún (SIVcpz Ptt) (16).

Se piensa que el SIVcpz pasó del chimpancé a la especie humana alrededor de 1900. El mecanismo de exposición más probable fue el consumo de carne de chimpancé (17). La infección en humanos por el VIH-1 probablemente se mantuvo circunscrita a pequeños grupos de población hasta que alcanzó Kinshasa, actual capital de la República Democrática del Congo y que fue un centro urbano en desarrollo alrededor de 1930-1940. Desde aquí se diseminó por el todo el continente mediante el contacto sexual y/o por prácticas sanitarias con material contaminado, hasta llegar al mundo desarrollado en los años setenta, causando los primeros casos de sida detectados inicialmente en EE.UU. a principios de los ochenta (19).

El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de sida. El VIH-2 se encuentra principalmente en zonas del África occidental y aunque puede producir sida, se considera menos patógeno y menos transmisible (18).

Las cepas del VIH-1 se clasifican según su homología genética en los siguientes grupos: M (main o principal), O (outlier), y N (no M, no O).

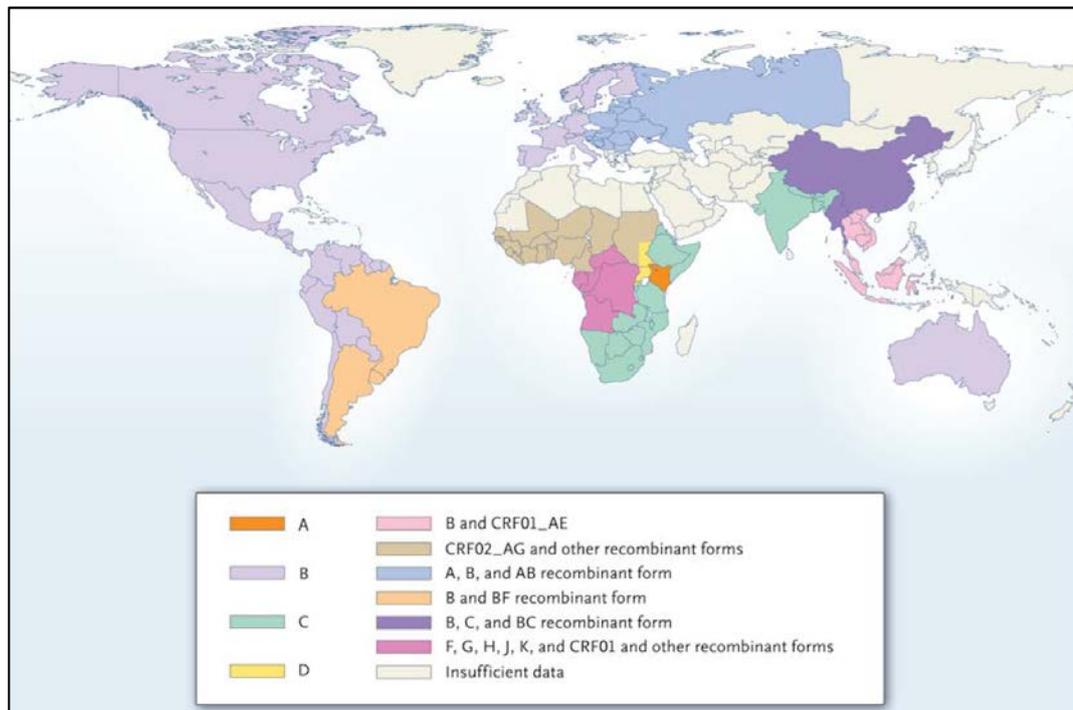
El grupo M se subdivide en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en formas recombinantes circulantes que están continuamente incrementándose (18).

El grupo B aparece con mayor frecuencia en áreas de Europa y América y es poco común en África. La inmigración está cambiando estos patrones y nuevas infecciones por recombinantes CRF01 AE y CRF02 AG o subtipos A, C originarios en Asia y África están apareciendo en Europa (18).

A diferencia de los anteriores, los subtipos O y N no han tenido esta dispersión geográfica, apareciendo aisladamente en África occidental (18).

En España prevalece el subtipo B. Sin embargo, formas recombinantes CRF02 AG y el subtipo G están emergiendo en procedentes de África Occidental.

**Fig. 1. Distribución geográfica de la diversidad de VIH-1 (subtipos del Grupo M) y VIH2. (Tomado de Taylor B.S et al, N Engl J Med 2008;358:1590-602) (18)**



## 1.2. Características estructurales del virus

### La envoltura

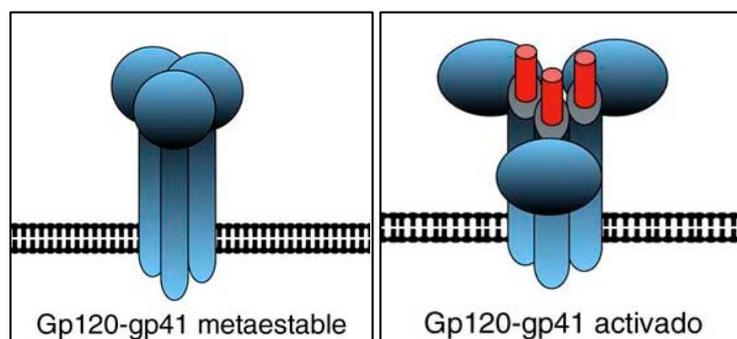
El VIH-1 tiene una forma esférica con diámetro aproximado de e 100 nm. Está recubierto por una capa lipídica, adquirida de la membrana celular del huésped durante la gemación (20).

En esta envoltura se encuentra una glicoproteína transmembrana que se compone de dos estructuras unidas por un enlace no covalente (débil). La glicoproteína 120 (gp120) está formada por tres moléculas unidas a la glicoproteína 41 (gp41) (20). A este complejo se le conoce como Spikes y cada partícula de VIH tiene una cantidad relativamente pequeña de estas ( $14 \pm 7$ ). Esto, asociado a que no todos los Spikes son funcionales, hacen que el virus sea muy frágil y con ello se reduce su capacidad infectiva (20).

Tanto gp120 como gp41, son codificadas a través de una proteína precursora (gp160) que debe ser glicosilada y proteínolizada. Este precursor es generado por una parte del genoma vírico conocida como *Env*.

La unión de los receptores CD4 al gp120 provoca un cambio en su estructura que pone de manifiesto zonas fundamentales para la fusión de correceptores CCR5 o CXCR4 (21).

**Fig 2. Estructura del Spike. (Tomado de R. Delgado / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(1):58–65) (21)**



### Otras Proteínas

Las proteínas estructurales del virus están codificadas por el gen *gag*:

- a) La proteína p24 tras su unión con otros monómeros formará parte de la cápside del virus que protegerá el genoma del virus, la nucleoproteína p7 y la Transcriptasa Inversa (TI).
- b) La proteína p17 formará parte de la matriz y será utilizada por el virus para anclarse a la membrana celular.

El gen *pol* codifica los tres enzimas necesarios para el ciclo infeccioso del virus: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (TI) y la integrasa (INTG).

Además, el VIH-1 contiene otros seis genes muy relevantes en el ciclo biológico del virus: Tat, Rev, Nef, Vif, Vpu y Vpr.

En el núcleo viral se encuentran las proteínas Tat y Rev. La primera está unida al ARN viral y es esencial para la replicación ya que activa la transcripción, mientras que la segunda facilita la exportación del ARN mensajero al citoplasma y con ello la traducción de las proteínas estructurales.

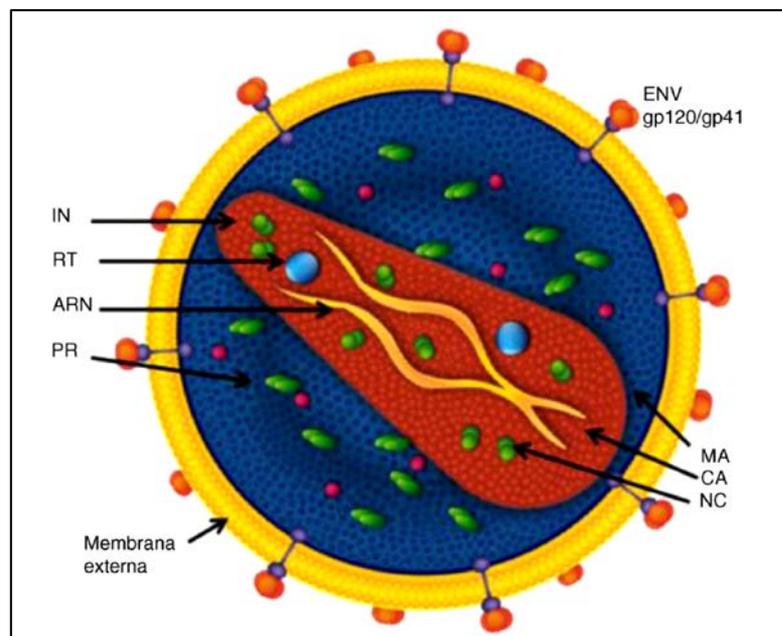
La proteína *Nef* inhibe la activación del linfocito T mediante el bloqueo de vías de transducción intracelulares y evita el ataque de los linfocitos CD8+ por la disregulación de moléculas del complejo mayor de Histocompatibilidad tipo 1 (22).

La proteína *Vpr*, tras la entrada del virus en la célula, es usada para el transporte del complejo viral al núcleo para su integración posterior.

La proteína *Vif* tiene el papel de bloquear a la APOBEC3G que es un mecanismo de defensa antiviral llamado (A3G) (23). A3G es un "factor de restricción" que modifica la Citosina por Uracilo del ADN sintetizado por TI. Estos cambios provocan su destrucción mediante la enzima Uracil ADN Glicosilasa (UNG) o provocará un acumulo de mutaciones que acabarán haciendo inviable al virus (24).

Finalmente, otro mecanismo de defensa viral es la proteína *Vpu*, que bloquea a la proteína Tetherina cuya función es la liberación de partículas a la membrana celular para ser presentadas a otros linfocitos (24).

**Fig 3. Esquema general de la estructura de la partícula de VIH-1.**  
(Tomado de R. Delgado / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):58–65)  
(21)



**ENV:** Envoltura, **MA:** Matriz, **CA:** Cápside, **NC:** Nucleocápside, **IN:** Integrasa, **RT:** Retrotranscriptasa, **PR,** Proteasa, **ARN:** Genoma del virus.

### **1.3 Ciclo Biológico del Virus de la Inmunodeficiencia Humana**

#### **Entrada del Virus en la célula**

La unión de CD4 a la gp120 provoca un cambio conformacional que expone el dominio V3 y regiones contiguas a los correceptores CCR5/CXCR4. Tras esta unión se producen cambios en la estructura de gp41 que exhibirá en su región N-terminal un campo altamente hidrofóbico que permitirá el anclaje del virus a la célula. Conforme se produce el plegamiento de la membrana plasmática al virus, en la estructura de la gp41, se producirá un movimiento de dominios heptaméricos que favorecen su aproximación (25).

Un mecanismo facilitador de la infección se encuentra en las células dendríticas, que expresan en su superficie lectinas DC-SIGN y L-SING4 que acentúan la infección por un mecanismo denominado “Facilitación en Trans” (26).

#### **Decapsidación, retrotranscripción e integración viral**

Tras la fusión, se produce la internalización de la nucleocápside. Ya en el citoplasma, el genoma viral es liberado de la nucleocápside. Un mecanismo de defensa celular es la proteína TRIM5 $\alpha$  que inhibe la externalización del genoma, para evitar esto, el virus genera proteínas similares a la cápside que soslayan su acción (27).

Tras esto, se debe producir la síntesis de ADN viral que es producido por la TI. Este proceso se produce de forma parcial y se completa cuando el linfocito es activado. Si esto no se produjera, tanto el ADN como el ARN viral serían metabolizados por nucleasas celulares a los 3 y 15 días (28).

Tras las síntesis del ADN, se forma el complejo de pre-integración gracias a la proteína Vpr (29). Esta forma proviral deberá integrarse en el ADN celular, para lo que es imprescindible la enzima Integrasa (INTG). Su función es la de presentar los grupos 3'-hidroxílicos para lo que elimina en cada extremo un nucleótido terminal. De esta forma, el complejo de integración entra en el núcleo y la INTG corta la hebra ADN celular y expone los grupos 5'-fosfato a los 3'-hidroxílicos que se unirán covalentemente. Finalmente, tras completarse la transferencia, las enzimas del hospedador reparan cualquier unión que no se produjo correctamente (30).

Para una adecuada integración del genoma vírico es preciso un cofactor celular, el LEDGF/p75 (Lens Epithelium-derived Growth factor), que junto con la INTG, es esencial para la replicación del VIH (31).

La mayor parte del ADN viral (90%), se encuentra sin integrar y puede ser un reservorio cuando la célula se activa. Debido a su reducida semivida, el ADN no integrado se puede considerar un marcador de replicación en paciente en tratamiento antirretroviral (TAR). Se suele integrar unas cuatro copias por célula y suelen hacerlos en secuencias intrónicas que se expresan tanto en linfocitos activados como en reposo (32).

### **Reactivación y replicación Viral**

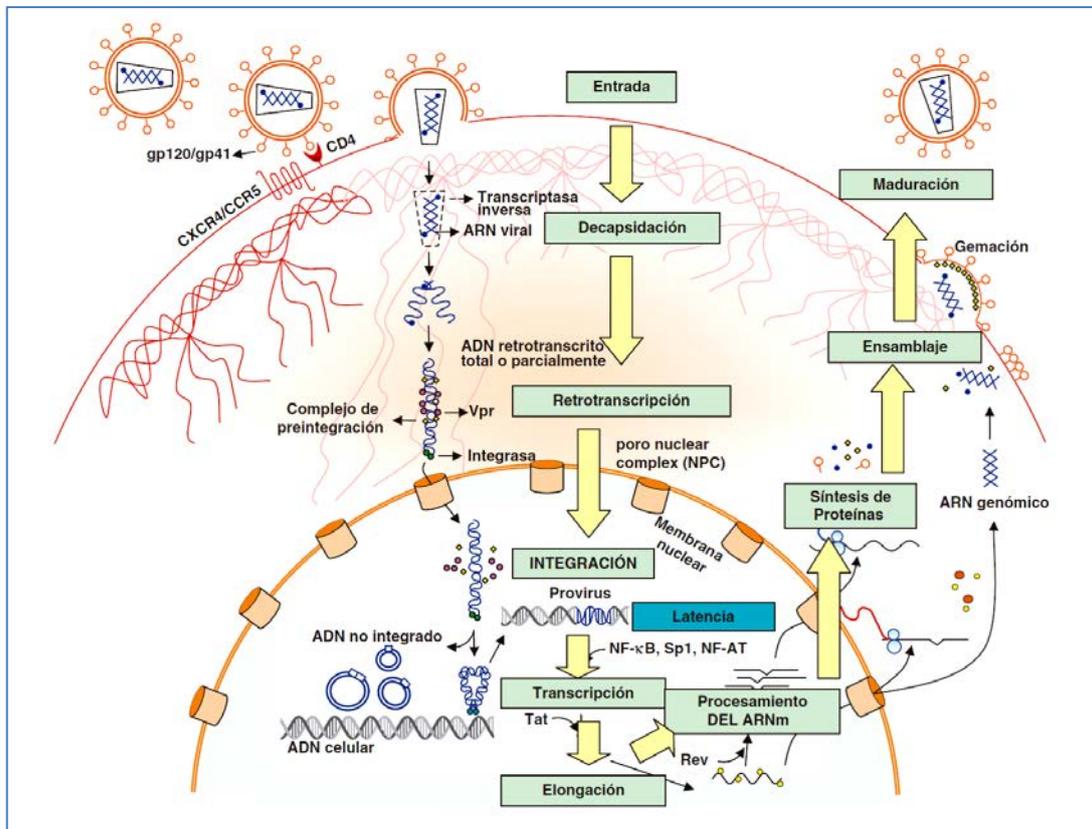
Después de la integración, el virus puede quedar latente o replicarse activamente y provocar la destrucción celular. Si se mantiene en su forma latente, es preciso que un grupo de proteínas reguladoras celulares inicien este ciclo y que se conocen como NF- $\kappa$ B. Estas proteínas solo están presentes en los linfocitos activados (33).

### **Elongación y síntesis de ARN y proteínas**

Tras el inicio de la replicación, la proteína Tat favorecerá la transcripción genómica viral y el ARN mensajero será transportado al citosol, donde será procesado. Para el transporte y procesamiento de este ARN, es fundamental la proteína Rev ya que favorece la unión del ARNm a los ribosomas. Tras la síntesis proteica, son procesadas y ensambladas para formar una partícula madura, para lo que son precisas las proteínas Vpu y Vif. Esta última, impide la unión del “factor de restricción APOBEC3G” (34, 35). Esta proteína interfiere el proceso de retrotranscripción lo que impide el siguiente ciclo viral, se considera por esto una inmunidad innata frente a los retrovirus (36).

Finalmente, durante el proceso de gemación, las proteínas virales se acoplan y se forman los viriones maduros. Esto es favorecido por las proteínas virales gag y pol. Para que la gemación se produzca, es preciso que se reduzca la concentración de proteínas Tetherin, ya que si no ocurriera, el virión quedaría atrapado por ella. La proteína Vpu reduce la concentración de estas proteínas y con ello favorece la infectividad viral. (24, 36).

Fig 4. Ciclo Biológico. Tomado de J. Alcamí, M. Coiras / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(3):216–226 (29)



## 1.4 Inmunopatogenia

La infección por el VIH provoca una inmunodepresión celular mantenida por distintos mecanismos:

- a. Alteración en la homeostasis de los linfocitos CD4
- b. Destrucción de CD4 por efecto citopático directo
- c. Mecanismos indirectos de destrucción de CD4
- d. Hiperactivación y agotamiento del sistema inmunitario

### A. Alteración de la homeostasis de los linfocitos

Con el inicio de la infección se produce un depósito de partículas virales en los órganos linfoides que provocan una movilización de linfocitos CD4 y con ello dan lugar a una linfopenia. Cuando el sujeto comienza con el TAR, se reduce la concentración extracelular de partículas lo que incrementa la concentración plasmática de linfocitos CD4 de memoria (37).

Esta reconstitución inmunológica multiplica la tasa de división celular de los linfocitos que a su vez favorecerá la replicación viral en los órganos linfoides centrales (médula ósea y timo), lo que bloquea la formación de nuevos clones de linfocitos y limita la sustitución de los clones destruidos por el virus (38, 39).

### B. Destrucción de linfocitos CD4 por efecto citopático directo

La replicación viral desencadena, por un efecto citopático directo, la destrucción linfocitaria. Esto es más significativo en los linfocitos activados ya que contienen elevadas concentraciones de proteínas reguladores NF- $\kappa$ B, nucleótidos, ATP y receptores CCR5 en su superficie.

La importante activación antigénica del sistema linfoide asociado al sistema digestivo (GALT) hace que sea intensamente destruido por el virus. (40). Esto provoca una inmunodepresión irreversible, puesto que no se recupera a pesar de iniciar el TAR (41).

Este mecanismo explica la mayor susceptibilidad de los linfocitos de memoria, ya que son producidos por un mecanismo de reconocimiento antigénico a partir células naïves que tienen una alta tasa replicativa y que son intensamente destruidas al ser infectadas (42).

### **C. Mecanismos indirectos de destrucción de CD4**

Estos mecanismos se dividen en dos vías:

- a) *Destrucción mediante mecanismos inmunitarios*: las células infectadas expresan partículas virales asociadas al complejo mayor de histocompatibilidad de la clase 1, que son reconocidas por linfocitos CD8 y destruidos (43).
- b) *Destrucción secundaria a proteínas tóxicas virales*: El VIH induce la apoptosis celular mediante varios mecanismos: activación crónica de sistema inmune, efecto citotóxico de proteínas virales, aumento de síntesis de ligandos citotóxicos o citoquinas de macrófagos y linfocitos (43). La apoptosis de la célula no infectada se induce tras la unión del gp120 al receptor CD4, en el que estimula la vía de CD95-CD95L. Esta vía activa al ligando Fas que es una proteína de superficie con un dominio citoplasmático que induce la muerte celular mediante la activación de enzimas del citosol denominadas carpasas (44). Además las proteínas virales Vpr y Tat ejercen un efecto proapoptótico. La primera mediante la interacción con la proteína mitocondrial translocadora de adenina (44, 45). Mientras que la segunda favorece la apoptosis de las células del sistema nervioso central. Sorprendentemente, la proteína Tat tiene un efecto antiapoptótico bloqueando los receptores para mantener a la célula viva hasta concluir su replicación (44, 45).

### **D. Hiperactivación y agotamiento del sistema inmunitario**

La activación crónica del sistema inmunitario origina poblaciones linfoides disfuncionantes. Una alteración en la fase final de la diferenciación provoca una pérdida de la capacidad citolítica de los linfocitos CD8. Asociado a esto, se ha observado un desequilibrio entre el compartimento de proliferación y las células efectoras (46). Este proceso se ha relacionado con un envejecimiento prematuro del sistema inmunitario secundario a la hiperestimulación antigénica que provoca el VIH (47). A pesar del TAR y la ausencia de una carga viral detectable, persiste la senescencia del sistema inmunitario (48).

Además, el deterioro del sistema inmunitario GALT provoca una translocación bacteriana crónica que mantiene la sobrecarga antigénica (49).

## **1.5. Respuesta inmunitaria frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana**

### **Respuesta humoral**

Casi la totalidad de las proteínas virales (reguladoras, matriz, envoltura, nucleocápside) estimulan la producción de anticuerpos (50).

Se ha observado *in vitro* que los anticuerpos contra la gp41 y algunos dominios de gp120 son neutralizados (50). A pesar de esto, la capacidad humoral para neutralizar el virus *in vivo* es insuficiente y se producen escapes virales rápidamente. Este mecanismo está favorecido porque las zonas más inmunógenas de la gp160, que contiene regiones variables, mutan fácilmente sus determinantes antigénicos o epítomos (51).

A diferencia de esta zona, los epítomos que interactúan con los receptores CXCR4/CCR5 y CD4, están escondidos en la estructura de la gp120 y son expuestos cuando se produce el cambio conformacional tras la unión del receptor de CD4. Se piensa que la producción de anticuerpos dirigidos a estos determinantes antigénicos más estables podrían resolver el problema de las vías de escape viral.

Se conocen al menos seis anticuerpos neutralizantes de amplio espectro, dos dirigidos contra la gp41, (2F5 y 4E10), dos contra la región V3 (447-52D) y otros dos contra la gp120 (b12 y 2G12).

De estos últimos, el b12 interacciona con la región de unión de la gp120/CD4 y han demostrado que neutraliza a un gran número de subtipos de VIH. Esto ha suscitado mucho interés por la posibilidad de ser una diana para la creación de una vacuna, ya que es una estructura muy estable (52). Otra posible puerta de investigación el anticuerpo 2G12 que está dirigido contra azúcares de la envoltura del VIH y cuya conformación parece ser más estable que las proteicas (52).

En pacientes con una infección crónica aparecen, hasta en un 5% de los casos, anticuerpos de amplio espectro que están dirigidos habitualmente contra las regiones V3 y el dominio de unión del CD4. Se reconocen al menos dos anticuerpos, VRC01 y VRC02, que bloquean el lugar de fusión al CD4 y es eficaz en un 90% de los casos (53).

Existen unos pacientes, conocidos como *neutralizadores de élite* que presentan anticuerpos de amplio espectro que neutralizan una gran número de subtipos (54). El estudio de estos pacientes ha permitido reconocer nuevas dianas humorales. Los anticuerpos, PG9 y PG16, están dirigidos contra determinante antigénico cuaternario localizado en la superficie del virión y forman parte de gp160, que tiene una alta estabilidad y permite la neutralización del 60% de los subtipos de VIH1 (55).

### **Respuestas celulares**

En la respuesta celular antiviral, la activación de linfocitos CD8 y CD4 son los mecanismos más significativos, aunque otras familias celulares también son movilizadas como células Natural Killer (NK), linfocitos CD4 colaboradores (56).

En la primoinfección y en individuos neutralizadores de élite, se produce una expansión clonal de linfocitos CD8, lo que se ha asociado con el control de la replicación viral. Esta respuesta citotóxica está dirigida fundamentalmente contra las proteínas del Core, sin embargo también se ha observado como respuesta a la TI y a proteínas reguladoras de la envoltura del virus (56).

### **Factores solubles**

In vitro se ha observado como otros factores solubles son fundamentales en la respuesta antiviral. Estas son, el sistema del complemento, los interferones y unas proteínas producidas por los monocitos y macrófagos, denominadas defensinas (57).

Hay otras proteínas, las quimiocinas, que tienen un papel relevante en la prevención de infecciones en el tejido mucoso y en la transmisión de señales, ya que compiten en la unión del VIH a la membrana y a los correceptores CXCR4 y CCR5 (58).

En general, la respuesta inmunitaria humoral supone una barrera frente al VIH pero que es incapaz de controlar completamente su replicación.

### 1.6. Mecanismos de Escape Viral

Como se ha expuesto, el VIH forma parte de la familia de los lentivirus y como estos, dispone de varios mecanismos de escape:

- a. Gran variabilidad de sus proteínas estructurales que es debida a la alta tasa de errores de la TI
- b. Entra fácilmente en una fase de latencia

En el VIH, distintos factores se han relacionan con la dificultad de neutralizar la infección (50):

a. *Gran variabilidad genética:*

- i. En el gen Env, existen cinco *regiones hipervariables* que forman parte la zona más externa de la proteína gp120 (50).
- ii. La TI tiene una *alta tasa de error*, produce una sustitución por cada  $10^3$  a  $10^4$  nucleótidos. Esto provoca una importante diversidad viral que favorece la evasión de la respuesta inmunitaria específica (59).
- iii. Otro mecanismo que origina nuevos subtipos es la *recombinación génica*. Confiere la capacidad para responder rápidamente a cambios de presión selectiva, bien sea inmunológica o farmacológica, mediante la rápida generación de las variantes más aptas para eludir esas presiones. Para que este mecanismo se produzca, es preciso que una misma célula sea infectada por dos cepas virales, en la que se combinen su material genómico durante la coencapsidación. Posteriormente la TI provocará saltos alternativos en el proceso de retrotranscripción, creando un virus recombinante o un subtipo distinto a los originales (60, 61). Esto supone un impedimento para la creación de una vacuna. Sin embargo, el estudio de pacientes neutralizadores de élite sugiere la posibilidad de crear un vacuna universal que induzca la formación de anticuerpos de amplio espectro (52).

- b. *Enmascaramiento conformacional o enmascaramiento de los epítomos de neutralización.* El dominio más sensible de la envoltura es el sitio de unión con los correceptores (CXCR4/CCR5). Esta zona no se muestra hasta que se organiza espacialmente con la interacción de la proteína gp120 con el receptor CD4 del linfocito (52). Este mecanismo de enmascaramiento de los determinantes antigénicos justificaría las limitaciones para formar anticuerpos frente a dominios invariables.
- c. *Alto nivel de glicosilación de la envoltura.* El 50% de los aminoácidos de la envoltura se encuentran glicosilados (N-glicosilación). Esto forma una estructura compleja que impide la unión de anticuerpos, actuando a modo de escudo de glicanos (50).
- d. *Rapidez en el establecimiento de la infección.* Una vez producido el contagio, en pocas horas se infectan las células linfoides de la mucosa rectal y vaginal. A la semana y sin que se haya podido generar una respuesta específica, los ganglios linfáticos son infectados que se convierten en una fuente de contagio y un problema para el control de la infección (62).
- e. *Latencia, persistencia y reactivación.* La persistencia del VIH en las células infectadas, a pesar del TAR, hace que su erradicación sea imposible. Al suspenderse el TAR, se produce una reactivación viral a un nivel parecido al que tenía al inicio del tratamiento (63). Estudios han demostrado la existencia de una baja replicación (<5 copias de ARN/ml) en los pacientes bien controlados, lo que sugiere la existencia de reservorios virales no controlados con el tratamiento (64).

Existen tres teorías que no son excluyentes e intentan explicar el origen de estos reservorios

- i. *Escapes al TARGA*. Se basa en la idea de que el tratamiento no controla eficazmente la replicación del VIH y con ello se justificaría su intensificación. Lo cierto es que las estrategias para suplementar el tratamiento no han mostrado un impacto en la evolución infecciosa (65).
- ii. *Replicación persistente en tipos celulares de vida larga*. Esta hipótesis propone la existencia de células resistentes al TAR y al daño celular del VIH, lo que las convierten en un reservorio de la infección. Se han descrito infección in vitro e in vivo de macrófagos tisulares, células madre de la médula ósea y macrófagos del sistema nervioso, sin embargo su relevancia no está ampliamente explicada.
- iii. *Reactivación a partir de reservorios latentes*. Como otros lentivirus, un reservorio de la infección son las células latentes infectadas de los órganos linfoides. Se han observado estudios en los que CD4 de memoria latente se activan tras la exposición a antígenos de recuerdo convirtiéndose en reservorios a partir del cual se reactivaría la infección. (66)

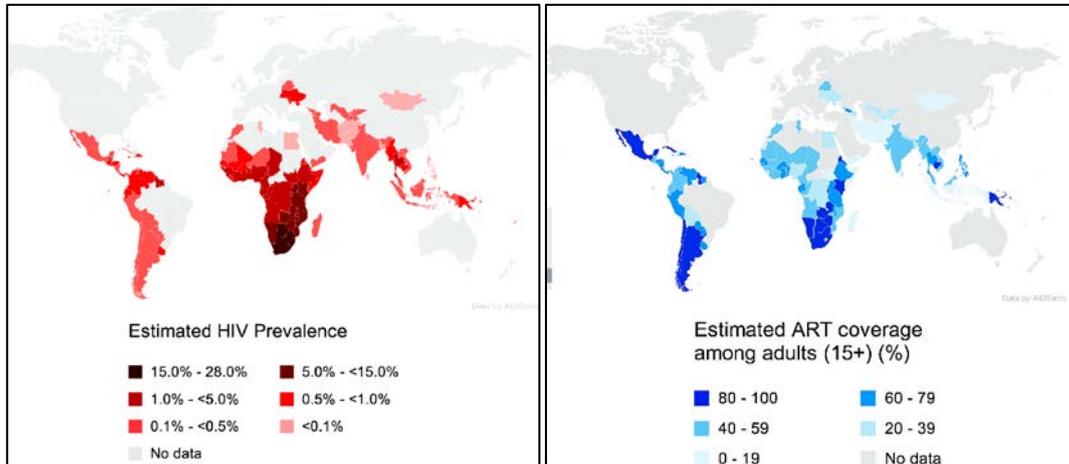
### **1.7 Situación Global de la Epidemia del VIH**

En 2013 entre 33,2-37,2 millones de personas vivían con el VIH. Desde el inicio de la pandemia 78 millones de personas han contraído la enfermedad y 39 millones han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el VIH. Los nuevos contagios han descendido un 38% en adultos y un 58% en los casos de los niños desde 2001 (67).

Las muertes relacionadas con el SIDA, desde el pico alcanzado en 2005, se ha reducido un 35%. En 2013 fallecieron 1,5 millones de personas en todo el mundo por causas relacionadas con el SIDA, frente a los 2,4 millones registrados en 2005 (67).

África subsahariana alberga el 71% de la población mundial infectada por VIH (68). En 2013, habían aproximadamente 24,7 millones de personas vivían con el VIH. El mecanismo de transmisión más prevalente en este continente es el heterosexual, siendo las mujeres un 58% del total de infectados. De hecho, están siendo consideradas una población clave y un objetivo prioritario para las intervenciones de prevención (69). En Sudáfrica, se estima que la cobertura del tratamiento alcanza al 37% de los infectados y esto se ha traducido en más de 2,7 millones de vidas salvadas y cientos de miles de infecciones evitadas. El efecto neto en la población general es pequeño, pero lo cierto es que ha habido una reducción del 33% respecto al año 2005 (67, 69).

**Figura 5. Distribución de la prevalencia y estimación de la cobertura a nivel mundial. Tomado de Delva W, et al. Current HIV/AIDS reports. 2014; 11(2):99-108) (69).**



El continente asiático y el Pacífico, son la segunda área de población con mayor prevalencia a nivel mundial. Acaparan entre 4.1 y 5,5 millones de personas con la enfermedad. Se ha objetivado una reducción de la incidencia de nuevos casos (6%) de 2005 a 2013, aunque en Indonesia ha incrementado en 48% de nuevos infectados en el mismo periodo (68).

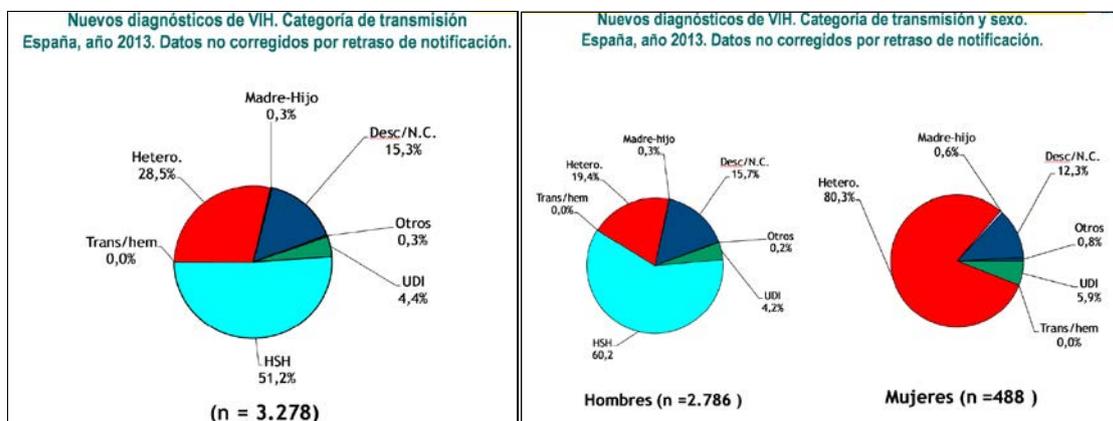
Entre Europa Occidental, Central y Norteamérica, hay 2,3 millones (2,0 - 3,0 millones) de personas con el VIH. De éstos, el 56% se encuentran en Estados Unidos. Entre 2005 y 2013 se redujo en 88.000 (44.000 - 160.000) nuevas infecciones y un 2% las muertes relacionadas con el SIDA. La cobertura de tratamiento es la más amplia de todas las áreas de población estudiadas, alcanzando al 51% de los infectados (68).

### 1.7.1 Situación del Infección del VIH en España

Desde el inicio de la epidemia hasta 30 de junio de 2014, se han diagnosticado 84.043 casos de VIH. Los años de mayor tasa de diagnóstico han sido de 1994-1996, alcanzando 7497 casos nuevos/año. Desde 2012, esta tasa se ha reducido a menos de 1000 casos nuevos/año (760 en 2013). Las comunidades con mayor población de casos son Madrid, Cataluña y Andalucía con 20.314, 17.055 y 11664 respectivamente (70).

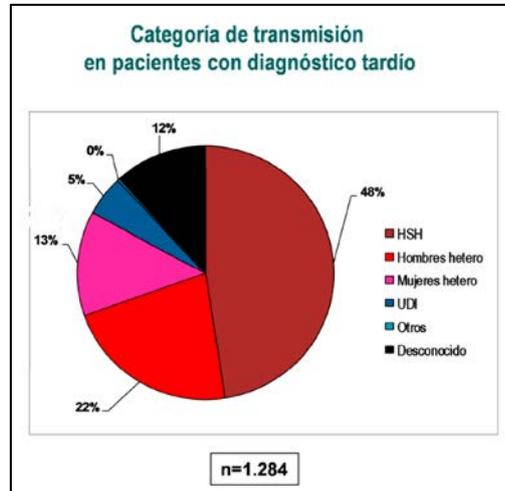
Las tasas anuales de nuevos diagnósticos se han reducido de 10 por 100.000 habitantes/año en 2003 a 7 por 100.000 habitantes/año en 2013. Siendo los hombres un 77,5% de estos nuevos casos, con tasas más altas en los grupos de edad de 30-34 años y 25-29 años. La categoría de transmisión más frecuente ha sido la HSH con 51.2%, seguida de la heterosexual 28.5% y de los usuarios de drogas inyectadas (UDI) 4.4% (70).

**Fig 6. Nuevos Diagnósticos en España. Tomado del registro nacional de casos de sida. Área de Vigilancia de VIH. Plan Nacional sobre el Sida. Nov 2014**



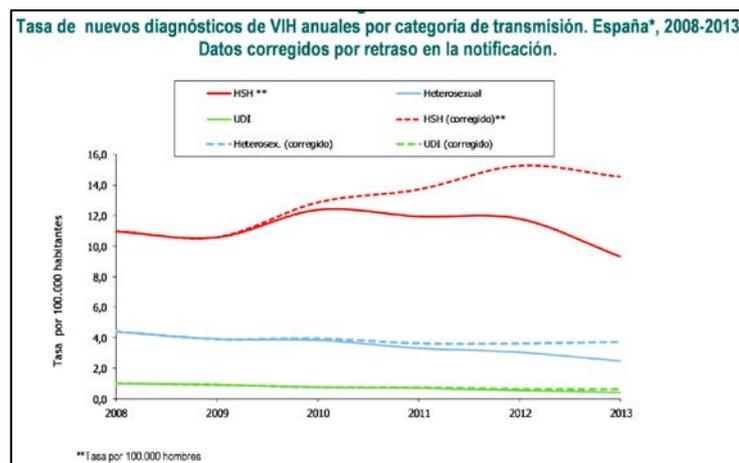
El diagnóstico tardío, definido como el que se realiza con niveles de CD4 <350/microlitro, se produjo en un 46,6% de los nuevos casos, siendo más prevalente en HSH (48%) y en hombres heterosexuales. Durante el periodo 2008-2013 el diagnóstico tardío no ha disminuido, lo que sorprende siendo una prueba gratuita y confidencial. Se sugiere que se debe concienciar a la población y los profesionales sanitarios de la vulnerabilidad al VIH en personas con prácticas de riesgo y de la importante diagnosticar la infección lo antes posible (70).

**Fig 7. Categoría de transmisión en pacientes con diagnóstico tardío. Tomado del registro nacional de casos de sida. Área de Vigilancia de VIH. Plan Nacional sobre el Sida. Nov 2014**



Si se analiza las tendencias de los nuevos diagnósticos desde 2008, según el mecanismo de transmisión podemos observar una descenso en UDI y también en la transmisión heterosexual y un incremento en los HSH (70).

**Fig 8. Tasa de nuevos diagnósticos de VIH por categoría de transmisión. 2008-2013. Tomado del registro nacional de casos de sida. Área de Vigilancia de VIH. Plan Nacional sobre el Sida. Nov 2014**



Según el Registro Nacional, tras casi dos décadas de tratamiento antirretroviral, la reducción de la incidencia de sida en España ha sido enorme, aunque este descenso se ha ralentizado en los últimos años.

### 1.8. Diagnóstico del VIH

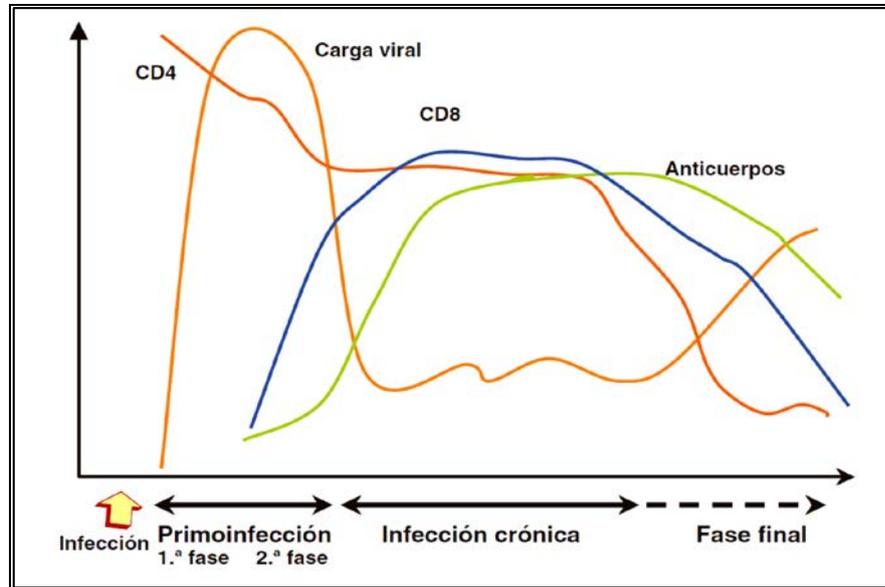
A mediados de los años 80 se incorporó, al arsenal de diagnóstico médico, una técnica para la identificación de los sujetos con sospecha de padecer la infección del VIH. Han pasado 30 años y como consecuencia del desarrollo de las técnicas de biología molecular y un mayor conocimiento de los mecanismos inmunopatogénicos, se han mejorado los métodos de laboratorio (71).

Durante la evolución de la enfermedad, la infección y su monitorización, puede ser identificada por distintos marcadores.

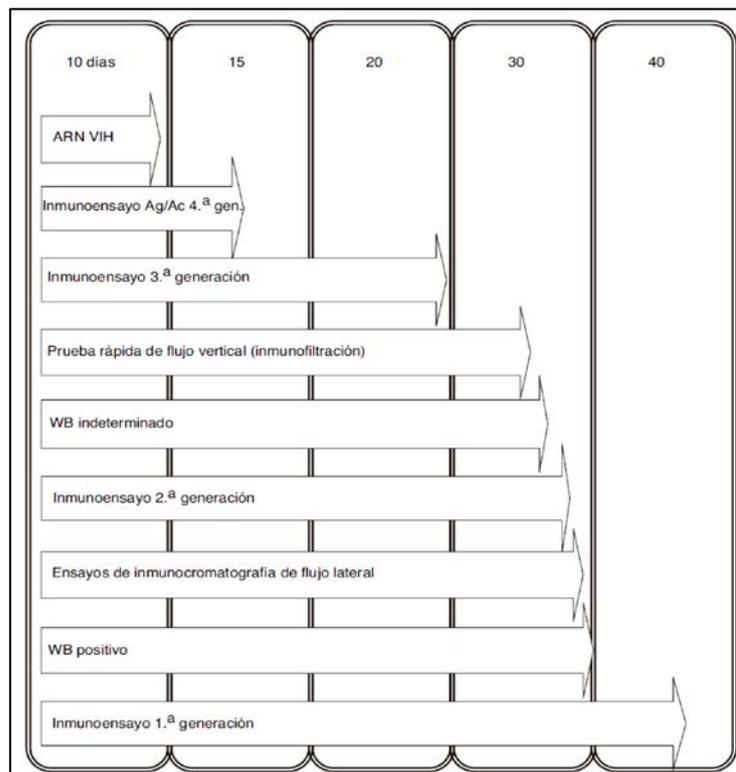
Las técnicas de amplificación de material nucleico permiten detectar ARN y/o ADN proviral a las dos semanas de inicio del contacto. A las seis semanas, el antígeno p24 puede ser detectado en suero con técnicas de alta sensibilidad. Los anticuerpos aparecen en el suero a las 3-4 semanas, lo que se conoce como seroconversión y alcanzan sus máximos niveles a las 12 semanas aproximadamente. Con la aparición de los anticuerpos se reduce la viremia y el antígeno p24 es eliminado mediante la creación de inmunocomplejos (71).

Se conoce como periodo ventana al tiempo desde que se produce la infección hasta que se produce la seroconversión. Durante este límite de tiempo, se puede encontrar en suero antígeno p24, ARN viral y ADN proviral.

**Fig 9. Evolución de carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1. Tomado de J. Alcamí, M. Coiras / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(3):216–226 (29).**



**Fig 10. Días transcurridos desde la fecha de infección hasta que hacen positivas las técnicas de diagnóstico de VIH-1. Tomado de Álvarez Estévez M, et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 (72)**



El VIH se diagnostica por la detección en suero de anticuerpos VIH-1/2 y/o antígeno p24 del VIH-1 en suero o plasma del paciente (73) .

Estas pruebas diagnósticas se clasifican en técnicas de cribado y técnicas de confirmación. Las primeras identifican muestras reactivas con una sensibilidad muy alta y una especificidad menor. Las segundas permiten conocer la existencia de anticuerpos específicos para el VIH-1/2 teniendo una especificidad muy elevada aunque su sensibilidad es menor.

#### *Pruebas de Cribado (Screening): ELISA*

Las pruebas de screening, debido a su diversificación terminológica (EIA, CLIA, CMIA, QIA, etc.), son conocidas como inmunoensayos. Son las técnicas más coste-efectivas para llevar a cabo en un entorno de laboratorio con un volumen importante de muestras (71).

Los inmunoensayos se clasifican según la base antigénica utilizada. Los primeros inmunoensayos contenían un lisado de proteínas virales que mostraban una buena sensibilidad pero una baja especificidad y permitían el diagnóstico a los 40 días de inicio de la infección. (72). Actualmente disponemos de técnicas de cuarta generación que detectan simultáneamente y de forma individualizada anticuerpos VIH-1, VIH-2 y antígeno p24, mejorándose el tiempo para el diagnóstico a 14 días aproximadamente, con lo que se aumentó la sensibilidad y se redujeron los falsos negativos (74).

Se pueden producir falsos negativos en: a) periodo ventana (previo a seroconversión), b) en estadios finales de la infección, c) pacientes en tratamientos con inmunosupresores, d) trasplantados de medula ósea, e) pacientes con alteración en los linfocitos B (72).

#### *Pruebas de confirmación*

Tradicionalmente las pruebas más usadas han sido el Western Blot (WB) y el inmunoanálisis en línea (LIA) o Immunoblot. Ambas técnicas contienen antígenos de la envoltura de VIH-2 para el diagnóstico (72).

El Western Blot es una técnica en la que se incuba el suero del paciente en una membrana de celulosa que contiene un gel de poliacrilamida con proteínas virales que son separadas por su peso molecular mediante electroforesis. Al reaccionar, aparecen bandas coloreadas que indican la identificación a proteínas

de la envoltura glicoproteica (gp41, gp120, gp160), enzimáticas (p31, p51, p66) o estructurales de la cápside y matriz (p17, p24, p55) (71).

Con el tiempo esta técnica se ha semiautomatizado, evitando la subjetividad que provocaba el diagnóstico en la lectura de bandas coloreadas (71).

Su limitación está en la interpretación de los resultados. No existe un consenso entre las distintas organizaciones: la Organización Mundial de la Salud (OMS) sostiene el diagnóstico en base a la positividad de al menos 2 bandas de glicoproteínas, el CDC en base a dos bandas de las siguiente (gp41, gp160/gp120, p24) o el Consorcio de Estandarización de la Serología de Retrovirus (CRSS) que debe haber un banda de glicoproteína y otra que no sea de envoltura (72).

Actualmente se dispone de una técnica cromatográfica elaborada en bases a la recombinación de péptidos sintéticos específicos para el VIH1 (gp41, gp160, p24, p31,) y para el VIH2 (gp36, gp140) cuya interpretación está completamente automatizadas y en tan solo 30 minutos aporta un diagnóstico objetivo (72).

*Otras técnicas:*

**a) Pruebas diagnóstico rápido**

Son métodos de ejecución rápida que no precisan de ningún dispositivo, cuya interpretación es subjetiva y está basada una lectura visual a los 30 minutos de iniciar la prueba. Cuando el reactivo es positivo, se debe enviar al laboratorio para confirmar con técnicas suplementarias (72).

Se basan en la aglutinación de eritrocitos sensibilizados, técnicas de inmunoensayo y de inmunocromatografía capilar. Se puede realizar a partir de fluido oral, sangre capilar, suero y plasma y tienen una especificidad del 93-99% y sensibilidad del 85-99% (71).

Su sensibilidad y especificidad es menor a los métodos de diagnóstico convencionales, aunque se ha recomendado su uso en lugares con recursos restringidos (72).

**b) Detección del antígeno p24**

El antígeno p24 es una proteína del núcleo viral que se detecta en estadios iniciales de infección, o en evolución a SIDA, y sirve de apoyo al diagnóstico serológico en aquellas situaciones en las que la detección de anticuerpos no es concluyente (71).

Aparece en sangre cuando el nivel de ARN viral está en torno a las 40.000 copias/ml y el diagnóstico se puede hacer a los 7 días aproximadamente de haber detectado el ARN viral (72).

En la actualidad, su uso queda prácticamente restringido al diagnóstico de la infección vertical en algunos laboratorios (72).

**c) Determinación del ADN proviral**

Está basada en el diagnóstico del genoma viral y su determinación se ha limitado mucho por los obstáculos para disponer de la certificación de agencias reguladoras, suficientes controles de calidad y necesita para realizarse una muestra total de sangre (71).

Sin embargo, es la técnica de referencia para el diagnóstico de la infección en métodos moleculares y cobra gran importancia en situaciones diagnósticas en las que la serología no es concluyente, como en el diagnóstico de la transmisión vertical de VIH (71).

**d) Detección de la carga viral plasmática (CVP)**

La carga viral del VIH o viremia plasmática representa la concentración de virus presente en plasma y se expresa como número de copias de ARN por mililitro o en  $\text{Log}_{10}$  (72).

Este método es esencial en el seguimiento clínico del paciente así como para la monitorización del tratamiento, asociado a la cifra de linfocitos CD4 (75).

Existen distintas técnicas para la cuantificación de la carga viral (Abbot RealTime HIV-1, COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan HIV-1 (Roche), Artus HI Virus-1 QS-RGQ (Quiagen),....) (72), aunque todas emplean la PCR a tiempo real, que es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizada para amplificar y cuantificar de forma absoluta el producto de la amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Estas técnicas están automatizadas, lo que evita la variabilidad, posibilidad de contaminación, además se reduce el tiempo para procesar una muestra. El proceso se basa en realizar una transcripción inversa del ARN viral y posteriormente amplificar mediante una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR- Polymerase Chain Reaction). Precisa únicamente 1 ml de plasma para realizarse y consigue altos niveles de sensibilidad, que varían entre 20-100 copias/ml. Mediante esta técnica se

puede cuantificar la CVP en el VIH-1 (Subtipos B, grupo O y M) pero no es útil para el VIH-2 (72).

Se recomienda usar la misma técnica en un mismo paciente para evitar la variabilidad entre las distintas técnicas (71).

Su indicación principal es la monitorización del tratamiento antirretroviral (TAR), sin embargo se puede utilizar para el diagnóstico en la fase aguda en la que los anticuerpos no son detectables o cuando el inmunoensayo es positivo pero el WB es indeterminado o negativo (72). La CVP no ha sido desarrollada para este fin y pueden causar falsos positivos. Ante situaciones de baja CVP se deben usar otras técnicas como las técnicas más específicas, como el ADN proviral (72).

El diagnóstico mediante la CVP tiene utilidad en los casos de transmisión vertical, en los que se consideraría positivo una CVP >5000 copias/ml o si se confirma la presencia de ADN proviral (72).

El objetivo de supresión de la CVP es conseguir unas cifras inferiores a 20-50 copias/ml, ya que se reducen las probabilidades de aparecer mutaciones de resistencias y la duración de la respuesta virológica es mayor que con cifras entre 50-500 copias/ml (76). Se considera CVP elevada a la existencia en plasma de más de 100.000 copias/ml lo que aumenta el riesgo de mutaciones de resistencia (76).

En pacientes con CVP habitualmente indetectable no es infrecuente detectar viremia de bajo nivel (blips) que vuelve espontáneamente a ser indetectable sin ningún cambio en el TAR (76).

Se entiende por respuesta virológica una disminución de CVP en más de un  $\text{Log}_{10}$  al mes de iniciar el TAR y ser indetectable (< 50 copias/ml) a los 4-6 meses de tratamiento. Por el contrario, hablamos de fracaso virológico si se dan algunas de estas 2 condiciones: a) CVP detectable tras 6 meses de TAR o b) Si en un paciente con CVP indetectable, la CVP vuelve a ser detectable en 2 determinaciones separadas por al menos dos semanas (76).

### ***Nuevo algoritmo diagnóstico para el VIH***

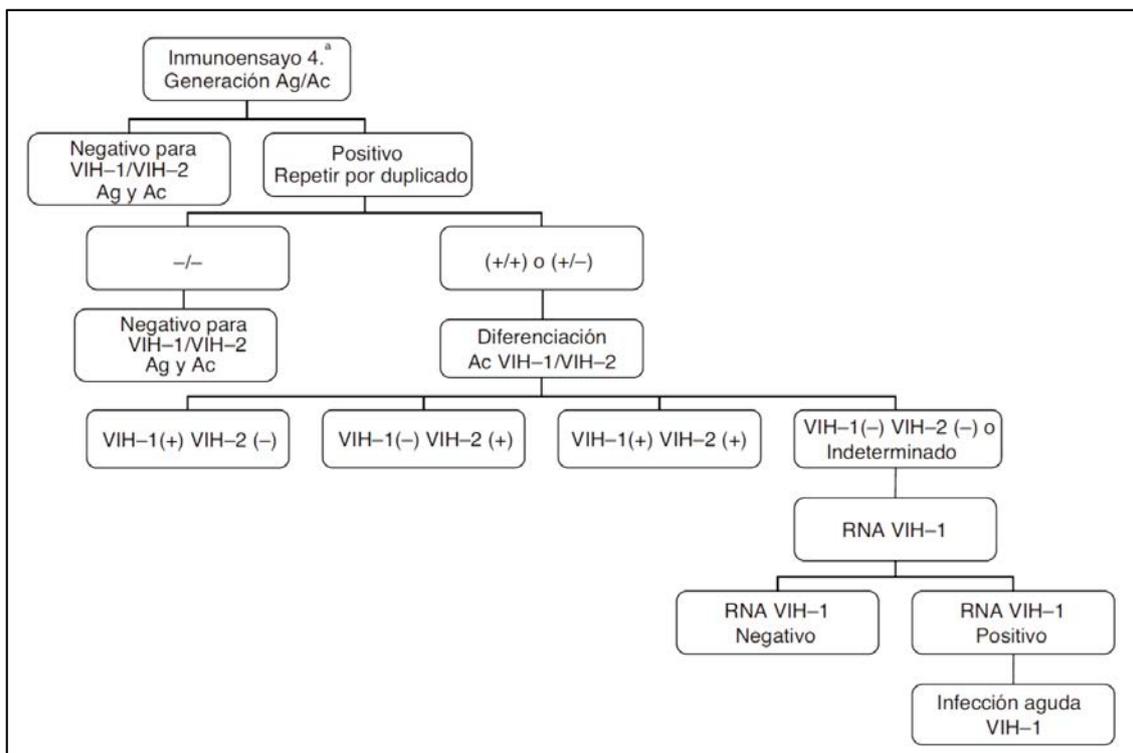
En 2013, el CDC y Association of Public Health Laboratories, propusieron un nuevo protocolo diagnóstico para el VIH, con el objetivo de agilizar su diagnóstico y reducir su transmisión (77).<sup>1</sup>

En el algoritmo diagnóstico, se considera negativo al inmunoanálisis que es negativo si este es de 4ª generación. Para considerar un resultado positivo, se deben repetir la prueba por duplicado mediante una prueba de confirmación (WB) y que ambas sean positivas, lo que se informa como un resultado positivo, pero se recomienda confirmar con otra muestra. En el caso de que el WB sea discordante, se recomienda realizar una determinación del ARN VIH1 que si es positivo se considera una infección aguda y si es negativo un falso positivo o una infección por el VIH-2 (77).

---

<sup>1</sup> Ver figura 11.

Fig 11. Algoritmo diagnóstico. Tomado de Álvarez Estévez M, et al. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 (72).



### 1.9. Clasificación del VIH

Los sistemas de clasificación clínica del VIH permiten diferenciar las etapas de la infección del VIH, facilitan el manejo de los pacientes mediante el uso de guías clínicas y tiene utilidad en la vigilancia sanitaria de la enfermedad.

En 1986 se propusieron dos sistemas de clasificación:

- La clasificación del CDC basado en las manifestaciones clínicas de la infección del VIH. Su finalidad era epidemiológica por lo que no facilitaba el manejo clínico ni aportaba información para el pronóstico (78).
- Clasificación del Instituto Walter Reed permitía ubicar mejor el momento evolutivo en que se encuentra el paciente y añadía información sobre el pronóstico. Incluía la cuantificación de células CD4+ y pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada, lo que hacía difícil su empleo en países en vías de desarrollo (79).

En los años 90, la OMS recomendó una clasificación basada en datos de laboratorio y clínicos. Los pacientes eran clasificados en base a unas categorías clínicas y a su situación inmunológica de la siguiente forma:

- a) Existían cuatro estadios clínicos en base a su situación clínica y escala de desempeño de su actividad diaria:
  - a. Estadio 1: Persona asintomática o con linfadenopatía generalizada y/o era capaz de realizar una actividad física normal.
  - b. Estadio 2: Persona sintomática con pérdida de peso <10%, manifestaciones mucocutáneas (dermatitis seborreica...), infección por V. Herpes Zoster, infecciones respiratorias recurrentes... y/o con una actividad física normal.
  - c. Estadio 3: Pérdida de peso >10%. Manifestaciones clínicas (diarrea crónica de >1 mes, fiebre prolongada, muguet oral...) y/o estancia en cama <50% del día en el último mes.
  - d. Estadio 4: Síndrome constitucional con pérdida >10% peso, infecciones (Neumonía por P. Jiroveci, Toxoplasmosis cerebral, Criptosporidiosis extrapulmonar...) y/o estancias >50% del día en la cama.
- b) Los estadios clínicos se subdividían en 3 categorías de laboratorio (A, B y C) según el nivel de células CD4+ o en su defecto del número total de

linfocitos. Siendo el estadio A (>2000 linfocitos o > 500 CD4) y el C (<1000 linfocitos o < 200 CD4) (80).

En 1993 el CDC sustituyó su clasificación previa para enfatizar la importancia clínica del recuento de linfocitos T CD4 en la categorización de las condiciones clínicas relacionadas con el VIH (81). Este sistema reemplazó el de 1986 (78) y se desarrolló para su uso en la práctica clínica diaria.

En consonancia con esto, definió como caso de SIDA a todos los pacientes con niveles de células CD4+ inferiores a 200/mm<sup>3</sup> (A3 B3 C3) o que tenían un porcentaje de linfocitos T CD4 <14% del total, aunque no tuvieran manifestaciones clínicas de SIDA y todos los pacientes que cumplan criterios de la categoría C o de SIDA (81).

En la categoría clínica de SIDA incluyó, a las 23 condiciones clínicas publicadas en 1987, la tuberculosis pulmonar, neumonía recurrente y cáncer cervical invasivo.

**Fig. 12. Clasificación realizada en base a publicación: MMWR Recomm Revisited. 1992; 1-19. 1993 classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. (81)**

Categoría Inmunológica (Cifra de linfocitos CD4)	Categoría clínica		
	A (Infección aguda asintomática o linfadenopatía persistente generalizada)	B Infección sintomática no A no C	C Procesos incluidos en la definición de SIDA
≥500/ml	A1	B1	C1
200-499/ml	A2	B2	C2
<200/ml (SIDA)	A3	B3	C3

Categoría clínica		
A	B	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección primaria</li> <li>• Pacientes asintomáticos con adenopatías generalizadas persistentes o sin ellas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes sintomático debidos a enfermedades no incluidas en categoría C, pero relacionadas con la infección por HIV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)</li> <li>• Carcinoma de cuello uterino invasivo</li> <li>• Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar, esofágica</li> <li>• Criptococosis extrapulmonar</li> <li>• Isosporidiasis crónica (&gt;1 mes)</li> <li>• Criptosporidiasis, con diarrea de más de 1 mes</li> <li>• Encefalopatía por HIV</li> <li>• Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad</li> <li>• Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li> <li>• Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes</li> <li>• Retinitis por citomegalovirus</li> <li>• Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad</li> <li>• Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)</li> <li>• Sarcoma de Kaposi</li> <li>• Linfoma de Burkitt o equivalente Linfoma inmunoblástico o equivalente o Linfoma cerebral primario</li> <li>• Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> o Neumonía recurrente</li> <li>• Infección por <i>Mycobacterium avium</i>, <i>M. intracellulare</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> diseminada o extrapulmonar</li> <li>• Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar</li> <li>• TBC pulmonar, TBC extrapulmonar o diseminada</li> <li>• Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> diferentes de <i>S. typhi</i></li> <li>• Síndrome constitucional o consuntivo (wasting syndrome)</li> </ul>

En 2008, el CDC publicó una actualización de sus recomendaciones de vigilancia para el VIH. En este artículo revisó la definición de caso de SIDA requiriéndose la evidencia confirmada por el laboratorio de la infección por el VIH. Por lo que la confirmación diagnóstica de una enfermedad definitoria de SIDA (C) dejó de considerarse suficiente para clasificar a un adulto como infectado por el VIH (82).

Con fines de vigilancia, un caso de declaración de infección por VIH entre los adultos y adolescentes mayores de 13 años se recomendó clasificar según su gravedad en cuatro estadios (1, 2 o 3 (SIDA) o como etapa desconocida) en base a la confirmación de la infección por el laboratorio y el número de linfocitos T CD4 (82).

**Fig. 13. Tomado de MMWR Recomm Rep. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008.**

Stage	Laboratory evidence*	Clinical evidence
Stage 1	Laboratory confirmation of HIV infection <i>and</i> CD4+ T-lymphocyte count of $\geq 500$ cells/ $\mu$ L <i>or</i> CD4+ T-lymphocyte percentage of $\geq 29$	None required (but no AIDS-defining condition)
Stage 2	Laboratory confirmation of HIV infection <i>and</i> CD4+ T-lymphocyte count of 200–499 cells/ $\mu$ L <i>or</i> CD4+ T-lymphocyte percentage of 14–28	None required (but no AIDS-defining condition)
Stage 3 (AIDS)	Laboratory confirmation of HIV infection <i>and</i> CD4+ T-lymphocyte count of $< 200$ cells/ $\mu$ L <i>or</i> CD4+ T-lymphocyte percentage of $< 14$ <sup>†</sup>	<i>or</i> documentation of an AIDS-defining condition (with laboratory confirmation of HIV infection) <sup>†</sup>
Stage unknown <sup>§</sup>	Laboratory confirmation of HIV infection <i>and</i> no information on CD4+ T-lymphocyte count or percentage	<i>and</i> no information on presence of AIDS-defining conditions

\* The CD4+ T-lymphocyte percentage is the percentage of total lymphocytes. If the CD4+ T-lymphocyte count and percentage do not correspond to the same HIV infection stage, select the more severe stage.  
<sup>†</sup> Documentation of an AIDS-defining condition (Appendix A) supersedes a CD4+ T-lymphocyte count of  $\geq 200$  cells/ $\mu$ L and a CD4+ T-lymphocyte percentage of total lymphocytes of  $\geq 14$ . Definitive diagnostic methods for these conditions are available in Appendix C of the 1993 revised HIV classification system and the expanded AIDS case definition (CDC, 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41[No. RR-17]) and from the National Notifiable Diseases Surveillance System (available at [http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/case\\_definitions.htm](http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/case_definitions.htm)).  
<sup>§</sup> Although cases with no information on CD4+ T-lymphocyte count or percentage or on the presence of AIDS-defining conditions can be classified as stage unknown, every effort should be made to report CD4+ T-lymphocyte counts or percentages and the presence of AIDS-defining conditions at the time of diagnosis. Additional CD4+ T-lymphocyte counts or percentages and any identified AIDS-defining conditions can be reported as recommended. (Council of State and Territorial Epidemiologists. Laboratory reporting of clinical test results indicative of HIV infection: new standards for a new era of surveillance and prevention [Position Statement 04-ID-07]; 2004. Available at <http://www.cste.org/ps/2004pdf/04-ID-07-final.pdf>.)

**Fig. 14. Tomado de MMWR Recomm Rep. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008.**

<b>Appendix A</b> <b>AIDS-Defining Conditions</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial infections, multiple or recurrent*</li> <li>• Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs</li> <li>• Candidiasis of esophagus<sup>†</sup></li> <li>• Cervical cancer, invasive<sup>§</sup></li> <li>• Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary</li> <li>• Cryptococcosis, extrapulmonary</li> <li>• Cryptosporidiosis, chronic intestinal (&gt;1 month's duration)</li> <li>• Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes), onset at age &gt;1 month</li> <li>• Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)<sup>†</sup></li> <li>• Encephalopathy, HIV related</li> <li>• Herpes simplex: chronic ulcers (&gt;1 month's duration) or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset at age &gt;1 month)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary</li> <li>• Isosporiasis, chronic intestinal (&gt;1 month's duration)</li> <li>• Kaposi sarcoma<sup>†</sup></li> <li>• Lymphoid interstitial pneumonia or pulmonary lymphoid hyperplasia complex*<sup>†</sup></li> <li>• Lymphoma, Burkitt (or equivalent term)</li> <li>• Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)</li> <li>• Lymphoma, primary, of brain</li> <li>• <i>Mycobacterium avium</i> complex or <i>Mycobacterium kansasii</i>, disseminated or extrapulmonary<sup>†</sup></li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> of any site, pulmonary,<sup>†§</sup> disseminated,<sup>†</sup> or extrapulmonary<sup>†</sup></li> <li>• <i>Mycobacterium</i>, other species or unidentified species, disseminated<sup>†</sup> or extrapulmonary<sup>†</sup></li> <li>• <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia<sup>†</sup></li> <li>• Pneumonia, recurrent<sup>†§</sup></li> <li>• Progressive multifocal leukoencephalopathy</li> <li>• <i>Salmonella</i> septicemia, recurrent</li> <li>• Toxoplasmosis of brain, onset at age &gt;1 month<sup>†</sup></li> <li>• Wasting syndrome attributed to HIV</li> </ul>

\* Only among children aged <13 years. (CDC, 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43[No. RR-12].)  
<sup>†</sup> Condition that might be diagnosed presumptively.  
<sup>§</sup> Only among adults and adolescents aged  $\geq 13$  years. (CDC, 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41[No. RR-17].)

Recientemente se ha publicado la última revisión de las recomendaciones de vigilancia de la infección del VIH por el CDC. Se intentan abordar varios temas de interés, el más importante es la adaptación de los cambios recientes en los nuevos criterios diagnósticos. Los criterios de laboratorio para la definición de un caso confirmado se acomodan a los nuevos algoritmos multitest, expuestos en el capítulo anterior (83).

Además, un caso confirmado se puede clasificar en cinco etapas de la infección (0,1, 2, 3 o desconocida). La infección temprana, reconocida por una prueba negativa de VIH dentro de los 6 meses del diagnóstico de VIH, se clasifica como estadio 0, y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se clasifica como etapa 3. Los criterios para la etapa 3 se han simplificado al eliminar la necesidad de diferenciar entre definitiva y diagnósticos presuntivos de enfermedades oportunistas (83).

La definición de caso de vigilancia, está pensado para el control de la infección por VIH, planificación para la prevención y la atención a nivel de la población, no como base para las decisiones clínicas para pacientes individuales (83).

**Fig. 15. Clasificación actual de los casos de VIH. Tomado de Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. MMWR Recomm Rep 2014; 63:1.**

Stage	Age at time of CD4+ T-lymphocyte test*					
	<1 year		1 to 5 years		≥6 years	
	Cells/microL	Percent	Cells/microL	Percent	Cells/microL	Percent
0 <sup>¶</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
2	750 to 1499	23 to 33	500 to 999	22 to 29	200 to 499	14 to 25
3 (AIDS) <sup>Δ</sup>	<750	<26	<500	<22	<200	<14
Unknown <sup>◇</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA

HIV: human immunodeficiency virus; NA: not applicable; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome.

\* The CD4+ T-lymphocyte count takes precedence over the CD4 T-lymphocyte percentage; the percentage is considered only if the count is missing.

¶ Stage 0 represents early infection and is defined by a negative or indeterminate HIV test within 180 days before the first confirmed positive HIV test. If the criteria for stage 0 are met, the stage is 0 regardless of criteria for other stages (CD4 T-lymphocyte test results and opportunistic illness diagnoses).

Δ If the criteria for stage 0 are not met and a stage-3-defining opportunistic illness has been diagnosed then the stage is 3 regardless of CD4 T-lymphocyte test results.

◇ If the criteria for stage 0 are not met and information on the above criteria for other stages is missing, then the stage is classified as unknown.

**Fig. 16. Definición de enfermedades oportunistas en la Infección del VIH. Tomado de Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. MMWR Recomm Rep 2014.**

Appendix: Stage-3-Defining Opportunistic Illnesses in HIV Infection
Bacterial infections, multiple or recurrent*
Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs
Candidiasis of esophagus
Cervical cancer, invasive†
Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
Cryptococcosis, extrapulmonary
Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1 month's duration)
Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes), onset at age >1 month
Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
Encephalopathy attributed to HIV§
Herpes simplex: chronic ulcers (>1 month's duration) or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset at age >1 month)
Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
Isosporiasis, chronic intestinal (>1 month's duration)
Kaposi sarcoma
Lymphoma, Burkitt (or equivalent term)
Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
Lymphoma, primary, of brain
<i>Mycobacterium avium</i> complex or <i>Mycobacterium kansasii</i> , disseminated or extrapulmonary
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> of any site, pulmonary†, disseminated, or extrapulmonary
<i>Mycobacterium</i> , other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (previously known as " <i>Pneumocystis carinii</i> ") pneumonia
Pneumonia, recurrent†
Progressive multifocal leukoencephalopathy
<i>Salmonella</i> septicemia, recurrent
Toxoplasmosis of brain, onset at age >1 month
Wasting syndrome attributed to HIV§

\* Only among children aged <6 years.  
† Only among adults, adolescents, and children aged ≥6 years.  
§ Suggested diagnostic criteria for these illnesses, which might be particularly important for HIV encephalopathy and HIV wasting syndrome, are described in the following references:  
CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43(No. RR-12).  
CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(No. RR-17).

### 1.10. Tratamiento antirretroviral.

En 1987, se comenzó a usar la Zidovudina (AZT) como primer fármaco antirretroviral (FARV). Más tarde se introdujeron los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITAN), que comenzaron a usarse en monoterapia y posteriormente en combinaciones. No tardaron en aparecer las primeras mutaciones que provocaron resistencias al TAR. En 1996 se introdujo un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores de la proteasa (IP) que asociados a un ITIAN lograban controlar eficazmente la replicación viral. A esta combinación de FARV (2 ITIAN + 1 IP) se le denominó “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA), aunque actualmente se le denomina tratamiento antirretroviral (TAR) simplemente (84).

La posibilidad de contralar la replicación viral, por la existencia de nuevos TAR, ha cambiado la epidemiología de esta enfermedad, incrementándose las expectativas de vida de los sujetos infectados (85).

En 2013, casi 13 millones de personas infectadas recibieron tratamiento. Supone que un 38% (36%-40%) de los adultos que viven con la infección reciben tratamiento en la actualidad, mientras que tan solo un 24% (22%-26%) de los niños tienen acceso al mismo (28).

Actualmente se disponen de 6 grupos de FARV según su farmacodinamia: 1) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN), 2) Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), 3) Inhibidores de la proteasa (IP), 4) Inhibidores de la entrada, 5) Inhibidores de los correceptores CCR5 y 6) Inhibidores de la integrasa (INSTI).

### **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)**

Son fármacos que Inhiben TI de forma competitiva con los nucleósidos/nucleótidos fisiológicos, de forma que se incorporan en la cadena de DNA viral e interrumpen su elongación y con ello la replicación viral. Precisan ser fosforilados en el interior de la célula para ser biológicamente activos.

Se dividen según sus características bioquímicas en:

- Análogos de Nucleótidos/Nucleósidos de bases purínicas como Adenosina (Didanosina-ddI) y Guanosina (Abacavir), Adenina (Tenofovir-TDF)
- Análogo de Nucleótidos/Nucleósidos de bases pirimidínicas como Timidina (Zidovudina-AZT/ZDV, Estavudina-d4T) y Citidina (Emtricitabina-FTC, Lamivudina-3TC), 2'-desoxicitidina (Zalcitavina-ddC).

La ddC se dejó de comercializar por su compleja posología y elevada toxicidad. Actualmente se dispone de 7 ITIAN (AZT, ABC, ddI, 3TC, FTC, TDF, d4C).

El efecto adverso más característico de este grupo es la toxicidad mitocondrial por la inhibición de la actividad de la DNA  $\gamma$ -polimerasa mitocondrial, que es más relevante en los análogos timidínicos (86). Las manifestaciones clínicas que provocan son muy variadas: miopatías (AZT), neuropatía (d4C, ddI, ddC), esteatosis hepática y acidosis láctica (ddI, d4T), pancreatitis aguda (ddI, d4C) y lipoatrofia (todos pero especialmente AZT y d4T) (87).

Dentro de este grupo las combinaciones de elección son TDF/FTC o ABC/3TC, recomendándose el uso de coformulaciones. La combinación ABC/3TC debe usarse con precaución si CV es mayor de  $10^5$  copias/ml si se combina con ITNN o un IP/r distinto LPV/r (75).

#### *Zidovudina (AZT o ZDV)*

En la terapéutica antiretroviral, el AZT fue el principio activo que permitió controlar la replicación viral. Tiene un metabolismo fundamentalmente hepático, mediante glucuronización aunque requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal porque un 25% se metaboliza por vía renal (88).

Como efectos adversos destacables están la mielotoxicidad que provoca una anemia reversible y la lipoatrofia que es la pérdida de grasa subcutánea y que aparece con menor frecuencia que con d4T. Otros efectos adversos de menor frecuencia es la toxicidad mitocondrial que provoca miopatías, cardiopatías... (87).

En el momento actual, no se recomienda su uso como pauta de inicio por su elevada toxicidad al igual que ddl y d4T (75).

#### *Estavudina (d4T)*

Se metaboliza en un 70% como fármaco inalterado vía renal, por lo que su dosis debe ser ajustada en base al filtrado glomerular (FG) (89).

La tolerabilidad y eficacia son excelentes pero su uso se ha visto limitado por toxicidad mitocondrial y lipoatrofia (87, 90).

#### *Didanosina (ddl)*

Fue el segundo FAR disponible. Se comercializa con una formulación con cápsulas gastroresistente (entéricas) o solución oral. Se recomienda tomar en ayunas. No se debe usar en cirróticos y debe ajustarse la dosis en insuficiencia renal. Su asociación con d4T se ha relacionado con una elevada toxicidad mitocondrial (87).

Dentro de los efectos adversos, los más representativos son la pancreatitis aguda y la neuropatía periférica por su efecto tóxico a nivel mitocondrial (90).

#### *Abacavir (ABC)*

Se comercializa individualmente y en combinación (ABC+3TC) o (AZT+3TC+ABC). Su absorción no se afecta con la ingesta de alimentos. Se metaboliza fundamentalmente por el hígado, mediante glucoronidación y mediante vía de la alcohol deshidrogenasa, por lo que no es preciso el ajustar su dosis en insuficiencia renal (91).

Es un FAR bien tolerado, con poca toxicidad a largo plazo. Sus efectos adversos más característicos son el dolor abdominal, náuseas, malestar general y cefaleas que ocurre en 7% de los casos (92).

Aunque el efecto secundario más temido es un cuadro de erupción cutánea asociada a fiebre, malestar general, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias o artralgias que ocurre en 5% de los tratados. Se asocia a una predisposición genética asociada al haplotipo HLA-B\*5701 que se presenta en la mitad de los

pacientes que padece esta reacción sistémica y que justifica su determinación previa al uso de este tratamiento (75).

*Emtricitabina (FTC)*

Se comercializa individualmente y en combinación (FTC+TDF) o (FTC+TDF+EFV). Se elimina fundamentalmente por vía renal por lo que no se debe usar si el aclaramiento de creatinina (FG) es inferior a 50ml/min. Evitando el uso de combinaciones fijas como TDF/FTC/COBI/EVG en pacientes con FG < 70 ml/min (89).

Es un fármaco muy bien tolerado, solo un 3% de los pacientes que sustituyó Lamivudina (3TC) por FTC tuvo que dejarlo por inestabilidad cefálica (93).

*Lamivudina (3TC)*

Es un fármaco parecido a la FTC. Se comercializa individualmente y en combinación (AZT+3TC) o (ABC+3TC) o (AZT+3TC+ABC). Se elimina en un 70% por vía renal por lo que no se debe usar si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50ml/min.

Es un fármaco muy bien asimilado y pocos efectos adversos se le pueden asociar (90).

La barrera genética del VIH a este FAR es muy baja, esto es, se necesitan pocas mutaciones para generar resistencia, con lo que aparecerá en poco tiempo. El fallo virológico se produce con la mutación M184V/I (94).

*Tenofovir (TDF)*

Se comercializa individualmente y en combinación (TDF+FTC) o (TDF+FTC+ Efavirenz (EFV)). Su absorción se favorece con la ingesta de alimento. Se elimina en un 80% por vía urinaria por un transporte tubular activo por lo que en caso de disfunción renal se recomienda ajustar la dosis.

Hay que tener en cuenta que interacciona farmacológicamente con ddl y Atazanavir, aumentado la biodisponibilidad del primero y reduciéndola en el segundo (88).

Es un fármaco bien tolerado, sin apenas toxicidad mitocondrial y con un buen perfil metabólico. Los efectos adversos más importantes son la nefrotoxicidad que se acentúa si se administra con otros nefrotóxicos y la osteopenia/osteoporosis que se ha observado en estudios observacionales (90).

### **Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)**

Son fármacos que se unen al centro catalítico de la TI de manera reversible, dando lugar a transformación en su estructura que inhibe su actividad. No precisan ser metabolizados para ser activos. Son efectivos en VIH-1, escapando a su acción el VIH-2 y el grupo O del VIH-1 (91). Esto no ocurre con la Rilpivirina que presenta una actividad moderada con el VIH-2 y grupo O del VIH (95).

Se han desarrollado cuatro ITINN: tres de primera generación (Delavirdina-DLV, Efavirenz-EFV y Nevirapina-NVP) y dos de segunda generación (Etravirina-ETR, Rilpivirina-RPV). DLV no está comercializada en España, por lo que se disponen de cuatro ITINN para el manejo terapéutico.

Se metabolizan principalmente en el hígado y son potentes inductores de la CYP3A4 y otras enzimas hepáticas. Producen interacciones metabólicas complejas y difícilmente predecibles. Reducen la eficacia de anticonceptivos orales, estatinas, antimicrobianos (Claritromicina), antifúngicos (Itraconazol o Ketoconazol), Metadona... Aumentan efectos adversos de fármacos como Terfenadina, Cisaprida, Midazolam, Triazolam, Pimozida, Bepridil o alcaloides ergóticos (88).

Las reacciones de hipersensibilidad son los efectos adversos más frecuentemente asociados a ITINN, especialmente con NVP y ETR. En el caso de la NVP puede ocurrir de forma manifiesta una hepatotoxicidad mientras que el EFV suele relacionarse con alteraciones neurológicas.

En los ITINN de primera generación la aparición de una única mutación puede conferir una resistencia de alto grado, es lo que se conoce como una baja barrera genética. La mutación más representativa de este grupo es la K103N, que suele ocurrir con EFV, (88).

#### *Efavirenz (EFV)*

Es un fármaco muy utilizado en la actualidad. Puede ingerirse con los alimentos, pero su absorción aumenta con los alimentos grasos, por lo que deben evitarse. La mayor parte de este fármaco se metaboliza mediante el sistema de Citocromo P450 (CYP3A4 y 2B6), un 34% vía renal y 16-61% por las heces. No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal (IR) ni insuficiencia hepática (IH) moderada (88).

En el 50% de los casos produce efectos adversos en el Sistema Nervioso Central (SNC), que suelen remitir a las 2-4 semanas, como mareo, somnolencia, insomnio, confusión, sueños vividos, ansiedad... (96).

#### *Nevirapina (NVP)*

Es un fármaco bien tolerado. Puede administrarse con o sin alimentos. Se metaboliza mediante isoenzimas CYP3A4, CYP2B6 y CYP2D6. Es un potente inductor de CYP3A4 y CYP2B6 por lo que reduce los niveles en plasma de los fármacos metabolizados por esta vía (88).

En 15-20% de los casos produce un exantema cutáneo maculopapular que suele desaparecer al mes y medio. En algunos casos se produce una reacción sistémica con fiebre, afectación mucosa, pulmonar, hepática o hematológica y en menos de 0,5% una necrólisis tóxica epidérmica (Sd. Steven-Johnson). En un 10% de los pacientes aparece una elevación de las transaminasas de etiología autoinmune a las 6 semanas, aunque posteriormente se pueden elevar por toxicidad hepática directa (90, 97).

NVP se ha comparado con:

✓EFV en el estudio 2NN, en el que no logró demostrar la no inferioridad y en el que se asoció con mayor toxicidad (98).

✓ATV/r, ambos combinados con TDF/FTC, en el ensayo ARTEN, demostrándose la no inferioridad de NVP frente a ATV/r a las 48 semanas. La frecuencia de efectos adversos graves fue similar en ambos brazos, aunque se produjeron más retiradas en el grupo de NVP. Los fracasos virológicos con NVP seleccionaron cepas de VIH con multirresistentes que no se observó con ATV/r (99).

NVP está contraindicado en mujeres con cifras de linfocitos CD4+ superiores a 250 células/ $\mu$ L y en varones con cifras superiores a 400 células/ $\mu$ L (75).

#### *Etravirina (ETR, TMC125)*

Debe tomarse con los alimentos para mejorar su biodisponibilidad. Se metaboliza por las isoenzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, actuando como inductor en la primera e inhibidor en el resto. Esto hace que sea difícil predecir los efectos adversos de las interacciones medicamentosas (88).

Respecto a otros ITNN, tiene una elevada barrera genética, siendo muy útil en el rescate de fracasos terapéuticos (100).

Es un fármaco bien tolerado, en un 15% de los pacientes aparece un exantema leve y autolimitado como único efecto adverso (100).

#### *Rilpivirina (RPV)*

Existe una presentación individual o asociada a TDF/FTC. Se administra una vez al día, una comida y está contraindicado el uso de inhibidores de la bomba de protones (75).

En ensayos clínicos, ECHO/THRIVE/STAR, ha demostrado no ser inferior a EFV, aunque el fracaso virológico fue superior en el subgrupo con CVP mayor de 100.000 copias/ml por resistencia genotípicas a otros ITNN y ITIAN por la selección de mutaciones M184I y M184V (95).

La tolerabilidad de la RPV fue más favorable, con un menor número de adversos relacionados con el SNC y menor discontinuación (95).

Actualmente no se recomienda su uso en pacientes con CVP mayor a 100.000 copias/ml (75).

### **Inhibidores de la proteasa (IP)**

Bloquean a la enzima vírica “Proteasa”, impidiendo la formación de proteínas virales. La función de esta enzima es fragmentar las proteínas precursoras producidos por los genes pol y gag que son esenciales para la formación de péptidos virales (84).

Los IP tienen una estructura parecida a estos precursores, con una elevada afinidad para la región catalítica de la IP. No requieren metabolización para ser efectivos en la célula (84).

Los primeros IP tenían un uso muy limitado debido a sus efectos secundarios y a las dificultades para alcanzar niveles terapéuticos con complicadas posologías. Pero esto cambió con el uso del Ritonavir a bajas dosis como potenciador de otros IP. Los IP se metabolizan por el citocromo P450, y el Ritonavir actúa como inhibidor enzimático del CYP, reduciendo el metabolismo de otros IP y mejorando sus niveles plasmáticos (101).

Producen interacciones farmacocinéticas relevantes con estatinas, antagonistas del calcio, analgésicos opiáceos (Mepetidina), benzodiazepinas (Diazepam, Clorazepato, Midazolam....), neurolépticos (Clozapina), Amiodarona, Alfuzosina, antiarrítmicos (Quinidina, Propafenona, Flecainida), inmunosupresores (Sirolimus, Tacrolimus, Ciclosporina), Colchicina, ergotamínicos, drogas de abuso (Metanfetamina, Éxtasis), antihistamínico (Terfenadina), estatinas (Simvastatina, Lovastatina), Piroxicam, Sildenafil..... (88).

Precisan de un elevado número de mutaciones para crear una resistencia vírica a este grupo terapéutico, lo que se conoce como una elevada barrera genética (101).

Se han comercializado nueve IP: Atazanavir-ATV, Darunavir-DRV, Fosamprenavir-FPV, Indinavir-IDV, Lopinavir-LPV, Nelfinavir-NFV, Ritonavir-RTV, Saquinavir-SQV, Tipranavir-TPV.

IDV y NFV casi no se usan. RTV tampoco se utiliza como FAR y actualmente su uso está restringido a su asociación a dosis bajas (100mg) junto a otros IP/r (75).

Recientemente se ha comercializado un nuevo fármaco, Cobicistat-COBI, para potenciar los niveles plasmáticos de Elvitegravir (inhibidor de la integrasa) y otros IP (DRV y ATV), que en estudios fase I han mostrado una mayor

selectividad que RTV para la inhibición de CYP3A y sin embargo un reducido efecto inductivo. De esta forma produce un menor número de interacciones. Al no poseer actividad antiretroviral se evita la resistencia cruzada que poseen otros IPs (102).

Los efectos adversos más importantes de los IP son **las alteraciones digestivas** (*dolor abdominal, diarrea, náuseas,...*) que son más frecuentes con Nelfinavir, Fosamprenavir/r, Lopinavir/r, Tipranavir/r y Fosamprenavir/r y las **alteraciones metabólicas** (*dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus*). De los IPs, ATV/r y DRV/r tienen el mejor perfil metabólico. Otro efecto de clase es el aumento de la frecuencia de la hemorragias, que puede ser relevante en hemofílicos (90).

Se recomiendan preferentemente los siguientes regímenes: DRV/r+ TDF/FTC o ATV/r +TDF/FTC. La asociación de ATV/r + ABC/3TC debe ser usada con precaución en pacientes con elevada CVP (>100.000 copias/ml) por el riesgo de mutaciones (75).

#### *Lopinavir/ritonavir (LPV/r)*

LPV fue el primer IP desarrollado para utilizar potenciado y ha sido el referente de esta familia durante años. Es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica. Puede tomarse indiferentemente con los alimentos, aunque se recomienda su uso con estos para reducir la variabilidad en su biodisponibilidad (91).

Se metaboliza por la CYP3A4 e induce su propio metabolismo como el de CYP2C9 y 2C19 y la glucuronoconjugación. Se metaboliza por vía renal inalteradamente en un 2% de los casos aproximadamente y en un 83% por las heces estando un 20% de esta forma inalterada. No se requiere ajuste IR ni IH (88).

Los principales efectos adversos son las alteraciones gastrointestinales y metabólicas (90).

Puede usarse asociado a 3TC o Raltegravir (RAL) como terapia alternativa a la triple terapia cuando no se puede usar TDF ni ABC (75).

#### *Atazanavir (ATV/r)*

Es un FAR muy buen perfil metabólico y tolerancia gastrointestinal.

Se recomienda administrarlo con los alimentos para mejorar su absorción que se ve afectada con el uso de inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos que reducen la acidez (103).

Se metaboliza fundamentalmente por la CYP3A4 y actúa como inhibidor de esta o tras enzimas como UGT1A1 (enzima encargada de la glucoronconjugación). Un 13% se elimina por la orina. Se desaconseja su uso en insuficiencia hepática (IH) moderada o grave y su dosis debe ajustarse en insuficiencia renal (IR) (104).

El efecto secundario más característico es la hiperbilirrubinemia por un incremento de la bilirrubina indirecta que en algunos casos ha provocado su abandono (104).

ATV es el único IP que puede ser usado sin potenciar con RTV. En el estudio BMS-AI424-089 no se demostraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia terapéutica entre ATV/r y ATV. Sin embargo, se observó una tendencia a presentar más fallos virológicos con ATV no potenciado (el 3 frente al 10%) (105).

#### *Darunavir (DRV/r)*

Es un fármaco bien tolerado, con excelente perfil metabólico y de tolerabilidad digestiva y sin efectos adversos característicos (106).

Es el ARV con mayor barrera genética para el desarrollo de resistencias. En pacientes con mutaciones de resistencia en la proteasa, el tratamiento con DRV/r protege tanto a la proteasa como a la transcriptasa inversa frente a la aparición de nuevas mutaciones (91).

Se recomienda tomar con los alimentos para mejorar su absorción. Es metabolizado por CYP3A4, siendo inhibidor de la misma y responsable de las interacciones metabólicas (107). Se elimina principalmente por las heces (79.5%) y orina (13,9%). No requiere ajuste de dosis en IR ni en IH moderada.

Se puede usar en monoterapia en aquellos pacientes cumplen los siguientes criterios: 1) ausencia de hepatitis crónica B; 2) CVP menor de 50 copias/ml durante al menos 6 meses; 3) ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o de fracasos virológicos previos a IP y 4) buena adherencia al TAR (75).

*Fosamprenavir (FPV/r)*

Este fármaco precisa ser hidrolizado por el intestino para llegar al flujo sanguíneo en forma de Amprenavir.

Amprenavir es metabolizado por la CYP3A4 y al potenciarse con ritonavir que también es un inhibidor CYP3A4, hace que aumenten las concentraciones de los fármacos metabolizados por esta vía (88).

Amprenavir también se comporta como inductor de algunos enzimas metabólicos por lo que puede dar lugar a interacciones impredecibles (88).

FPV se elimina por vía hepática por lo que no es necesario su ajuste en IR, aunque en IH en la que se debería ajustar su dosis y realizar una rigurosa monitorización de su función (84).

Las alteraciones metabólicas en forma de hipertrigliceridemia y las molestias gastrointestinales son los principales efectos adversos de este fármaco (108).

*Saquinavir (SQV/r)*

Es un fármaco habitualmente bien tolerado. Se recomienda administrar con comidas grasas para mejorar su absorción (109).

Es metabolizado por la CYP3A4 y actúa como inhibidor muy débil de esta isoenzima. Sus interacciones metabólicas son debidas al uso del RTV potenciado. Se elimina por vía digestiva (85%) y la orina (2%). No se requiere ajuste de dosis en IR o IH moderada (88).

Dentro de los efectos adversos, las alteraciones metabólicas y digestivas son los más relevantes, sin embargo ocurren en menor frecuencia que con FPV/r o LPV/r (84).

*El uso de este fármaco y del FPV tiene un marco más reducido que otros IPs que cuentan con una mejor tolerancia y simplicidad posológica (75).*

*Tipranavir (TPV/r)*

En la actualidad está indicado únicamente en pacientes pretratados (75). A diferencia de otros IPs clásicos, este destaca por su elevada barrera genética. Es por esto, por lo que se reserva en casos de multirresistencias (91).

Se metaboliza por CYP3A4. Es inductor de la glucoronidación y de las enzimas hepáticas CYP1A2, CYP2C9, inductor leve de glucoproteína P e inhibidor de CYP2D6/3A4. Por ello, es difícil predecir el efecto sobre el metabolismo de otros fármacos (88). Es por ello por lo que no precisa ajuste posológica en IR (89).

En el TPV destacan, como efectos adversos más relevantes, las alteraciones metabólicas, gastrointestinales y la hepatotoxicidad que es más significativa de los IP (90).

## Inhibidores de la fusión

Solo se dispone de un inhibidor de la fusión: Enfuvirtida.

### *Enfuvirtida (ENF, T20)*

Este fármaco impide la entrada viral mediante la inhibición de la fusión de la cubierta viral con la membrana celular. Es un péptido sintético que se une a la glicoproteína 41 del VIH (gp41) bloqueando la fusión viral (110, 111).

Se administra por vía subcutánea cada 12 horas y tiene una biodisponibilidad del 84,3%. Se elimina por catabolismo de sus aminoácidos. No presenta actividad en ninguno de los sistemas metabólicos de otros ARV, por lo que no es susceptible interacciones metabólicas. No requiere ajuste de dosis en IR o IH (110).

La barrera genética de ENF es baja y si no se acompaña de otros fármacos activos rápidamente aparecen mutaciones de resistencia, perdiendo su eficacia. (111).

Los efectos adversos más comunes son reacciones locales leves y moderadas en el sitio de punción (98%), linfadenopatías (7.1%) y neumonías (6.7%) (110).

Actualmente disponemos de fármacos más cómodos (vía oral) y mejor tolerados, de manera que su uso es muy limitado en la práctica clínica. Además, la sustitución de ENF a RAL ha mostrado ser segura virológicamente, evitándose la administración subcutánea (112).

## **Inhibidores de los correceptores CCR5 (ICCR)**

El único inhibidor de correceptores CCR5 es el Maraviroc.

### *Maraviroc (MVC)*

Es un antagonista específico del receptor de quimiocinas CCR5. Tiene un reducido tamaño y realiza un bloqueo no competitivo y lentamente reversible que evita la entrada del VIH-1 (113).

Su seguridad y eficacia se ha demostrado en dos ensayos clínicos, MOTIVATE 1 y 2, en los que paciente infectados por VIH-1 con tropismo CCR5 y junto a una terapia óptima, reducían de manera significativa la CV e incrementaban los niveles de CXCR4 (113).

Se recomienda la administración oral de dos veces al día. Es sustrato de CYP3A4, pero no modifica su actividad. Los inhibidores e inductores de CYP3A4, como IPs, alteran su farmacocinética, recomendándose cambios en su dosis (88).

Está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable mediante test de tropismo validado y en combinación con otros fármacos ARV. No es eficaz frente a virus con tropismo dual, mixto o CXCR4 (113).

Existen dos posibles mecanismos de resistencia farmacológica (114).:

- Al bloquear del receptor CCR5, resurgirán cepas víricas preexistentes con tropismo X4.
- Selección de cepas con mutaciones en regiones de gp120 que impidan la unión del fármaco con el receptor CCR5

Es un fármaco habitualmente bien tolerado a nivel digestivo, con un buen perfil metabólico. Los efectos adversos más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior (20%), tos y síntomas asociados (12-13%), pirexia (11%), RASH (9-10%), signos y vértigo/mareo postural (8%).

### **Inhibidores de la integrasa (INSTI)**

Los INSTI actúan bloqueando la actividad de la enzima integrasa (INTG), por lo que impiden su integración en el material genético del huésped. Están indicados en el tratamiento de la infección con VIH 1 y 2, tropismo R5, X4 y dual, asociados a otros FARV (115).

Dentro de esta familia se han comercializado tres fármacos, dos de primera generación (Raltegravir-RAL y Elvitegravir-EVG) y uno de segunda generación (Dolutegravir-DTG) (116).

Dentro de este grupo terapéutico se recomienda usar RAL como tratamiento de inicio combinado con TDF/FTC o ABC/3TC. Las combinaciones EVG/COBI/TDF/FTC (no debe usarse en pacientes con FG estimado menor de 70ml/min) y DTG con ABC/3TC o TDF/FTC pueden utilizarse como regímenes de TAR de inicio (75).

#### *Raltegravir (RAL)*

Fue el primer INSTI comercializado (116) y se caracteriza por su tolerancia digestiva y extraordinario perfil metabólico. La diarrea y náuseas los efectos secundarios más comunes. Se administra por vía oral con una frecuencia de dos veces al día. Los dos ensayos clínicos que estudiaron su seguridad y eficacia, BENCHMRK 1 y 2, demostraron que en pacientes con una TAR optimizado, la CVP era significativamente menor y se incrementaba significativamente los CD4 basales en comparación con placebo (117).

Los efectos secundarios de RAL fueron similares a los del placebo, describiéndose con mayor incidencia cefaleas, insomnio, náuseas y diarrea. (117, 118). Se describen a largo plazo elevación de enzimas musculares que es generalmente asintomática y en personas con alteración muscular previa (75).

RAL se metaboliza por vía hepática mediante glucuronidación por la enzima UGT1A1 y al no ser sustrato del citocromo P450 no altera su función. Se debería valorar un aumento de dosis de RAL en caso de asociación con Rifampicina ya que es un inductor de UGT1A1. Debido a este metabolismo, no precisa ajuste de dosis en IR ni en IH leve a moderada (91).

La resistencia aparece por mutaciones en el gen de la integrasa en posiciones próximas al centro catalítico, en tres puntos llave: Q148H/K/R, N155H

o Y143R/C. Para que se produzca una disminución significativa de la sensibilidad debe asociarse alguna otra mutación complementaria a cualquiera de las anteriores (E92Q, G140A/S, L74I/M/R, T97A, E138A/K, V151I, G163R, H183P, Y266D/F/H, S23R, D232N, T66A and E157Q) (118).

Las dos limitaciones más relevantes de este fármaco son su posología (dos veces/día) y la modesta barrera para el desarrollo de resistencias (14-26,3% a las 48 semanas de tratamiento en aquellos que fracasan) (116, 117).

Actualmente se ha demostrado que el cambio de: (75)

- ✓ ENF a RAL es seguro virológicamente y evita la administración parenteral.
- ✓ EFV a RAL mejora los niveles de lípidos (colesterol total y LDL y triglicéridos), así como que en algunos de ellos mejora las escalas de ansiedad y de estrés, manteniendo la supresión virológica
- ✓ IPs a RAL es seguro virológicamente si los 2 ITIAN son completamente activos. El cambio se asocia con una mejoría de los niveles de colesterol total y LDL, del cociente colesterol total/HDL y de los triglicéridos. El estudio SPIRAL sugiere que si el tiempo de supresión virales muy prolongado, el riesgo de fracaso virológico es menor, independientemente de la actividad de los ITIAN.

### *Elvitegravir (EVG)*

Es el segundo INSTI comercializado. Estructuralmente está formado por una cadena de ácido monoketo modificada. Es FAR potente, in vitro es capaz de inhibir al 90% de la actividad de integrasa. Elvitegravir ha mostrado actividad antiviral en cultivos celulares frente a VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O y actividad frente al VIH-2. Tiene una biodisponibilidad oral del 30% en perros (116).

Se metaboliza principalmente por el CYP3A y en una proporción menor por glucuronidación. Excretándose principalmente por las heces (119).

Su vida media se aumenta significativamente de 3,5 h a 9,5 h con la coadministración de un inhibidor de CYP3A potente, ya sea con ritonavir o Cobicistat, lo que permite ser usado una sola vez al día (116). En España se ha comercializado con Cobicistat (COBI), asociado a TDF/FTC, en dosis única lo que le confiere una mejor adherencia que otras pautas.

EVG potenciado con RTV se comparó con RAL demostrando su no inferioridad en paciente multifracasadores. Los efectos secundarios fueron generalmente leves y comparables en ambos brazos a excepción de una mayor elevación de las transaminasas en el grupo de RAL y de las diarreas en el EVG,  $p=0,02$  y  $0.023$  respectivamente (120).

En pacientes VIH naïve, dos ensayos clínicos GS-US-236-102 y GS-US-236-103, compararon EVG/COBI/FTC/TDF con EFV/FTC/TDF, cumpliendo los criterios de no inferioridad, mantenimiento de la supresión virológica a las 144 semanas en un 78% vs 75%, similares fracasos virológicos 8% vs 7%, similares tasas abandonos 6% vs 8%, mejoras de niveles basales de CD4+ a las 144 semanas de 321 células/mm<sup>3</sup> vs 300 células/mm<sup>3</sup> respectivamente (121, 122).

El desarrollo de resistencias de barrera es relativamente baja. La sustitución de ciertos aminoácidos dentro de la Integrasa puede reducir la susceptibilidad del virus al fármaco. En ensayos clínicos en fase III, la resistencia viral alcanza el 23% a las 96 semanas de tratamiento en pacientes fracasadores y aparece una resistencia cruzada a RAL en el 87% de los pacientes (121).

#### *Dolutegravir (DTG)*

Forma parte de la 2ª generación de los INSTI. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la transferencia del ADN viral al huésped, uniéndose al sitio catalítico de la INTG, mediante dos cationes de Mg<sup>2+</sup>, en el complejo de preintegración (123).

Estructuralmente es una sal sódica que presenta diferencias con los otros INSTI, como una mayor barrera genética, una disociación más lenta (5-40 veces más lenta) de la ITG salvaje que contiene mutaciones como N155, Q148 o Y143 (123).

No requiere de un potenciador para alcanzar concentración inhibitoria de 90% a las 24h de su ingesta, lo que le permite una toma única al día. En los casos en los que existe resistencia a INSTI se recomienda administrar dos veces al día (124).

Se puede tomar con o sin alimentos, pero si existe resistencia a INSTI se recomienda administrarlo con los alimentos. Se metaboliza principalmente UGT1A1 y en menor medida por la CYP3A4, sin ser inductor ni CYP450, UGT, glicoproteína P. Como consecuencia de esto, aparecerán pocas interacciones

farmacológicas. La interacción más relevante está producida por la inhibición del transportador renal OCT2, que afectará a la eliminación de Dofetilida (antiarrítmico) o Metformina (antidiabético oral) (124).

Se elimina 64% por las heces y 32% por la orina. Con una semivida de unión a INTG de 71 horas (123).

En pacientes naïve, DTG se ha comparado con RAL asociados a TDF/FTC o ABC/3TC, en el ensayo clínico SPRING-2, cumpliendo los criterios de no inferioridad, similar perfil de seguridad y un menor fallo virológico (125).

DTG está diseñado para tener mayor barrera genética que RAL o EVG, no tiene resistencia cruzada y es preciso al menos dos mutaciones Q148 para que aparezcan resistencias farmacológicas (125).

---

**Preguntas relevantes**

**¿Cuáles son los objetivos del TAR? (75)**

- ✓ Reducir la morbimortalidad asociada a la infección por VIH
- ✓ Recuperar y preservar la función inmunológica
- ✓ Evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH.

**¿Cuándo se debe iniciar TAR? (75)**

Las recomendaciones actuales en España son:

**Fig. 17. Indicaciones para TAR. Tomado del Documento de consenso de GeSIDA / Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015)**

Recomendación general	
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH <sup>b</sup> . La fuerza y gradación de la recomendación varía según las siguientes circunstancias:	
Condición/circunstancia	Fuerza y gradación
<i>Enfermedades B o C del CDC</i>	A-I
<i>Cifra de linfocitos T CD4+</i>	
< 350/ $\mu$ l	A-I
350 a 500/ $\mu$ l	A-II
> 500/ $\mu$ l	B-III
<i>Comorbilidades</i>	A-II
Nefropatía por VIH	
Hepatitis crónica por VHC	
Hepatitis crónica por VHB	
Edad $\geq$ 55 años	
Riesgo cardiovascular elevado	
Trastornos neurocognitivos	
Neoplasias	
<i>Riesgo de transmisión</i>	
Mujeres gestantes	A-I
Transmisión heterosexual	A-I
Transmisión sexual entre varones	A-III

**¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse al inicio del TAR?**

Con un nivel de evidencia IA, se pueden utilizar las combinaciones de (75):

- ✓ 2 ITIAN + 1 ITINN
- ✓ 2 ITIAN + 1IP/r
- ✓ 2 ITIAN + 1 INSTI

**Fig. 18. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas. Tomado del Documento de consenso de GESIDA / Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Enero 2015) (76).**

PREFERENTES. Pautas que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras (menos fracasos virológicos y/o menos discontinuaciones por efectos adversos) y que presentan un bajo riesgo de interacciones farmacológicas. Son aplicables a la mayoría de los pacientes		
INI	ABC/3TC+DTG	ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo cardiovascular modificables Una coformulación en un comprimido, aprobada por la EMA, no está disponible actualmente en España Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μl
	TDF/FTC + DTG	Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe < 50 ml/min a menos que no exista otra alternativa Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μl
	TDF/FTC + RAL	Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe < 50 ml/min a menos que no exista otra alternativa
ALTERNATIVAS. Pautas eficaces pero que no se consideran preferentes, bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en algunos pacientes		
ITINN	TDF/FTC/RPV	No indicado en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml Pauta que puede ser de elección en pacientes con CVP < 100.000 copias/ml (más eficaz que TDF/FTC/EFV), en especial si se desea priorizar la simplicidad Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μl Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe < 50 ml/min a menos que no exista otra alternativa Se debe tomar siempre con una comida
	TDF/FTC/EFV	Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe < 50 ml/min a menos que no exista otra alternativa Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ < 200 células/μl, por lo que puede ser de elección en pacientes muy inmunodeprimidos especialmente si se desea priorizar la simplicidad (si está disponible en preparado coformulado)
INI	TDF/FTC/EVG/COBI	Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN No indicado en pacientes con FGe < 70 ml/min. Usar con precaución en pacientes con FGe < 90 ml/min Puede considerarse de elección cuando se desea priorizar la simplicidad Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μl Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	ABC/3TC + RAL	ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables
IP/r	TDF/FTC + DRV/r o DRV/COBI <sup>†</sup>	Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe < 50 ml/min a menos que no exista otra alternativa Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ < 200 células/μl, por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) El uso combinado de IP/r y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	TDF/FTC + ATV/r o ATV + COBI <sup>†</sup>	Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe < 50 ml/min a menos que no exista otra alternativa Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ < 200 células/μl, por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) El uso combinado de IP/r y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	ABC/3TC + ATV/r o ATV/COBI <sup>†</sup>	Evitar en los pacientes con CVP > 100.000 copias/ml Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables Mayor potencial de interacciones que otras pautas

**Fig 19. Clasificación del Tratamiento Antirretroviral (TAR) en base a su grupo terapéutico con abreviaturas usadas**

Inhibidores de transcriptasa Inversa análogo de Nucleótidos (ITIAN)		Inhibidores de transcriptasa Inversa no Análogo de Nucleótido (ITINN)		Inhibidores de la proteasa (IPs)		INHIBIDORES DE LA FUSION		INHIBIDORES DEL CO-RECEPTOR CCR5		INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INSTI)	
Zidovudina	<b>AZT</b>	Efavirenz	<b>EFV</b>	Atazanavir	<b>ATV</b>	Enfivurtide	<b>ENF</b>	Maraviroc	<b>MVC</b>	Raltegravir	<b>RAL</b>
Abacavir	<b>ABC</b>	Nevirapina	<b>NVP</b>	Darunavir	<b>DRV</b>					Elvitegravir	<b>EVG</b>
Didanosina	<b>DDI</b>	Delavurdina	<b>DLV</b>	Fosamprenavir	<b>FPV</b>					Dolutegravir	<b>DTG</b>
Lamivudina	<b>3TC</b>	Etravirina	<b>ETR</b>	Indinavir	<b>IDV</b>						
Emtricitabina	<b>FTC</b>	Rilpivirina	<b>RPV</b>	Lopinavir	<b>LPV</b>						
Estavudina	<b>D4T</b>			Nelfinavir	<b>NFV</b>						
Tenofovir	<b>TDF</b>			Ritonavir	<b>RTV</b>						
Zalcitabina	<b>DDC</b>			Saquinavir	<b>SQV</b>						
				Tipranavir	<b>TPV</b>						



## 2.1. Introducción al riesgo cardiovascular

Según la OMS, la enfermedad cardiovascular (ECV) incluye a un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al corazón y los vasos sanguíneos, entre las que se encuentran la cardiopatía isquémica (CI), Insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular (ECB), enfermedad arterial periférica (EAP), cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas y enfermedad tromboembólica (126).

El concepto de riesgo cardiovascular (RCV) es un concepto estadístico que se basa en la asociación de una serie de factores con la ECV. Puede medirse en términos absolutos como la probabilidad de que un sujeto desarrolle un evento adverso en un tiempo periodo de tiempo, o en términos relativos como la probabilidad de que un individuo con un factor de riesgo desarrolle un evento en comparación con una persona similar sin ese factor de riesgo (127).

No es posible proporcionar una lista definitiva de todos los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), a pesar de ello están bien establecidos una serie de éstos que se pueden clasificar en (128):

- a) **FRCV clásicos no modificables:** Edad, Sexo, Historia familiar y Raza/Etnia. De estos, la edad es el que más fuertemente se asocia con la ECV (129), sin embargo es difícil diferenciar los cambios vasculares degenerativos que ocurren con el envejecimiento, de la enfermedad aterosclerótica asociada a la edad (129). El sexo es otro factor importante, pudiéndose comparar el RCV de una mujer con el de un hombre diez años menor (130). Los antecedentes familiares de un evento prematuro en familiares de primer grado (padres o hermanos) antes de los 65 años o 55 años en mujeres u hombres respectivamente, explican en estudios de cohorte prospectivos parte del RCV en los pacientes que lo manifiestan (131-133). La raza/etnia es un FRCV bien reconocido, siendo la ECV más prevalente en poblaciones del sur de Asia y población negra. Esto probablemente esté asociado tanto a variables biológicas como patrones de comportamiento (134).
- b) **FRCV clásicos modificables:** Hipertensión arterial (HTA), Dislipemia (DL) y Diabetes Mellitus (DM). La evidencia de la asociación entre HTA sistólica y diastólica con la ECV es muy amplia (135), así como los

beneficios de su tratamiento (136). Las alteración en las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos explican casi la mitad del riesgo atribuible a la población (137) y el uso de hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas, tienen claros beneficios en la reducción de riesgo (138). La DM es un problema creciente y los individuos que la padecen son considerados de alto RCV, independientemente de la existencia de otros FRCV (139). El control glucémico y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se correlacionan con las complicaciones vasculares (140). El arsenal terapéutico para el manejo de la DM es amplio y su uso se relaciona con una reducción de las complicaciones micro y macrovasculares (141, 142).

- c) FRCV conductuales:** Tabaquismo, Obesidad, Sedentarismo, Dieta desequilibrada. El hábito tabáquico produce una interacción indeseable dosis dependiente con otros FRCV. Cualquier tipo de hábito tabáquico (cigarrillo, pipa, cannabis) se asocia con un aumento la morbimortalidad por enfermedad coronaria (EC), infartos agudo de miocardio (IAM) y accidentes cerebrovasculares (ACV) en dos o tres veces (143). La Obesidad es la enfermedad metabólica con mayor prevalencia en los países desarrollados lo que provoca una eminente morbimortalidad cardiovascular. Produce una resistencia insulínica (RI) que se caracteriza por una respuesta inadecuada a la insulina de los tejidos periféricos (tejido adiposo, músculos esquelético e hígado). La RI se asocia con alteraciones metabólicas como DL, HTA estado inflamatorio y procoagulante. A este grupo de trastornos metabólicos se denomina síndrome metabólico (SM) y se ha asociado con el riesgo de DM y ECV (144). En la actualidad, se considera un FRCV independiente para enfermedades relacionadas con la aterosclerosis. A nivel endotelial provoca una vasoactivación que favorece la vasoconstricción, el crecimiento endotelial y la actividad inflamatoria. Todo esto contribuye a la aterosclerosis (145). El sedentarismo se ha asociado con un aumento de las endotoxinas plasmáticas, aumento en Inhibidor activado del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y niveles colesterol tras el ayuno (146). Dietas ricas en sal provocan en el endotelio un aumento en la producción de factor transformador del crecimiento  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) y una reducción de

Óxido Nítrico que promueven una remodelación vascular con la consiguiente respuesta vasoconstrictora e HTA (147). Un consumo de alcohol mayor de 15-25 g/día se ha asociado con un aumento de la ApoB<sup>2</sup>, hipertrigliceridemia, aumento de la glucosa plasmática en ayuna, mayor índice de masa corporal (IMC) e HTA. (148)

**d) Nuevos marcadores de RCV:** Los nuevos marcadores se pueden clasificar entre aquellos que alteran la hemostasia y trombosis como Homocisteína, Fibrinógeno y Lipoproteína (a) (Lp(a)) y marcadores inflamatorios como Proteína C reactiva ultrasensible (PCR), Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), Interleucina 6 (IL6), Interleucina 18 (IL18), Selectina P y E y Amiloide sérico A (149).

Otros marcadores bioquímicos de daño renal se han asociado con un aumento de la ECV como la microalbuminuria (150), Cistatina C (151), Ácido Úrico (152).

Los biomarcadores de daño miocárdico como Troponina T (TpT) y Péptidos Natriuréticos tipo B (BNP) también se ha asociado con un valor predictivo positivo para el diagnóstico de ECV en pacientes sin ECV establecida (153, 154).

Otros marcadores menos conocidos son las *Adipocinas*<sup>3</sup> como leptina (155, 156), adiponectina (157) y resistina (158) o la *Osteoprotegerina*<sup>4</sup> (OPG) se han asociado con ECV (159-161).

Finalmente, la deficiencia de proteínas antioxidantes como glutatión peroxidasa se ha relacionado como marcador de riesgo independiente (149).

Sin embargo, no está claro exactamente cuál de los biomarcadores anteriores son más útiles o si añaden información clínicamente significativa más allá de factores de riesgo cardiovascular clásicos (128).

---

<sup>2</sup> ApoB: Apolipoproteína que forma parte de quilomicrones, VLDL, IDL y LDL.

<sup>3</sup> Adipocinas: Proteínas secretadas por el tejido adiposo con actividad endocrina, paracrina, autocrina y yuxtacrina que interviene en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluidas la inmunidad y la inflamación

<sup>4</sup> Osteoprotegerina: forma parte de la familia de FNT, inhibe la unión de RANKL y TRAIL a sus receptores afines. Regula la formación y resorción ósea, modula el sistema inmune y la supervivencia celular. Es secretada por células del músculo liso arterial, células endoteliales y megacariocitos.

Según la guía Europea de Prevención de la ECV, los nuevos biomarcadores tienen un valor adicional limitado en la estimación del RCV mediante el algoritmo de estratificación de riesgo recomendado "SCORE". Se recomienda la determinación de la PCR, homocisteína y Lp(a), en personas con RCV moderado para una evaluación más precisa, con un grado de recomendación IIb y nivel de evidencia B (139).

### **Evaluación del RCV en la población general**

La estrategia poblacional actual para la prevención de la ECV se basa en una evaluación multifactorial del riesgo basada en: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial (PA) y concentraciones lipídicas(139).

El cribado de los factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, se recomienda en varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años (139).

En España, el Comité Español para la Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología recomiendan el uso de escala SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) adaptada a poblaciones de bajo RCV (139). Otra estrategia para la medición del RCV basada en la ecuación de Anderson es la escala REGICOR (Registre Gironí del Cor) que fue calibrada en un población catalana (162).

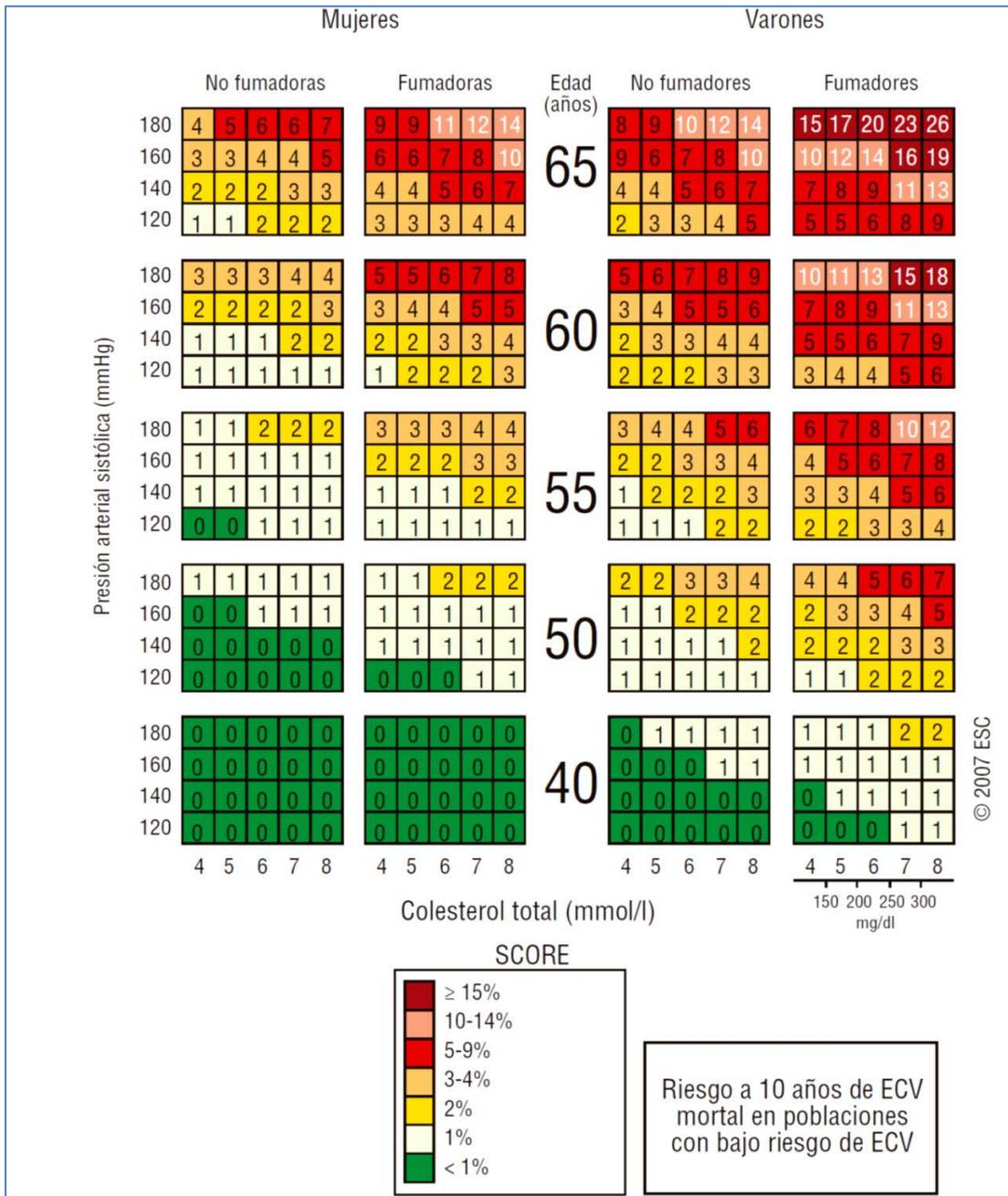
El sistema SCORE estima el riesgo a 10 años de un evento aterosclerótico mortal, como infarto, ictus, aneurisma de aorta y otras ECV. Estratifica el RCV en cuatro estadios (139):

- a) Muy alto RCV: Estimación mediante SCORE  $\geq 10\%$  o en sujetos con:
  - a. ECV establecida a nivel:
    - 1.1. Cerebral: ACV (hemorrágico o isquémico)
    - 1.2. Cardíaco: CPI o IAM o ICC
    - 1.3. Renal: ERC grave (FG  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), proteinuria ( $> 3$  gr/) o Creatinina (Creat)  $> 1.5$  mg/dl o  $> 1.4$  mg/dl en hombre o mujeres respectivamente
    - 1.4. Arterial periférico: Enfermedad arterial periférica (EAP)
    - 1.5. Retina: Retinopatía hipertensiva o diabética

- b. DM1 o DM2 con otros FRCV o lesión en órgano diana (LOD) a nivel:
- ✓ Renal: Microalbuminuria (30-300 mg/24h o cociente Albumina/Creat en orina  $\geq 22$  mg/g (varones) o  $\geq 31$  mg/g (mujeres). Enfermedad renal crónica entre (ERC) moderada (MDRD 59-30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)
  - ✓ Cardíaco: Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por criterios electrocardiográficos (Sokolow-Lyons  $>38$ mm o Cornell  $>2440$  mm/ms) o estimación ecocardiográfica de la más cardíaca por la fórmula Novacode con índice de masa ventricular izquierda  $>130$  g/m<sup>2</sup> (varones) o  $>115$  g/m<sup>2</sup> en (mujeres).
  - ✓ Carotideo: Engrosamiento de la íntima media carotídea (GIMc $>0.9$  mm).
  - ✓ Vascular central: Velocidad Onda de Pulso  $< 12$ m/s.
  - ✓ Arterial periférico: Índice Tobillo Brazo  $<0.90$ .
- b) Alto RCV: Estimación mediante SCORE 5-10%. También si existen FRCV marcadamente elevados (dislipemia familiar o HTA grave) o DM1 o DM2 sin otros FRCV ni LOD, o ERC moderada (MDRD 59-30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- c) Moderado RCV: Estimación mediante SCORE  $\geq 1\%$ - $<5\%$ .
- d) Bajo RCV: Estimación mediante SCORE  $<1\%$ .

El RCV puede estar infraestimado en personas sedentarias, obesidad central, HDL bajo y triglicéridos (TG) elevados, minorías étnicas o socialmente desfavorecidas, asintomáticos con evidencia de enfermedad aterosclerótica (ultrasonografía carotídea), enfermedad renal moderada-grave (FG $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) o historia familiar de ECV prematura (familiar de primer grado, varón de menos de 55 años o mujeres de menos de 65 años, con ECV) (139).

**Fig 20. Tomado de European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Tabla del sistema SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Para países de bajo riesgo cardiovascular son Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Islandia, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, San Marino, Suecia y Suiza**



Recientemente se ha publicado una actualización de las recomendaciones de prevención del RCV de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) que tiene en cuenta para valorar el RCV un mayor número de variables: sexo, edad, raza, colesterol total y HDL, Presión arterial (PA), estar en tratamiento para la HTA, DM, tabaquismo (163). Para la estimación del RCV se ha desarrollado una calculadora de libre distribución que facilita la evaluación del RCV<sup>5</sup>, disponible para tres sistemas informáticos Web, Android e iPhone, y diseñada en base a cinco cohortes de riesgo: ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), CHS (Cardiovascular Health Study), CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), Framingham Original y Framingham Offspring.

**Fig 21. Versión Web de la calculadora de RCV de ACC/AHA 2013.**  
<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>

The screenshot shows the web interface of the ASCVD Risk Estimator. At the top, there are navigation tabs: 'Estimator' (selected), 'Clinicians', 'Patients', and 'About'. Below the tabs is a dark blue header with the text 'ASCVD Risk Estimator\*'. A message box states 'All fields are required to compute ASCVD risk.' The main form contains several input fields and buttons:

- Gender:** Radio buttons for 'Male' and 'Female'.
- Age:** A text input field with the value '20-79'.
- Race:** Radio buttons for 'White', 'African American', and 'Other'.
- HDL - Cholesterol (mg/dL):** A text input field with the value '20-100'.
- Total Cholesterol (mg/dL):** A text input field with the value '130-320'.
- Diabetes:** Radio buttons for 'Yes' and 'No'.
- Treatment for Hypertension:** Radio buttons for 'Yes' and 'No'.
- Systolic Blood Pressure:** A text input field with the value '90-200'.
- Smoker:** Radio buttons for 'Yes' and 'No'.

At the bottom of the form, there is a small disclaimer: '\*Intended for use if there is not ASCVD and the LDL-cholesterol is <190 mg/dL. \*\*Optimal risk factors include: Total cholesterol of 170 mg/dL, HDL cholesterol of 50 mg/dL, Systolic BP of 110 mm Hg, Not taking medications for hypertension, Not a diabetic, Not a smoker.'

<sup>5</sup> Descarga disponible desde el enlace <http://www.acc.org/tools-and-practice-support/mobile-resources/features/2013-prevention-guidelines-ascvd-risk-estimator>

### **Técnicas de imagen en la valoración de RCV**

La guía europea para la prevención de RCV recomienda para mejorar la estimación del riesgo en pacientes asintomáticos con RCV moderado la realización de: a) medición del grosor de la íntima media carotídea (GIMc) o identificación de placas ateroscleróticas mediante ultrasonografía, b) valoración del índice tobillo-brazo, c) estimación del calcio coronario mediante tomografía computarizada, d) una ergometría de esfuerzo.

Todas estas técnicas tienen el mismo nivel de evidencia (B) con grado de recomendación (IIa) a excepción de ergometría de esfuerzo que sería (IIb). Según la escala GRADE todas tendrían una recomendación fuerte a excepción del calcio coronario que sería débil (139).

#### Cuantificación de calcio coronario o SCORE Cálculo

La evaluación de calcificación coronaria se correlaciona con la carga de placa coronaria total aunque no es un indicador de inestabilidad ni equivale a una estenosis coronaria significativa. Para su medición se utilizan unidades de Agatston que es un marcador independiente de EC y de pronóstico. Su importancia radica en el gran valor predictivo negativo (VPN) que tiene, una puntuación de Agatston 0 tiene VPN del 100%(139).

#### Ultrasonidos carotídeos

La determinación GIMc permite medir la aterosclerosis temprana. La hipertrofia de músculo liso se ha relacionado con la HTA, la esclerosis relacionada con el envejecimiento y los factores genéticos. El aumento del GIMc (>0.9mm) se ha asociado con un aumento de eventos cardíacos e ictus, lo que tiene un valor predictivo mayor en mujeres que en varones (139).

Las características de la placa también predicen eventos isquémicos cerebrales (139).

Otro parámetro a valorar con esta técnica es la rigidez arterial, que se relaciona con la lesión de la pared arterial en pacientes hipertensos (139).

#### Oftalmoscopia

La aterosclerosis de las arterias de la retina se correlaciona con el grado de aterosclerosis coronaria, colesterol, TG y ApoB. Sin embargo, su utilidad no está claramente establecida (139).

Índice tobillo brazo

El ITB será objetivo de estudio del siguiente capítulo. Se remite al mismo para su análisis más detallado.

## 2.2 Introducción al riesgo cardiovascular en el VIH

En 1996 con la aparición de la terapia antiretroviral (TAR) se produjo una reducción drástica de la morbimortalidad relacionada con el VIH (164, 165).

Este cambio en el patrón epidemiológico provocó un incremento del número de personas infectadas que no llegaban a desarrollar SIDA y cuya mortalidad empezó a asociar a otras causas (166, 167).

El VIH se convirtió en una enfermedad crónica más compleja y enfermedades asociadas al envejecimiento se asociaron a esta cohorte de pacientes (168).

La inclusión de fármacos más potentes y simplificación de tratamientos, con formulaciones más cómodas, que incluían varios FAR en un mismo comprimido y con posologías de una vez al día, mejoraron la adherencia de los pacientes al tratamiento y la respuesta inmunológica, con lo que la expectativa de vida se asemejó a la de los individuos no infectados (169-171).

En relación a esto, se describió un incremento de la morbimortalidad liderada por la ECV (172-174), que se convirtió en una preocupación creciente entre la comunidad científica.

Este aumento del RCV se ha explicado mediante múltiples hipótesis como son el cambio metabólico producido por el TAR, la alta prevalencia de los FRCV en este grupo poblacional y la evidencia creciente en relación al proceso inflamatorio crónico del VIH que promueve la aterosclerosis (175).

## **2.3. Factores de riesgo cardiovasculares en el VIH**

### **2.3.1. Hipertensión Arterial en el VIH**

La hipertensión arterial (HTA) es el FRCV más importante, lidera con un 53%, los factores de riesgo de la mortalidad por cardiopatía isquémica (176). Es una enfermedad asintomática que está íntimamente relacionada con enfermedad cerebro-cardiovascular. En 2013 se estimó que la HTA fue responsable del 45% de las muertes debidas a enfermedades cardiacas y 51% de los accidentes cerebrovasculares en la población general (177).

La medición de la PA no es fácil. La técnica está bien definida pero no siempre se dispone de un lugar tranquilo en el que tras tres a cinco minutos de reposo y habiendo comprobado el brazo de referencia del paciente y utilizando un manguito adecuado para el tamaño del brazo del paciente, se puedan realizar al menos tres tomas, separadas por un minuto para realizar medias de las medidas obtenidas (178). Hoy disponemos de dispositivos de monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), que proporciona una estimación más real, del ritmo circadiano y de su variabilidad (179).

### **HTA y VIH**

La HTA es el FRCV menos estudiado en la población VIH. Los estudios epidemiológicos presentan resultados dispares debido a la metodología empleada, diferencias entre las poblaciones o el uso de mediciones aisladas de PA.

En la era previa al TAR, la HTA se asoció a la nefropatía asociada al VIH, efectos tóxicos de fármacos, vasculitis o resistencia adquirida a glucocorticoides (180).

La mayoría de los estudios en la era post-TARGA incluyen a la HTA como una variable recogida de la historia.

El estudio DAD denominado DAD, Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs, analizó la incidencia de mortalidad de causa cardiovascular asociada a la exposición al TAR. Incluyó un total de 33.308 pacientes, con una edad de media de 39 (34-45), 53.6% caucásicos y 10.7% afroamericanos, observando un 14% (N=4663) de los pacientes con HTA (181). Más recientemente, Mocroft analizó de esta cohorte aquellos que tenían un FG  $\leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (N=641) y su exposición a los distintos FRCV, comparándolos con

17.313 pacientes de la misma cohorte que no desarrollaron disfunción renal. En el análisis de riesgo, asociaron a los FRCV clásicos, edad, coinfección VHC, exposición a drogas intravenosas, sexo femenino, Nadir  $CD4 \leq 200$  células/mm<sup>3</sup> o ECV previa se asociaban con la evolución a disfunción renal. HTA, DM o ECV previa explican 23.86%, 57.64%, 40,97% del riesgo, respectivamente. Mediante este estudio se desarrolló una ecuación que estima el riesgo al desarrollo de ERC a los 5 años y que está disponible en: <http://hivpv.org/Home/Tools/ChronicKidneyDiseaseTool.aspx>.

En 2005, Seaberg publicó un estudio basado en la cohorte de HSH de Baltimore con y sin VIH, MACS (Multicenter AIDS Cohort Study), para valorar el impacto de TAR en la PA. Se incluyeron 5.578 pacientes, 3351 (60%) no infectados y 2227 (39.9%) infectados, con una edad media de 32.6 años, durante el periodo de 1984 a 2003. Durante el seguimiento se objetivó una prevalencia del 7.3% de PA sistólica y 8.0% de PA diastólica. En el análisis multivariante la HTA se asoció con: la edad, OR 3.23 (2.73-3.82) a partir de los 50 años, afroamericanos OR 1.42 (1.16-1.72), IMC entre 25-29.9 OR 2.83 (2.31-3.47), obesidad (IMC $\geq$ 30) OR 5.20 (4.15-6.51), tabaquismo OR 1.21 (1.08-1.35), TARGA (2-5 años) OR 1.51 (1.25-1.82), TARGA (>5 años) OR 1.70 (1.34-2.16). Llega a la conclusión de que el TAR se asociaba con la HTA (182).

En 2002, Klein publicó un estudio basado en una cohorte prospectiva de infectados por el VIH del centro médico Kaiser Permanent de California (KPNC) con 4159 que comparó con 23.541 sujetos no infectados de similar edad y sexo. Realizó un seguimiento durante 4.1 años para valorar si había una relación entre la incidencia de hospitalización debida a enfermedad coronaria (EC) o IAM con el uso de IPs. No encontró asociación en la cohorte de VIH entre la cardiopatía isquémica (CPI) y la exposición a IPS (6.2 vs 6.7 eventos por 1000 personas año), pero si observó un aumento de la CPI al comparar los VIH con los no-VIH (6.5 vs 3.8,  $p=0.003$ ) en los que además reportó una mayor prevalencia de HTA (24.5% vs 18%,  $p>0.0001$ ) (183)

Otra cohorte que estudió la incidencia de IAM en VIH, observó que en la cohorte de VIH se producía un aumento significativo de la tasa de HTA al compararla con no-VIH (21.2 vs 15.9%  $p<0.0001$ ) (173).

Una cohorte de 1009 de sujetos infectados Brasil fue estudiada para evaluar la prevalencia de HTA. Se observó una prevalencia del 22.5% (20-25.2%). En el

análisis univariante solo la edad  $\geq 40$  años y la obesidad fue asociada con la HTA. Al comparar el grupo poblacional más joven (19-39 años) con los de 40-59 años, el riesgo de sufrir HTA se duplicaba de forma significativa (1.99 (1.2-3.3),  $p=0.0011$ ) (184)

Uno de los pocos estudios que ha estudiado la prevalencia de HTA, mediante la monitorización ambulatoria de PA durante 24 horas, fue realizado en Italia por Schillaci et al en 2013. Con el objetivo de confirmar el diagnóstico de HTA, analizó a 100 VIH con TA limítrofe que comparó con 325 no-VIH con similares características clínicas (edad, sexo y PA registrada en consulta). La cohorte de pacientes infectados tuvo mayor media de PAS durante 24h ( $130.6 \pm 14$  mmHg vs  $126.4 \pm 10$  mmHg,  $p < 0.001$ ), mayor presión de pulso<sup>6</sup> ( $49.1 \pm 9.1$  vs  $45.9 \pm 7$  mmHg,  $p < 0.001$ ), mayor índice de rigidez arterial ambulatoria<sup>7</sup> ( $0.46 \pm 0.22$  vs  $0.29 \pm 0.17$ ,  $p < 0.001$ ) y menor variabilidad de PA entre el día y la noche<sup>8</sup> ( $14.3 \pm 9\%$  vs  $16.3 \pm 7\%$ ,  $p < 0.025$ ). En el análisis multivariante el índice de rigidez arterial se correlacionó con la infección por VIH (Coeficiente de correlación Spearman (Spear) 0.252,  $p < 0.0001$ ), la edad (Spear 0.249,  $p < 0.0001$ ) y la PAS de 24h (Spear 0.151,  $p < 0.0001$ ), observándose una correlación inversa con los niveles de CD4 (Spear -0.24,  $p = 0.027$ ) y el sexo masculino (Spear -0.098,  $p < 0.03$ ). Concluye que los individuos VIH con PA limítrofe tienen mayor índice de rigidez arterial ambulatoria y presión de pulso que la población no infectada y que quizás sea una de las causas por las que aumenta el RCV en este grupo poblacional (185).

En 2012, M. Masiá publicó un estudio de cohorte la Red Española de Investigación en Sida (CoRIS) que incluyó 1.019 pacientes de 13 centros de 10 comunidades autónomas de España. El periodo de seguimiento fue de enero de 2010 a julio de 2011. Se registraron los FRCV, el TAR y el RCV según las escalas

<sup>6</sup> **Presión del pulso** se define como la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), se expresa en mmHg y se considera un indicador de la distensibilidad arterial. Se acepta que un valor superior a 65 mmHg se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular

<sup>7</sup> **Índice de rigidez arterial ambulatoria** define la relación dinámica entre la TAD sobre la TAS, que expresa el incremento exponencial de la rigidez respecto al aumento progresivo de la presión de distensión. Ha demostrado una buena agregación con lesión de órgano diana y un significativo valor pronóstico.

<sup>8</sup> **Variabilidad de PA entre día y la noche** es la diferencia entre las medias de los valores de presión diurnos y nocturnos multiplicados por 100. Suele considerarse patológico cuando es inferior a 10% (no dipper).

de Framingham, REGICOR y SCORE. Observaron una prevalencia elevada de los FRCV a pesar de que la edad media de los pacientes era de 40 años, Tabaquismo 46%, HDL<40mg/dl 36%, CT>200mg/dl 27.8% síndrome metabólico 11.5%, HTA 9.4%, DM 2.9% (186). La mayor limitación de este estudio es que no se compara con una población no infectada de similar características.

Recientemente se ha publicado un estudio epidemiológico que analizó la prevalencia de HTA en Madrid en una población de 1.850 hombres y 1.183 mujeres con una edad comprendida entre los 30-74 años y en la que se objetivó que a los 30-39 años y 40-49 años, la prevalencia de HTA es de 7.1% (5.1-9.8%) y 15.5% (12.4%-19.3%) respectivamente y que no dista mucho de la prevalencias obtenidas en el estudio CoRIS (187).

Un estudio italiano de casos y controles comparó una cohorte de 287 pacientes VIH con 287 sujetos no infectados. Entre los datos más significativos, encontramos que la prevalencia de HTA fue casi el triple en la cohorte VIH (34,2% vs 11,9%,  $p<0.0001$ ). En el grupo de infectados, la HTA se asoció con el SM (OR 6.79 (3.27-14.10,  $p<0.0001$ ), la resistencia a la insulínica (HOMA OR 4.13 (1.14-14.91,  $p<0.05$ )) y la lipodistrofia (OR 4.8 (2.43-9.85,  $p<0.0001$ )) (188). A pesar de estos resultados, se ha atribuido un probable sesgo de selección al escoger a los controles de un grupo de donantes de sangres con escasa tasa de FRCV.

Otros estudios que han investigado los factores relacionado con la lipodistrofia entre grupo de VIH infectados, han objetivado una asociación con un mayor de índice cintura cadera (ICC) (0.97 vs 0.9,  $p 0.0001$ ), niveles basales de insulina (HOMA IR 10.1 vs 6.7,  $p 0.0001$ ) y mayor PAD (77 mmHg vs 74 mmHg,  $p 0.05$ ) (189).

#### Relación entre HTA y el TAR

Hay estudios que han relacionado el aumento de la PA con el TAR.

Palacios et al. publicaron en 2006, un estudio prospectivo con 95 HIV naïve que comenzaron un TAR basado en dos ITIAN más un ITINN o un IPs durante 48 semanas. Al finalizar el estudio HTA se incrementó de 7.3% al 26%, con una elevación significativa de PAS (121.8 vs 116.6 mmHg,  $p=0.0001$ ), PAD (76.3 vs 69.7 mmHg,  $p=0.004$ ), presión de pulso (46.9 vs 43.8 mmHg,  $p=0001$ ). En el

análisis univariante la HTA se asoció a la edad, el índice de masa corporal (IMC), niveles de lípidos y PA basalmente más alta. En la regresión lineal ajustada a edad y sexo, el aumento de PAS se relacionó con la edad, mayor PAS basal, mayores niveles de hipercolesterolemia basal y menor nivel de CD4 basal (190).

En 2005, Thiebaut realizó un análisis de los cambios producidos en la PA en la cohorte del estudio DAD (191). De 8.984 pacientes analizados, 2.673 desarrollaron HTA, con una incidencia fue de 72.1 por 1000 personas/año y edad media de 38.9 años. Observó una asociación con factores de riesgo conocidos para la HTA: sexo masculino (OR 1.62 (1.37-1.91)), IMC>30 (OR 2.93 (2.24-3.83)), Edad>44 años (OR 2.26 (1.92-2.66)), TA >130/85 (OR 2.22 (1.99-2.49)), CT>240mg/dl (OR 1.22 (1.05-1.41)) o lipodistrofia (OR 1.21 (1.05-1.39)). No objetivó asociación entre la exposición a IPs ( $p=0.92$ ) o ITIAN ( $p=0.75$ ), sin embargo, la exposición a ITNN se mostró como un factor protector de HTA, OR 0.78 ( $p=0.005$ ) cuando la exposición era menor a 10 meses y OR=0.67 ( $p=0.005$ ) si era mayor a 10 meses (191).

Si comparamos esta incidencia de HTA con la población general española, observamos que la incidencia del estudio de Thiebaut se asemeja a la de una población de 65 años, 76 (66–87) casos por 1000 personas/año y por lo tanto de mayor edad media que la del estudio DAD (192).

En 2006, Crane realizó un estudio prospectivo en una cohorte de 444 pacientes con el objetivo de valorar el efecto de TAR y los factores clínicos que se asociaban con el desarrollo de HTA. De esta cohorte, un 21.39% (N=95) desarrolló HTA. En el análisis multivariante los sujetos que estuvieron con LPV/r tuvieron un riesgo mayor de desarrollar HTA que los regímenes con EFV. Sin embargo, esto estuvo relacionado con el aumento de la ganancia ponderal de los pacientes, ya que al añadir al modelo el IMC (OR 1.3,  $p=0.02$ ), esta asociación del LPV/r desaparecía. Este estudio comparó el uso de LVP/r con otros TAR, objetivando una reducción del riesgo significativa para ATV (OR 0.2,  $p=0.03$ ), EFV (OR 0.4,  $p=0.02$ ), NFV (OR 0.3,  $p=0.02$ ) e IDV (OR 0.3,  $p=0.01$ ) (193).

El daño renal es una causa frecuente de HTA y en el VIH se han descrito efectos patogénicos directos como: nefropatía asociada al VIH que es frecuente en la raza negra y que mejora y se previene con TAR, microangiopatía trombótica y la glomerulonefritis por depósitos de inmunocomplejos (194).

En 2010, Choi publicó en *Circulation* un estudio realizado con la base de datos de veteranos americanos, Department of Veterans Affairs, de los que analizó 17.264 infectados. Su objetivo fue analizar la asociación entre disfunción renal y ECV. De estos un 7.4% (N= 1194) tuvieron un FG <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y al compararlos con aquellos que tenían un FG ≥60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, la prevalencia de FRCV fue mayor en la cohorte de menor FG: HTA (51% vs 34%), DM (15% vs 7%), DL (25 vs 16) (195). La tasa de ECV e insuficiencia cardiaca fue 6 veces mayor en los pacientes de con FG <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y albuminuria >3 gr/dL<sup>9</sup>. En el análisis multivariante, al compararse el FG≥60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> con el FG 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y/o 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, se observó un riesgo mayor de ECV con una OR 1.46 (1.15-1.86) y 1.99 (1.46-2.77) respectivamente. Otro parámetro que se asoció con la ECV fue la albuminuria, que para niveles de 30 mg/dL, 100mg/dL y 300 mg/dL tenía un aumento del riesgo de OR 1.28 (1.09-1.51), OR 1.48 (1.15-1.9) y OR 1.71 (1.46-2.7) respectivamente (195).

Posteriormente, Jotwani valoró la incidencia de ERC en HIV en un grupo de 22.156 infectados entre 1996 y 2004. Objetivó 366 nuevos casos que suponía una incidencia de 3 casos/1.000 personas/año. La ERC se asoció con FRCV clásicos como HTA (RR 1.9 (1.5-2.4)) o DM (RR 1.7 (1.3-2.2)), así como ECV (RR 2.2 (1.7-2.7)), CD<200 células/ml (RR 1.5 (1.2-2)), CVP≥ 300.000 copias/ml (RR 2.0 (1.5-2.8)), coinfección con VHC (RR 1.9 (1.5-2.4) y la hipoalbuminemia (RR 2.1 (1.8-2.5) (196).

Recientemente, un análisis de la cohorte DAD evaluó la asociación de la disfunción renal con en TAR. De un total de 22603 personas, 2.1% (n=468) experimentaron una reducción del FG a ≤70ml/min, con una incidencia de 4.78 por cada 1000 personas/año, durante un seguimiento medio de 4.5 años (2.7-6.1). El uso de TDF se asoció con una mayor tasa de abandono (RR 1.72 (1.38-2.14)) cuando existía un FG 60-70 ml/min que no se observó cuando no existía disfunción renal (FG>90 ml/min) ni se observó con otro fármaco. El uso de TDF y/o ATV/r se asociaron como marcadores independientes de disfunción renal, RR 1.18 (1.12-1.25) y 1.19 (1.09-1.32) respectivamente. Sin embargo el LPV/r

---

<sup>9</sup> Cuando el filtrado glomerular (FG) es definido con la unidad (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) se está aportando el FG estimado con la fórmula MDRD. Si se aporta la unidad en (ml/min) se está definiendo el aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Ambas fórmulas evalúan la función renal.

fue un predictor para disfunción renal y ECV, RR 1.11 (1.05-1.17) y RR 1.22 (1.16-1.28) (197).

El IDV se ha asociado a nefrolitiasis, un 20% de este fármaco es aclarado por el riñón, como componente intacto o en una menor proporción como metabolitos del mismo (198). La nefrolitiasis aparece en 4% de los pacientes que usan este fármaco y pueden ser causa de fallo renal agudo o una uropatía obstructiva. La nefropatía intersticial también se ha atribuido al uso de este fármaco que se resuelve con su interrupción (199).

### *Conclusión*

*En resumen, la HTA es un FRCV prevalente en la población de VIH. Los estudios epidemiológicos reflejan datos de prevalencia dispares en relación a una diferente metodología empleada, diferentes poblaciones de estudio, distintas definiciones de HTA empleadas o el uso de mediciones aisladas de PA.*

*Se han identificado entre los pacientes hipertensos factores predictores de HTA como lipodistrofia, dislipidemia, intolerancia a los hidratos de carbono, edad y cifras de CD4 bajas.*

*En los pacientes con HTA han surgido trabajos que plantean interrogantes respecto al papel del TAR en la modificación de la PA (cambios metabólicos, daño endotelial, rigidez arterial, etc.) por lo que se necesitan nuevos estudios que respondan a estos interrogantes.*

### 2.3.2. Diabetes mellitus en el VIH

La prevalencia de DM es variable según las cohortes analizadas.

En Inglaterra, Smith describió una tasa del 3% (N=394) (200); en Suiza, Glass del 2.6% (N=8033)(201); y en España, tres cohortes han comunicado prevalencias del 9.4% (N=1155) (202), 7.2% (N=860) (203) y 14.1% (N=603)(204), aunque este último incluyó cualquier alteración en el metabolismo de la glucosa<sup>10</sup>.

En la cohorte DAD, con 33.308 pacientes, se analizaron 16.632 por su riesgo para el desarrollo de DM (edad, sexo, glucemia basal >120mg/dl o postprandiales>140mg/dl, HTA o tratamiento para la misma, HDL<40mg/dl, LDL>130, TG>150mg/dl). En este grupo, se observaron 376 nuevos casos de DM durante los 5.2 años de media de seguimiento con una incidencia de 4.2 casos por 1000 personas/año (205). Los factores que se asociaron con la DM fueron niveles elevados de glucosa, mayor IMC, TG y la edad. De los factores relacionados con el HIV, la inmunodepresión (CD4 < 200 células/ml) y la lipodistrofia fueron predictores de desarrollo de DM (205). Además, se objetivó que en los pacientes normopeso, la ecuación de Framingham sobreestimaba su RCV (205).

En la cohorte de Suiza, Swiss HIV Cohort Study, de 6513 pacientes, 123 desarrollaron DM durante el seguimiento (2000-2004), lo que supuso una incidencia de 4.4 casos por cada 1000 personas/año. Al analizar las variables clínicas asociadas a DM tipo 2 se encontraron: sexo masculino (RR 2.5 (1.5-4.2), edad mayor de 60 años (RR 4.3 (2.3-8.2)), raza africana (RR 2.1 (1.1-4.0)), asiáticos (RR 4.9 (2.2-10.9)), estadio C de la clasificación clínica de la CDC (RR 1.6 (1.04-2.4) y obesidad (RR 4.7 (3.1-7.0). De los TAR, se encontró una fuerte asociación entre el uso de ITIAN (RR 2.2, 1.11-4.45), ITIAN + IPs (RR 2.48 (1.422-4.31), ITAN + IP + ITINN (RR 3.25 (1.59-6.67), pero no de la asociación de ITIAN y ITINN (RR 1.47 (0.77-2.82) (206).

A diferencia de los estudios anteriores, la cohorte APROCO-COPILOTE mostró una incidencia mucho mayor, 14.1 casos por 1000 personas/años. Esto

---

<sup>10</sup> Trastornos del metabolismo de la glucosa: **Intolerancia a la glucosa:** Glucemia >140mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa de 75 g. **Glucemia Basal alterada:** Glucemia basal 110-125 mg/dl. **Diabetes Mellitus:** Glucemia basal  $\geq$ 126 mg/dl o  $\geq$ 200mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa

fue justificado por una mayor exposición a determinados TAR y a la lipodistrofia (207). De hecho, el 54% de la cohorte estaba expuesta a IDV, 75% a d4T y 52% a DDI. La exposición a IDV se asoció con RR 2.53 (1.34-4.79) cuando la exposición era de un año, a d4T RR 2.65 (1.23-5.72) cuando era de uno a dos años y a DDI el RR fue de 3.16 (1.34-7.42) cuando era de dos a tres años. Otras variables de riesgo que se asociaron al riesgo de DM fueron: lipodistrofia, RR 2.14 (1.33-3.44); ICC  $\geq 0.97$  hombres/ $\geq 0.92$  mujeres, RR 3.87 (2.31-6.49); Obesidad RR 2.85 (1.35-6.04); Edad [40-49 años, RR 2.13 (1.36-3.34); >50 años, RR 3.63 (2.22-5.92)] (207).

Esta asociación entre TAR y DM se había descrito por De Wit en 2008, que analizando DM en la población DAD, objetivó un aumento del riesgo a la exposición de d4T (RR 1.13 (1.08-1.11),  $p=0.0001$ ), AZT (RR 1.05 (1.01-1.10),  $p=0.01$ ) y DDI (RR 1.06 (1.01-1.11),  $p=0.02$ ) (208).

Un reciente estudio de casos y controles, se observó una asociación entre el peso de los individuos que iniciaban el TAR con la probabilidad de desarrollar DM. De hecho, cuando el peso superaba los 70 Kg, su riesgo era doce veces mayor (OR 12.30 (1.04 – 107.98)). Además, este riesgo también se asoció con uso de EFV o IPs, OR 4.58 (1.44-14.57) y 20.7 (1.79–240.02) respectivamente (209).

A diferencia de estos estudios, Rasmusen analizó el riesgo de DM en la población de VIH (N=3.540) y la comparó con una cohorte de pacientes no infectados (N=14.160) seguidos durante un periodo de dieciséis años. La incidencia observada fue de 3.7 casos por cada 1000 personas/año. (210). Al analizar las variables clínicas asociadas al riesgo de DM, objetivó un aumento del riesgo con la exposición a d4T (RR 1.81 (1.19-2.75)) y con el SQV (RR 1.53 (1.01-2.34)) (210).

Parece que los IPs de primera generación y los ITIAN derivados de la timidina (AZT y d4T) pueden inducir DM. Esto se ha asociado a una toxicidad mitocondrial. En modelos in vitro los IPs de primera generación, sobretudo IDV y RIT, producen un bloqueo del transportador GLUT4<sup>11</sup>, que provoca una

---

<sup>11</sup> GLUT4: El transportador de glucosa tipo 4 es una proteína transportadora de glucosa, regulado por la insulina, y se localiza en los adipocitos, músculo esquelético y miocardio.

reducción en la absorción de glucosa (211, 212). Además se ha observado una alteración de la sensibilidad de la célula  $\beta$  a la glucosa (212). En estudios con ratones, la infusión de IDV durante la infusión de glucosa, suprimía la primera fase de la respuesta insulínica (212).

Otros estudios han valorado la relación entre la inflamación sistémica con la DM.

En 2010, Brown llevó a cabo un estudio de casos y controles durante 48 semanas, en el que comparó a 55 casos que iban a iniciar TAR con 55 controles no infectados. Se evaluaron marcadores inflamatorios como PCRhs, FNT $\alpha$ 1, FNT $\alpha$ 2. Durante el tratamiento, la media de estos marcadores se redujo a excepción de PCRhs. Aquellos sujetos que al finalizar el estudio tuvieron niveles altos de marcadores mostraron un riesgo mayor para el desarrollo de DM. En el análisis multivariante, ajustando los niveles de glucemia basales, se observó que solo el FNT $\alpha$ 1 se relacionó con un mayor riesgo de DM, OR 23.2 (1.28-423,  $p=0.003$ ). Estos hallazgos sugieren que la inflamación sistémica puede contribuir a la patogenia de la DM (213).

Recientemente, un estudio de cohorte valoró, en 3.695 pacientes de las cohortes de ESPRIT y SMART que no eran diabéticos, la asociación entre la inflamación y DM. Durante los 4.6 años de seguimiento, se produjeron 137 nuevos casos de DM, lo que supuso una incidencia de 8.18 casos por cada 1000 personas/año. La media de IL6 y PCRhs fueron mayores entre los que desarrollaron DM comparada con los que no lo hicieron, 3.45 vs 2.5 pg/ml y 4.91 vs 3.29  $\mu$ g/ml ( $p<0.001$ ) respectivamente. En el análisis multivariante se asoció duplicar los valores IL6 y PCRhs, con un RR 1.29 (1.08-1.55,  $p=0.005$ ) y RR 1.22 (1.1-1.36,  $p<0.001$ ) respectivamente, para el desarrollo de DM. Estos hallazgos sugieren que un bajo grado de inflamación sistémica puede ser un factor subyacente en la patogenia de la DM (214).

**Fig. 22. Estudios que evalúan los cambios en la Insulinorresistencia con TAR. Tomado de E.R. Feeney, P.W.G. Mallon / Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 443–458.(193)**

ARV	Subjects	Comparator +/- other ARVs	Length	Measurement	Effect
<b>PIs</b>					
Indinavir	HIV negative	Placebo	Single dose 1200 mg	Clamp	↓35% Insulin sensitivity <sup>42</sup>
Ritonavir	HIV negative	-	4 weeks	Clamp/HOMA	↓17% Insulin sensitivity <sup>43</sup>
	HIV negative	Amprenavir	Single dose 800 mg	Clamp	↓15% Insulin sensitivity No effect seen with amprenavir <sup>44</sup> No change <sup>45</sup>
Lopinavir/r	HIV negative	Placebo	Single dose 200 mg	Clamp	↓24% Insulin sensitivity compared to placebo
	HIV negative	Atazanavir (unboosted) or placebo	5 days	Clamp	Atazanavir similar to placebo <sup>46</sup>
	HIV negative	Boosted atazanavir	10 days	Clamp	Clamp - ↓25% Insulin sensitivity from baseline in LPV/r arm HOMA - ↓ in sensitivity in both arms <sup>47</sup>
Atazanavir/r	HIV negative	Atazanavir (unboosted) or placebo	4 weeks	Clamp/HOMA	No significant ↓ in insulin sensitivity both arms compared to placebo <sup>48</sup>
	HIV negative	-	4 weeks	Clamp	No significant ↓ insulin sensitivity <sup>49</sup>
	HIV-infected, treatment naïve	With AZT/3TC or NVP	24 months	Clamp	↓25% Insulin sensitivity from baseline in AZT arm only <sup>50</sup>
	HIV-infected, treatment naïve	Darunavir (boosted)	3 weeks	Clamp	Marginal ↑ in fasting insulin compared to darunavir No change in glucose <sup>51</sup>
Tipranavir/r	HIV-infected, treatment naïve	Compared to LPV/r with TDF	48 weeks	Fasting bloods	No significant change HOMA-IR <sup>52</sup>
<b>NRTIs</b>					
d4T	HIV-negative	Placebo	30 days	HOMA-IR	↓ insulin sensitivity compared to placebo <sup>53</sup>
AZT	HIV-infected, treatment naïve	With LPV/r, compared to NVP with LPV/r	24 months	Clamp	↓25% Insulin sensitivity from baseline, not seen in NVP arm <sup>50</sup>
TDF	HIV-infected, treatment naïve	With LPV/r or TPV/r	48 weeks	HOMA-IR	No significant change HOMA-IR <sup>52</sup>
ABC/TDF	HIV-infected, on treatment	Switch NRTIs to ABC or TDF	48 weeks	Fasting insulin	No significant difference between groups <sup>54</sup>
<b>NNRTIs</b>					
Efavirenz	HIV-infected, treatment naïve	with 2 NRTIs compared to EFV + LPV/r or LPV/r and 2 NRTIs	24 weeks	Fasting insulin/glucose QUICKI	No significant difference in QUICKI between groups Marginal ↑ fasting glucose in both EFV arms <sup>55</sup>
	HIV-infected, treatment naïve	Nelfinavir	64 weeks	HOMA-IR	No significant difference between groups at 64 weeks 10% ↑HOMA-IR in group as whole <sup>56</sup>
Nevirapine	HIV-infected, treatment naïve	With LPV/r, compared to LPV/r + AZT/3TC	24 months	Clamp	No reduction in insulin sensitivity in NVP/LPV/r arm <sup>50</sup>

PI = protease inhibitor, NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, LPV = lopinavir, NVP = nevirapine, EFV = efavirenz, d4T = stavudine, AZT = zidovudine, TDF = tenofovir, ABC = abacavir; 3TC = lamivudine.

### Lipodistrofia, DM y HIV

El TAR se ha asociado a cambios en la distribución grasa corporal, lo que se conoce como lipodistrofia.

Este síndrome puede producir una lipoatrofia a nivel facial y en extremidades y/o una lipohipertrofia en la grasa visceral abdominal, tejido mamario, hígado, músculos, o a nivel retrocervical conocida como “giba de búfalo” (215).

Algunos individuos pueden desarrollar ambas alteraciones al mismo tiempo. La prevalencia de este síndrome es muy variable, 2-83% según Safrin et al, lo que se ha asociado a las diferentes definiciones, métodos de valoración y distintas poblaciones de estudio (215).

Un estudio italiano describió una incidencia de lipoatrofia y lipohipertrofia de 8.2 y 4.8 casos por cada 100 personas/año respectivamente (216).

En San Francisco, el estudio WHIS (Women’s Interagency HIV Study) comparó la incidencia de la lipodistrofia en mujeres infectadas y no infectadas. Se describió un aumento de la incidencia de lipoatrofia central y periférica entre las mujeres infectadas, RR 2.1 (1.4-3.2) y RR 1.9 (1.2-2.8) respectivamente, mientras que se observó una reducción del riesgo de lipohipertrofia periférica (RR 0.8 (0.6-1.1)) entre las mujeres infectadas (217).

La lipohipertrofia y la redistribución de grasa visceral se han asociado con dislipemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, reducción de sensibilidad a la insulina y DM en el VIH (218).

En 2007, Grunfeld comparó 926 individuos infectados con 258 controles no infectados de la cohorte del estudio FRAM (Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV) mediante la medición de la distribución grasa por resonancia magnética (RMN). Observó una mayor proporción de sujetos infectados con resistencia a la insulina, 37 vs 28% (p=0.005), valorada con HOMA>4<sup>12</sup>. Entre los VIH, los que tenían mayor depósito de grasa subcutánea en el tronco superior y grasa visceral, tenían un riesgo mayor de tener un HOMA>4, OR 2.09 (1.36-3.19, p=0.001) y 3.12 (2.0-4.8, p<0.0001) respectivamente (218).

<sup>12</sup> HOMA (Homeostatic model assessment): Modelo de estimación de la resistencia a insulina, diseñado en base a estudios epidemiológicos, que relacionan la glucemia y la insulinemia en ayunas. 
$$HOMA = \frac{(Glucemia * Insulinemia)}{405}$$

En un estudio realizado con la cohorte APROCO, los pacientes que tuvieron algún signo de lipodistrofia, tenían mayor incidencia de tener alteraciones en el metabolismo de la glucosa, hipertrigliceridemia (HTG) o hipercolesterolemia (HCT) (219).

La lipodistrofia se ha asociado con el uso de IPs. Algunos estudios que han analizado la exposición a cada TAR, han observado un aumento del riesgo con IPs como SQV ((OR 2.19 (1.25-3.82, p<0.01)) o ITIAN como d4T ((OR 1.45 (1.15-1.84, p<0.01) (215).

Los mecanismos de la lipohipertrofia son muy complejos y no bien conocidos. Se cree que están asociados a un proceso inflamatorio que provoca una elevación de citocinas, que provoca HTG y niveles alto de ácidos grasos libres en sangre, que son almacenados en el tejido graso visceral e hígado (220).

#### Síndrome metabólico, DM y HIV

El término síndrome metabólico (SM) se usa para describir un conglomerado de FRCV que incluyen la HTG, hipocolesterolemia (hCL), HTA, hiperglucemia/ Insulinorresistencia y obesidad abdominal.

Las definiciones más recientes son las de la OMS de 1999 (221) y de la IDF (Federación internacional de DM) en 2005 (222) que definen su diagnóstico en base a los siguientes criterios:

**Fig. 23. Tabla comparativa de criterios diagnósticos para el SM.**

OMS	IDF
<b>DM o alteración a la glucosa o resistencia frente a la insulina</b>	<b>Obesidad central (≥94 cm varones o ≥80 cm mujeres)</b>
<b>Más dos de los siguientes criterios:</b>	<b>Más dos de siguientes criterios:</b>
✓ <b>Obesidad IMC&gt;30 o ICC &gt;0.9 en varones o &gt;0.85 en mujeres.</b>	✓ <b>Niveles altos de TG (≥ 150 mg/dL) o estar en tratamiento para HTG.</b>
✓ <b>Dislipemia: TG&gt;150mg/dl o HDL&lt;35 mg/dl en varones o &lt;39 mg/dl en mujeres</b>	✓ <b>Niveles bajos de HDL (&lt;40 mg/dL en varones o &lt;50mg/dL en mujeres) o estar en tratamiento con hipolipemiantes para esto.</b>
✓ <b>HTA diagnosticada o en tratamiento o TA≥140/90 mmHg.</b>	✓ <b>Tener HTA o TA ≥130/85 mmHg o estar en tratamiento con hipotensores.</b>
✓ <b>Microalbuminuria (Tasa de excreción de albumina ≥20 µg/min o cociente Alb/Creat≥20 mg/g)</b>	✓ <b>Altos niveles de glucemia plasmática (≥100mg/dL) o DM ya diagnosticada o tratamiento antidiabético.</b>

Muchos investigadores creen que la insulinoresistencia media con otros factores de riesgo del SM. El papel de la insulinoresistencia en la hiperglucemia está bien establecido, pero no su relación con la dislipemia e HTA (223, 224). La mayoría de los pacientes con SM tienen insulinoresistencia y el riesgo desarrollarse DM es de 5 veces mayor que en los que no lo tienen (225).

Asociado a esto, el SM ha sido estudiado en grandes poblaciones como el INTERHEART study, con un tamaño muestral de 26.903 individuos de 52 países. Se observó un aumento del riesgo de SM, que utilizando la definición de la OMS tenía una OR 2,69 (2,45- 2,95) y según la IDF era OR 2,20 (2,03 a 2,38) al comparar los sujetos con IAM de los no infartados (226).

La prevalencia de SM en el VIH se ha estimado entre 7-45%, esta variabilidad depende mucho del diseño del estudio y los parámetros disponibles. La mayoría de los estudios han encontrado una elevación en los niveles de TG y bajos niveles de HDL como factores predeterminantes para su diagnóstico mientras que en la población general es el incremento del perímetro de cintura provocado por la obesidad (227).

**Fig. 24. Prevalencia de SM en VIH. Tomado de S.W. Worm, J.D. Lundgren / Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 479–486. (227)**

	MS prevalence	Definition used	% Males	Age	N	Design	Comments
Gazzarusso 2002	45.5%	NCEP	66	37	553	? Letter, cohort study	HIV patients exposed to ART
Bruno 2002	39,6	EGIR	80	39	201	Observational, prospective	Heavily pre-treated with ART
Estrada 2006	15.8	NCEP	66	41	146	Cross-sectional	Use of ART not assessed. MS higher in patients with LDS
Bergersen 2006	15	NCEP	80	42	357	Cross-sectional	Higher proportion of MS and IR in ART treated compared to naive
Palacios 2007	16.6	NCEP modified	83	41	60	RCT, prospective	No risk associated with use of ART
Bonfanti 2007	20.8	NCEP	50	43	1263	Case-control	No risk associated with use of ART
Samaras 2007	22.1	IDF	72	41	114	Cross-sectional	Risk of MS associated with use of PI's
Jerico 2005	14%	NCEP	84	42	139	Cross-sectional	Risk of MS associated with past use of PI's
Mondy 2006	17	NCEP	80	42	710	Cross-sectional	Risk of elevated TG's associated with use of PI's
Baum 2006	25.5	NCEP	66	43	471	Cross-sectional	HIV drug users
Hansen 2009	15.1	NCEP	74	42	118	Cross-sectional	Risk of elevated TG's associated with use of PI's
Wand 2007	27	NCEP	80	44	566	Cross-sectional	Risk of elevated TG's associated with use of PI's and NRTI's
Falasca 2007	8.5	NCEP	80	38	881	RCT, prospective	No risk associated with use of ART
Sobie.. 2008	7	IDF	41	74	54	Cross-sectional	Patients with LDS
Jacobson 2006	42	NCEP	41	74	54	Cross-sectional	Risk of MS associated with ART
Mangili 2007	33	NCEP	0	42	36	Cross-sectional	No risk associated with use of ART
Adeyemi 2008	24	NCEP	75	40–49	477	Prospective cohort	Use of LPV/r and ddi associated with MS
Worm 2009	22.9	NCEP	64	45	314	Cross-sectional	MS in patients < 50 years: 31.2%
Jevtovic 2009	34	NCEP	79	54	121	Cross-sectional	Cohort of HIV-infected patients, predominantly ethnic minorities >50 years old
Bonfanti 2010	19.4	NCEP modified	74	38	24,349	Observational, prospective	Use of ART not assessed. Impact of different definitions of MS explored
	29.1	NCEP	69	44	399	Cross-sectional	Use of Pis associated with MS
	12.3	NCEP	75	37	357	Cross-sectional	Advanced HIV disease associated with MS

MS = Metabolic syndrome , NCEP = National Cholesterol Educational Guidelines Programme, EGIR = European Group for the Study of Insulin Resistance, IDF = The International Diabetes Federation, LDS = Lipodystrophy syndrome, TD = elevated triglycerides, ART = Antiretroviral therapy PI = Protease inhibitors, NRTI = Nucleoside reverse transcriptase inhibitor, IR = Insulin resistance, LPV/r = ritonavir-boosted Lopinavir, ddi = Didanosine.

En 2009, Worm investigó la asociación del SM con ECV en la población del estudio DAD. De una cohorte de 23.202 pacientes, 1025 (4.4%) tenía SM al incluirse en el estudio y fueron seguidos una mediana de 5.1 (3.2-6.5) personas/año. Durante este periodo se produjeron 671 ECV (2%) que supuso una incidencia de 3.7 casos por cada 1000 personas/año. El SM se asoció con un riesgo de ECV de casi tres veces, RR de 2.89 (2.34-3.59), aunque al ajustar el riesgo de forma independiente de cada uno de los FRCV, el riesgo del SM desaparecía, RR 0.85 (0.61-1.17). Esto sugirió que son combinación de FRCV lo que favorece la ECV en el VIH, más que el SM por sí mismo (228).

Actualmente, la existencia del SM como entidad propia está en debate, así como su valor pronóstico (229).

### *Conclusión*

*La DM en el VIH tiene una prevalencia variable según las poblaciones de estudio y se estima que se encuentra entre 3-14.1%. Los estudios que la comparan con grupos poblacionales locales observan un aumento de su prevalencia respecto a los no infectados.*

*Si comparamos estos datos con la prevalencia española de DM tipo 2, no difieren mucho de los aportados por el estudio di@bet.es, que la estiman en un 13.8% (12.8-14.7%). Sin embargo, si observamos la edad media de las cohortes más importantes de VIH, DAD (48.1 (41.8-55.5))(205) o Swiss HIV cohort (45 (38-53)), difieren de la edad de la población diabética del estudio di@bet.es (65.6±11.5) (230). Además, es conocido que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de DM y el uso de TAR ha reducido la morbimortalidad de la infección del VIH, por lo que es de esperar que en la población infectada aumente la prevalencia DM en el futuro.*

*Finalmente, y a modo de resumen, existen múltiples causas asociadas al aumento del riesgo de DM en la población VIH:*

- ✓ *El uso de FAR con potencial diabetogénico como ITIAN (AZT, d4t y DDI) o IPs (IDV y LPV/r)*
- ✓ *Aumento en la resistencia insulínica provocado por la obesidad, redistribución grasa asociada a la lipodistrofia y el aumento de la prevalencia de SM*
- ✓ *Proceso inflamatorio crónico al que están sometidos los pacientes con VIH.*

### 2.3.3. Dislipemia en el VIH

La dislipemia se define como una alteración del metabolismo lipídico que provoca un aumento en la concentración de lípidos en la sangre, fundamentalmente colesterol (CT) o triglicéridos (TG).

Los individuos infectados por VIH tienen aumentada la prevalencia de dislipemia, sin embargo, no está claro en qué medida es debido a factores específicos del huésped, al tratamiento o a la propia infección.

En el estudio DAD, la prevalencia de hipertrigliceridemia (HTG), definida con TG superiores a 200 mg/dl, fue de 33.8% (32.7-34.6%) en el total de los pacientes. Si desglosamos estos datos: los pacientes naïve fueron los que menor tasa de HTG tuvieron, con 15.2%(13.8-17.3%); mientras que las combinaciones con IPs o IPs+ ITINN tuvieron un 40% (38.5%-41.5%) y 54.3% (49.9%-58.7%) respectivamente. En cuanto a la hipercolesterolemia (HCT), definida por valores superiores a 240mg/dl, se encontraba en 22.2% de la población. Los resultados estratificados mostraron tasas en individuos naïve del 7.7%(6.4%-8.9%), mientras que las pacientes tratados con combinaciones de IPs o ITINN+ IPs fue de 27.0% (25.7%-28.2%) y 44.1% (40.1%-47.9%) respectivamente (231).

De esta misma cohorte, en 2010 se publicó un análisis de la relación de IAM con TAR. La prevalencia de dislipemia entre el grupo de los IAM fue de 74.8% vs 44.3% de los no-IAM. En el análisis de independientes de los distintos fármacos, se observa una mayor proporción de dislipemia en IPs (SQV 58.6%, LPV 58%, IDV 55%), algunos ITIAN (ddC 59%, d4T 55%, ddl 54.7%, ABC 53.4%). De estos, solo IDV, LPVI/r, DDI y ABC fueron asociados con un aumento del riesgo de IAM (232).

En la cohorte de Massachusetts, Triant comparó los FRCV de una cohorte de VIH con una de no infectados. El FRCV más prevalente fue la dislipemia con un 23.3% en los VIH vs 17.6% en no-VIH ( $p < 0.001$ ) (173).

En la cohorte MACS, la dislipemia se definió como cualquiera de estos criterios: TG  $\geq 400$ mg/dl y LDL  $\geq 160$  y HDL  $< 40$ mg/dl. De estos definiciones, al comparar los VIH con los no-VIH, HDL bajo se documentó en 38% (32-44%) vs 19% (14-25%), LDL elevado 11% (7%-16%) vs 10% (7-15%), HTG 6% (3%-10%) vs 1%(0-4%) respectivamente (233).

En la cohorte APROCO (Antiproteasas Cohorte) cuyo objetivo fue estudiar los efectos de los pacientes VIH que iniciaban tratamiento con IPs, Savès analizó el perfil lipídico de un grupo de 624 sujetos infectados que se comparó con un grupo de no infectados de la cohorte MONICA. Este perfil fue significativamente más desfavorable para los VIH con medias registradas de TG de 168.30 mg/dl ( $\pm 120.46$  mg/dl) vs 112.49 mg/dl ( $\pm 95.65$ ),  $p=0.0001$ ; HDL 44 ( $\pm 22$ ) vs 50 ( $\pm 14$ ),  $p=0.0001$ ; CT 85.85 ( $\pm 20.9$ ) vs 86,62 ( $\pm 15.47$ ),  $p=0.37$  (219, 234).

*En líneas generales, se observa un aumento de la prevalencia de la dislipemia en las cohortes que comparan a individuos infectados con los sanos, aunque esta proporción depende mucho de las cohortes analizadas.*

#### Dislipemia dependiente del sujeto

En 2013, Nicholaou publicó un estudio realizado con 1.945 infectados de la cohorte MACS. Los individuos fueron genotipados con marcadores informativos de ascendencia, estratificados por ascendencia geográfica y se compararon los niveles de las lipídicos con un grupo de no infectados. La infección del VIH, en ausencia de TARGA, se asoció con niveles de lípidos alterados para todos los fenotipos probados en comparación con los hombres sin VIH. Se observaron diferencias estadísticas significativas entre estratificados por ascendencia biogeográfica y estatus de VIH/TARGA para todos los lípidos estudiados. Los perfiles de lípidos en los VIH no tratados y los VIH que reciben TAR difirieron de los hombres VIH-negativos y este efecto varía según los estratos de ascendencia biogeográfica (235).

Recientemente, Egaña Gorroño ha estudiado el impacto de factores genéticos en la dislipemia del VIH. Genotipó a 727 individuos, 381 estaban con IPs y 346 con ITINN. La edad y VHC se asoció con un descenso en los niveles de CT así como LDL. El grupo de IPs mostró una asociación desfavorable con el CT y TG, mientras que ITINN se asociaron favorablemente con un aumento del HDL. Además, el polimorfismo de nucleótidos simple (SNP)<sup>13</sup>, en la

---

<sup>13</sup> Polimorfismo de nucleótido simple (SNP): Son las variaciones genéticas más frecuentes, afectan a unas pocas bases de nucleótidos de la secuencia del genoma. Debe aparecer en al menos el 1% de la población, si no se consideran mutaciones puntuales. Tiene implicaciones funcionales si afectan a zonas de reguladoras (rSNP) o estructurales (srSNP). Estudios relacionan estas alteraciones con enfermedades como HTA, obesidad, EC,... (237)

apolipoproteína B, se asoció con un incremento en los niveles de LDL. Seis SNP en tres genes mostraron una asociación favorable con HDL cuando el TAR incluía ITNN. En el análisis multivariante tras la corrección estadística de la falsa tasa de descubrimiento del 10%, uno de los seis SNP mostró asociación estadísticamente significativa con LDL y HDL respectivamente (236, 237).

En 2013, Cassol identificó perfiles metabólicos del plasma que se asociaban a marcadores inflamatorios (238). Estudió a 35 pacientes con VIH con recuentos de CD4 nadir (<300 células / ul), que estaban en tratamiento con IPS y los comparó con 20 controles sanos. Utilizando cromatografía de líquidos o gases y espectrometría de masas, analizó el efecto de la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC), las relaciones entre los metabolitos y marcadores de inflamación, la translocación microbiana, y la función hepática de lípidos alterados. De un mapeo de 35 metabolitos de lipídicos, aminoácidos y de nucleótidos, observó una asociación con el estado serológico del VHC ( $p < 0,05$ , tasa de falso descubrimiento (FDR)<sup>14</sup> <0,1). Distintos grupos lipídicos se correlacionaron con: marcadores inflamatorios (interferón- $\alpha$  y la interleucina-6); translocación microbiana (lipopolisacárido (LPS) y la proteína de unión LPS); y la función hepática (bilirrubina) (238). El aumento de los ácidos biliares se asociaron con marcadores de fibrosis hepática (FIB-4, APRI, y YKL-40) y con la acilcarnitina, un marcador de la disfunción mitocondrial (238). Por lo que se llegó a la conclusión de que las alteraciones lipídicas en pacientes con VIH estaban vinculadas a marcadores inflamatorios, translocación microbiana y función hepática. Sugiriéndose que las estrategias terapéuticas que atenúen la activación inmune y la disfunción hepática pueden ser beneficiosos para la prevención y tratamiento de trastornos metabólicos en pacientes con VIH (238).

*Estos datos sugieren que factores genéticos y no genéticos dependientes del huésped pueden contribuir a la dislipemia de los pacientes infectados por el VIH.*

---

<sup>14</sup> Tasa de Descubrimientos Falsos (FDR): Herramienta estadística para medir el impacto en la estimación del modelo, global o individual, que tiene cada observación. Controla la proporción de hipótesis nulas falsamente rechazadas relativas al número total de hipótesis rechazadas.

### Dislipemia inducida por el VIH

Los estudios que han valorado los cambios en los niveles de colesterol en la infección del VIH sugieren cambios significativos en el perfil de los sujetos tratados.

Riddler analizó prospectivamente a 50 pacientes de la cohorte MACS antes de que produjera la seroconversión y tras el inicio del TAR. Tras la seroconversión, observó una reducción media de CT de -30 mg/dl (-52 mg/dl – (-9 mg/dl)), HDL -12 mg/dl (-19mg/dl – (-6mg/dl) y LDL -22 mg/dl (-45 mg/dl – (1 mg/dl)). Tras la cuarta visita, a los 4.5 años de media después de haber iniciado el TAR, se observa como se ha producido una recuperación del CT y LDL por encima de los niveles previos a la seroconversión, 18 mg/dl (-7mg/dl – (42 mg/dl) y 5 mg/dl (-20 mg/dl – (30mg/dl)), el HDL no llegó a recuperarse y se mantuvo por debajo de los límites previos al TAR -10 mg/dl (-16mg/dl –(-3mg/dl)), lo que se ha sugerido como un perfil claramente aterogénico (239).

Un estudio realizado por Grunfeld en 1992, observó unos resultados parecidos. Los pacientes con SIDA pero sin ninguna infección activa secundaria, tenían los niveles de TG y ácidos grasos libres (AGL) elevados, sin embargo el CT, HDL, LDL y apolipoproteínas A1 y B100 (apoA1 y ApoB100) estaban descendidos significativamente. Los pacientes con la infección del VIH pero sin SIDA, no tuvieron el aumento en TG ni AGL, pero si el descenso del resto de lipoproteínas. En los pacientes con SIDA e infección por VIH, se observó una correlación significativa entre interferón  $\alpha$  (INF $\alpha$ ) y los niveles de TG ( $r=0.783$ ;  $p<0.01$ ) (240).

La HTG es un hallazgo común en pacientes con SIDA y es independiente al grado del síndrome constitucional o caquexia (241).

En 2009, Duprez estudió la asociación de las partículas lipoproteicas con los ECV en un subgrupo de pacientes que fueron enrolados en el estudio SMART (Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy). Para esto realizó un estudio de casos y controles, en el que comparó a 248 sujetos infectados que suprimieron el TAR con 480 controles infectados que mantuvieron el TAR, emparejados por edad, sexo, raza. Como resultados, las HDL de pequeño y gran tamaño se asociaron inversamente con la ECV y la EC, OR 0.47 (0.21-1.02,  $p=0.06$ ) y OR 0.37 (0.17-0.83,  $p=0.01$ ) respectivamente. Además, observó que

la interrupción del tratamiento llevaba a un descenso de las HDL de pequeño tamaño y producía un aumento de IL6 junto con el aumento de CVP (242).

En 2013, Enkhmaa determinó los niveles de Lp(a)<sup>15</sup> y su alelo específico entre 139 hombre caucásicos y 168 hombres afroamericanos, ambos infectados. Se utilizó la CVP y el nivel de CD4 como marcadores subrogados de actividad de la enfermedad. Los niveles de Lp(a) y su alelo fueron mayores en el grupo de afroamericanos (11 mg/dl (2-26) vs 39 mg/dl (16-77),  $p < 0.001$ ). El alelo de Lp(a) se asoció positivamente con los niveles de CD4, en CD4  $> 350$  mg/dl 50 mg (17-92) vs CD4  $< 350$  mg/dl que fue 34 mg ( $p = 0.030$ ) y negativamente con la CVP, CVP  $< 1000$  copias/ml tuvieron una media de 19 mg/dl vs CVP  $\geq 1000$  copias/ml que fue de 13 mg/dl ( $p < 0.001$ ). Esto sugiere que la infección del VIH reduce los niveles del alelo específico de Lp(a) que se han asociado con la formación de apolipoproteínas de menor tamaño y por lo tanto más aterogénicas. Esto se ha propuesto como hipótesis para explicar el incremento del RCV en sujetos que mejoran su estado inmunológico (243).

En 2008, Rose investigó el metabolismo del HDL en el VIH. Para esto, analizó el perfil lipídico, niveles de ApoB, actividad de las enzimas Lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT)<sup>16</sup>, proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP)<sup>17</sup> y proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP)<sup>18</sup> en grupo de pacientes infectados con y sin tratamiento y los comparó con un grupo de personas no infectadas (244). Observó que todos los grupos de VIH tenían elevados los niveles de TG, ApoB, actividad de LCAT y CEPT en comparación

---

<sup>15</sup> **Lipoproteína (a):** Lp(a) es una lipoproteína plasmática parecida a LDL, que se diferencia por su contenido en apolipoproteína (a) y que está unida covalentemente a apo-B100. Estructuralmente es homóloga a plasminógeno, por lo que puede interferir con la fibrinólisis y aumentar el riesgo trombótico. Se considera un factor de riesgo independiente para la EC o enfermedad cerebrovascular (ECB) cuando los valores son superiores a 30 mg/dl.

<sup>16</sup> **Lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT):** Enzima encargada del transporte reverso del colesterol hacia el hígado para su excreción. Convierte el colesterol libre y la fosfatidilcolina (lecitina) en colesterol esterificado y lisolecitina, regulando el equilibrio entre el colesterol esterificado del plasma y del tejido. Su deficiencia puede provocar alteraciones en la homeostasis del colesterol total, con reducción en los niveles de HDL y aumento de TG, lo que provoca un acumulo de colesterol libre extracelular.

<sup>17</sup> **Proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP):** Enzima que modula el transporte del colesterol desde las lipoproteínas antiaterogénicas (HDL) a las lipoproteínas aterogénicas ricas en triglicéridos y ApoB. La mutación del gen provoca una deficiencia de esta enzima que aumenta los niveles de HDL, lo que confiere una reducción de la mortalidad cardiovascular en quien la padecen.

<sup>18</sup> **Proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP):** Pertenece a la familia de la CETP, su función es transferir fosfolípidos entre distintas HDL, causando su aumento de tamaño y liberando pre- $\beta$ -HDL. Su elevada expresión es aterogénica en ratones y se ha asociado con disfunción ventricular en humanos

con los no infectados. El CT y LDL fue menor en los VIH naïve que en otros grupos. El colesterol HDL y pre-β-HDL fueron significativamente menores en todos los grupos de VIH, mientras que los niveles de ApoA1<sup>19</sup> y la capacidad para promover la salida de colesterol fue similar en ambos grupos. Los niveles plasmáticos de PLTP estaban reducidos en el grupo TAR. Encontró una correlación entre la apoA1 y los niveles de CD4 ( $r^2=0.3$ ,  $p<0.001$ ) (244). Estos hallazgos sugieren que la infección del VIH se asocia con una modificación en el metabolismo del HDL, que redirige el colesterol a lipoproteínas que contiene ApoB y probablemente reduciendo en transporte reverso de colesterol.

Mujawar demostró en macrófagos in vitro que el VIH alteraba la proteína ABCA1<sup>20</sup>, *ATP binding cassette A1*, con lo que se alteraba el eflujo de colesterol. En las células infectadas por el VIH este efecto estuvo mediado por la proteína Nef mediante dos posibles mecanismos: el primero, la infección y transfección<sup>21</sup> con Nef indujo una inhibición de ABCA1 y el segundo, Nef causó una redistribución de ABCA1 a la membrana plasmática que inhibió la internalización de apoA1. La estimulación del eflujo de colesterol redujo significativamente la infectividad de los viriones, que se correlacionó con una reducción del colesterol en los mismos. Estos resultados revelaron una disregulación no conocida del metabolismo lipídico en células infectadas por el VIH e identificaba a Nef y ABCA1 como llaves responsables de este efecto. Además revela el papel que juega el deterioro del eflujo del colesterol por el VIH en la infectividad y sugiere un posible mecanismo por el que la infección del VIH puede contribuir a incrementar el riesgo aterogénico de los paciente (245).

Recientemente, Feeney examinó la expresión génica de metabolismo del colesterol en monocitos de 22 VIH con TAR, 30 VIH naïve y 22 controles no infectados. Los sujetos naïve tuvieron niveles menores de HDL y una expresión de mRNA de ABCA1 mayor que los sujetos tratados y los VIH negativos.

---

<sup>19</sup> **ApoA1** es el componente principal de la HDL que es la lipoproteína que transporta colesterol de los tejidos al hígado para su excreción. ApoA1 actúa cofactor en la actividad de LCAT y extrae el colesterol libre de la célula. Adicionalmente la Apo A1 posee un papel en la estabilización de las prostaciclina y por lo tanto mejora la vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria. Estas funciones son importantes en la protección contra la aterosclerosis.

<sup>20</sup> **ABCA1**: Transportador dependiente de la unión de ATP (adenosin trifosfato), implicado en la homeostasis del colesterol y fosfolípidos de membrana. Controla el flujo de salida colesterol y fosfolípidos celular, contribuyendo a la formación de HDL.

<sup>21</sup> **Transfección**: Introducción de material genético externo en células eucariotas mediante plásmidos, vectores víricos u otras herramientas para la transferencia.

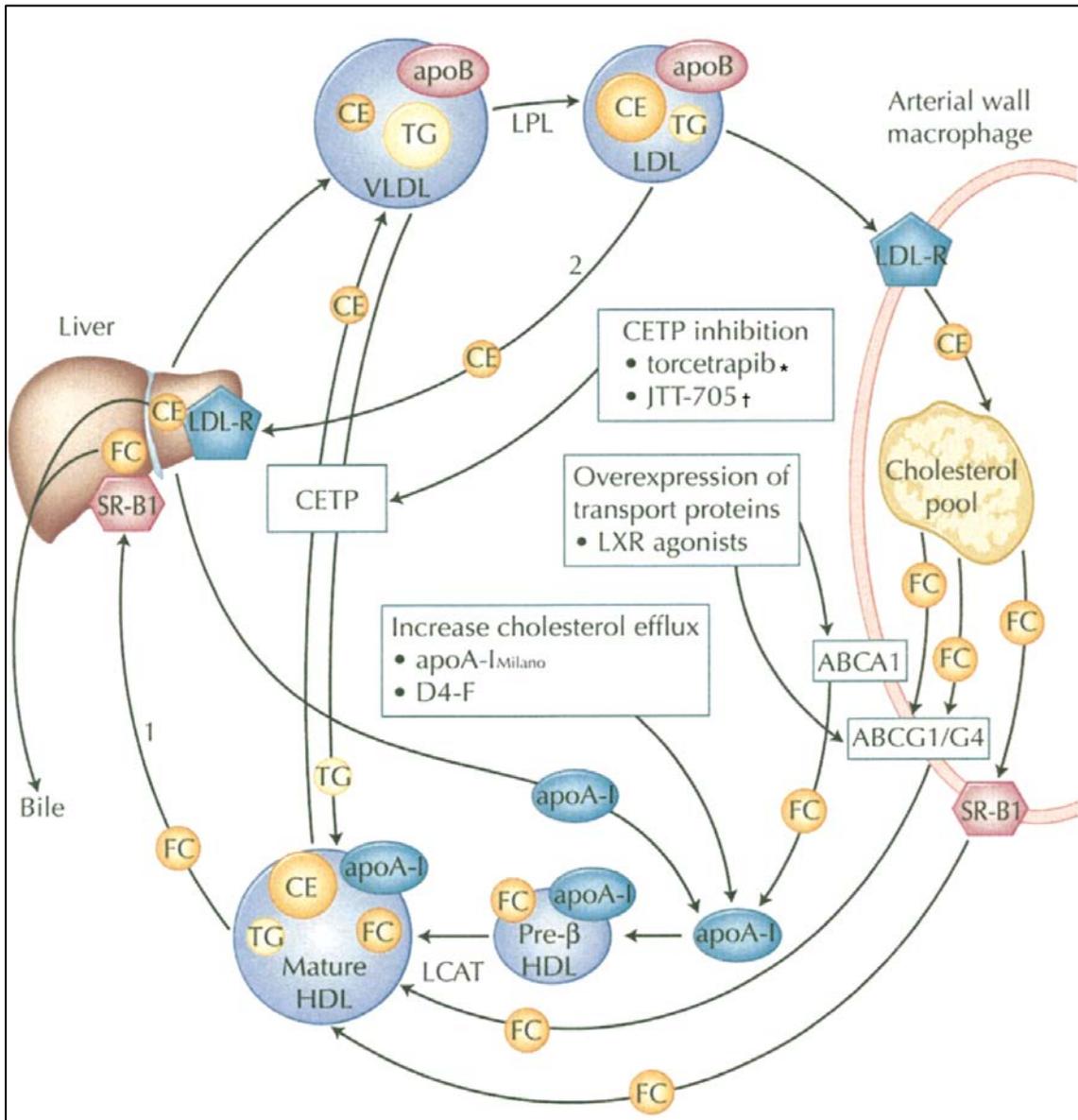
Además, el HDL se correlacionó inversamente con CVP ( $r^2=-0.52$ ,  $p<0.01$ ). La expresión génica de la absorción de colesterol (LDLR, CD36), síntesis (HMGCR) y regulación (SREBP2, LXRA) fue significativamente menor en los sujetos infectados que en los controles (246).

*Estos datos sugieren algunos mecanismos por lo que el VIH puede inducir dislipemia. La reducción de la concentración de HDL tras el inicio del TAR, puede indicar un incremento del eflujo de colesterol desde los macrófagos a partículas de HDL más pequeñas. De ese modo, VIH induce efectos en la función de las HDL y transporte de colesterol que puede contribuir al aumento de la tasa de ECV en los pacientes VIH.*

**Fig. 25. Cambios potenciales proaterogénicos y efectos en las lipoproteínas durante una infección o inflamación. Tomado de Khovidhunkit et al. JID 2000; 181 (Suppl 3) (247)**

Changes	Effects
<b>VLDL</b>	
Increased VLDL levels	Provides lipid substrates for macrophage uptake
Decreased LPL and HL	Decreases clearance of triglyceride-rich lipoproteins
Increased sphingolipid content	Decreases clearance of triglyceride-rich lipoproteins
Decreased tissue apo E expression	Decreases lipoprotein clearance
<b>LDL</b>	
Increased small dense LDL	Increases susceptibility to oxidation; increases LDL penetration through endothelium; increases interaction with arterial wall proteoglycans and LDL retention in arterial wall
Increased PAF-AH activity	Increases LPC production
Increased sPLA <sub>2</sub>	Releases polyunsaturated fatty acids from phospholipids that can become oxidized fatty acids
Increased sphingolipid content	Facilitates LDL aggregation and uptake into macrophages
Increased ceruloplasmin	Increases LDL oxidation
<b>HDL</b>	
Decreased HDL and apo A-I	Impairs apolipoprotein-mediated cholesterol removal from cells
Decreased LCAT	Impairs cholesterol removal from cells by diffusion mechanism
Decreased CETP	Impairs cholesterol transfer to triglyceride-rich lipoproteins
Decreased HL	Reduces pre-β HDL generation
Decreased PLTP	Reduces pre-β HDL generation; decreases HDL phospholipid content and impairs cholesterol removal by increasing cholesterol flux from HDL into cells
Increased SAA	Decreases availability of cholesterol in HDL to be metabolized by hepatocytes; increases cholesterol uptake into macrophages
Increased sPLA <sub>2</sub>	Decreases HDL phospholipid content and impairs cholesterol removal by increasing cholesterol flux from HDL into cells
Increased PAF-AH activity	Increases LPC production
Decreased PON	Decreases ability of HDL to protect against LDL oxidation
Decreased transferrin	Impairs the ability of HDL to prevent LDL oxidation
Increased apo J	Induces smooth muscle cell differentiation in arterial wall
<p>NOTE. apo, apolipoprotein; CETP, cholesterol ester transfer protein; HDL, high-density lipoprotein; HL, hepatic lipase; LCAT, lecithin:cholesterol acyltransferase; LDL, low-density lipoprotein; LPC, lysophosphatidylcholine; LPL, lipoprotein lipase; PAF-AH, platelet-activating factor acetylhydrolase; sPLA<sub>2</sub>, secretory phospholipase A<sub>2</sub>; PLTP, phospholipid transfer protein; PON, paraoxonase; VLDL, very low-density lipoprotein; SAA, serum amyloid A.</p>	

Fig. 26. Esquema del metabolismo Lipoproteico. Tomado de Davidson and Toth/HDL Metabolism: Potential Therapeutic Targets. American Journal of Cardiology. Vol 100 (11ª). Dec 3, 2007. (248)



### Dislipemia secundaria al TAR

El TAR se ha asociado con cambios en el metabolismo lipídico, anormalidades en la redistribución de la grasa, insulinoresistencia, dislipemia, osteopenia y acidosis láctica (249).

La dislipemia asociada al TAR ocurre a los tres meses del inicio del tratamiento (250). Estudios en niños y adolescentes, que reciben TARGA, muestran una tasa alta de cambios en la redistribución grasa y dislipemia, que se ha asociado con un aumento del RCV en todos los grupos de edad (249).

Varios ensayos han evaluado los cambios lipídicos con el inicio del TAR. El ensayo ACTG (AIDS Clinical Trials Group) A5142 estudió a 753 sujetos naïves que aleatorizó a tres brazos: LPV/r junto a dos ITIAN (d4T o TDF o AZT), EFV más 2 ITIAN (d4T o TDF o AZT) y/o LPV más EFV; y analizó la lipoatrofia mediante la absorción de Rayos X (DEXA Scan), así como las alteraciones metabólicas en el perfil lipídico. A las 96 semanas la lipoatrofia ocurrió en 32% (25-39%) EFV + ITIAN, 17% (12-24%) en el brazo LPV + 2 ITIAN y 9% (5-14%) en el (LPV + EFV) ( $p \leq 0.023$ ). La lipoatrofia ocurrió más frecuentemente en los regímenes que contenían d4T (33%) y menos frecuente en aquellos con TDF (6%) ( $p < 0.001$ ), lo que no se asoció a los regímenes ahorradores de ITIAN. El colesterol total se incrementó muy significativamente en el brazo del ahorrador de ITIAN (EFV+ LPV/r) al compararlo con los otros brazos (+57 mg/dl vs 32 y 33mg/dl,  $p < 0.001$ ). El uso de hipolipemiantes fue más común en el grupo ahorrador de ITIAN que en otros 25% vs 11% y 13%. Como conclusión, la lipoatrofia fue más frecuente en el régimen que contenía EFV junto dos ITIAN, sobre todo cuando el ITAN era d4T o AZT. La lipoatrofia fue menos frecuente en los regímenes ahorradores de ITIAN (EFV+ LPV) pero este beneficio fue contrarrestado por el importante aumento en la elevación de CT y la necesidad de usar hipolipemiantes (251).

El estudio DAD encontró una fuerte asociación entre dislipemia y TAR. En los sujetos en tratamiento con ITINN e IPs se objetivó un aumento del riesgo de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, con OR de 5.48 (4.32-6.91,  $p = 0.0001$ ) y de 4.66 (3.82-5.67,  $p = 0.0001$ ) respectivamente (231).

Estos estudios destacan los efectos lipídicos de los pacientes que inician una TAR.

*Efectos dislipémicos de los IPs*

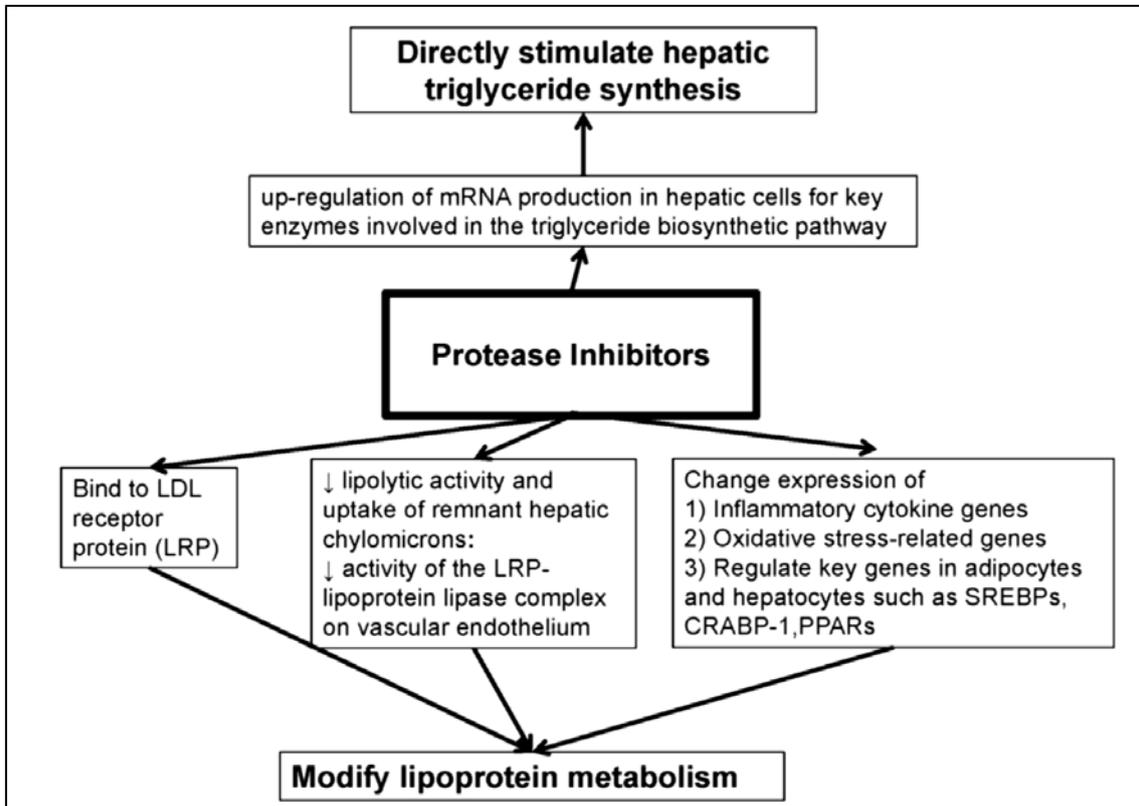
Los efectos de uso prolongado de IPs a menudo tienen HTG, bajos niveles de HDL, alto niveles de LDL y apolipoproteínas E y C-III. Sin embargo, este efecto es muy variable según el principio activo utilizado (249).

Los IPs pueden modificar el metabolismo de lipoproteínas a través de múltiples mecanismos:

- Estimulan la biosíntesis de triglicéridos en las células hepáticas.
- Modificar el metabolismo de las lipoproteínas uniéndose a receptores celulares, que reducen la lipólisis y regulan la expresión de genes clave involucrados en la regulación de las vías metabólicas en adipocitos y hepatocitos:
  - CRABP-1 (Cellular retinoic acid-binding protein 1): Proteína citoplasmática de unión a ácido retinoico tipo 1.
  - LRP: (low-density lipoprotein receptor protein): receptor de la lipoproteína de baja densidad.
  - PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptors): receptor activado por proliferadores peroxisomales.
  - SREBPs (Sterol Regulatory Element Binding Proteins): proteínas que se unen a elementos reguladores de esteroides)

Los efectos se pueden resumir en este esquema:

**Fig. 27. Esquema de los efectos metabólicos de los IPs. Tomado Kelesidis T, Currier JS. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43(3):665-84 (252).**



En el estudio DAD, el LPV/r e IDV asociaron un aumento del riesgo de IAM con el aumento en la exposición al compararlo con otros tratamientos (231).

En la base de datos francesa, HIV ANRS Cohort, se observó un aumento del riesgo de IAM con la exposición a todos los IPs a excepción del SQV (0.93 (0.80-1.09)). En el análisis multivariante las asociaciones más relevante con el IAM fueron la del FPV/r (OR 1.53 (1.21-1.94)) y LPV/r (OR 1.33 (1.09-1.61)) (253).

Un estudio prospectivo realizado por Möbius, observó que el cambio del régimen de IPs a ATV potenciado o no, en pacientes con dislipemia, mejoraba el perfil lipídico. Se registraron reducciones significativas de TG ( $514.61 \pm 354.29$  mg/dl vs  $279.9 \pm 230$  mg/d,  $p=0.002$ ), CT ( $249.42 \pm 73.47$  mg/dl vs  $204.95 \pm 50.27$  mg/d,  $p=0.001$ ) sin observarse cambios en los perfiles del HDL o LDL (254).

En el ensayo clínico ARTEMIS, se compararon a 342 sujetos con DRV/r con 346 LPV/r, y se observó un menor incremento de TG y CT con DRV/r, 8.85 mg/dl vs 53.15 mg/dl ( $p < 0.001$ ) y 23.20 mg/dl vs 34.80 mg/dl ( $p < 0.0001$ ) respectivamente. Con una no inferioridad del DRV/r en cuanto al control virológico y una mejor tolerancia digestiva (255).

En 2012, Aberg realizó un ensayo clínico multicéntrico que comparó a 65 pacientes naïves a recibir DRV/r (N=34) o ATV/r (N=31), ambos brazos incluyeron en el régimen terapéutico con FTC y TDF. Fueron seguidos durante 48 semanas y no observaron cambios significativos entre ambos brazos en parámetros lipídicos, glucosa plasmática basal o insulinoresistencia. Los cambios en el tejido adiposo fueron pequeños y comparables en ambos grupos (256).

Recientemente, se ha publicado los resultados del ensayo clínico ACTG 5257, en el que se han comparado dos IPs, (ATV/r, DRV/r) con un INSTI (RAL). Se analizaron 1794 sujetos naïve y se analizaron los perfiles lipídicos y metabólicos a las 96 semanas. Se exigió en la comparación de las medias IC del 97.5%. El aumento de CT, TG y LDL fue similar en los brazos con IPs, aunque al compararlos con RAL tuvieron aumentos significativos en todas las variables lipídicas descritas ( $p < 0.001$ ). Las tasas de SM en la semana 96 fue aproximadamente del 22% y no hubo diferencias entre grupos. Se analizaron las concentraciones plasmáticas medias de RTV en los brazos de los IPs y su efecto metabólico, pero no se observaron diferencias significativas (69 ng/ml para ATV/r vs 74 ng/ml para DRV/r), ni se asociaron a cambios significativos en las concentraciones lipídicas (257).

### *Efectos dislipémicos de los ITIAN*

Los ITIAN se han asociado con alteraciones metabólicas, fundamentalmente con el aumento de las concentraciones séricas TG.

La sustitución de d4T por TDF es una estrategia que reduce el RCV y mejora el perfil lipídico de los pacientes con dislipemia (249, 250).

El cambio a regímenes terapéuticos que contienen dos ITIAN, se suele asociar con un incremento en los niveles plasmáticos lipídicos. En el ensayo clínico MONARCH, se observó que pacientes que cambiaban su TAR por una combinación de 2 ITIAN con DRV/r, incrementaban las medias de CT +9 mg/dl (-16 – (+18) mg/dl), LDL +5 mg/dl (-12 – (+19) mg/dl), TG +6mg (-8 – (+38) mg/dl) (258).

Un estudio reciente realizado en población africana, aleatorizó a 60 pacientes a recibir dosis bajas de d4T (20-30 mg), dosis estándar (30-49mg) o TDF (300mg), asociados a 3TC y EFV. Al analizar el perfil lipídico observó que se produjo un incremento significativo en los tres brazos del CT, HDL, LDL. Además, en el brazo del TDF se observó un aumento significativo de la Adiponectina<sup>22</sup> y Leptina<sup>23</sup> respecto a sus niveles basales, 13.78→17.42 (p<0.05) y 5.52→11.82 (p<0.005) respectivamente. Estas adipocinas se relacionan con un aumento de sensibilidad de la insulina, oxidación de AGL y una reducción de la lipogénesis (259). A pesar de esto en el estudio DAD no se encontró asociación entre d4T y el riesgo de IAM (260)

Los regímenes terapéuticos que contiene TDF se han asociado con un menor cambio del perfil lipídico que otros ITIAN, sugiriéndose una acción hipolipemiante. Crane estudió en la cohorte CNICS (Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems) con 2267 el efecto de los ITIAN. El TDF asociado a FTC o 3TC fueron las combinaciones menos aterogénicas, aunque no se observó ningún beneficio en los niveles de HDL (261). Otro estudio que valoró el cambio de ABC/3TC a TDF/FTC demostró una reducción significativa

---

<sup>22</sup> Adiponectina: Adipocina que **mejora la sensibilidad a la insulina** en hígado, páncreas, tejido muscular y adiposo, mediante la activación de receptores AMPK y PPAR $\alpha$ . Favorece la **oxidación de ácidos grasos** y entrada de glucosa.

<sup>23</sup> Leptina: Adipocina con funciones: 1. **Anorexígena** mediante la inhibición hipotalámica del Neuropeptido Y en el Núcleo Arcuato, 2. Aumento de **metabolismo basal, termogénesis** y reducción de **lipogénesis** mediante el aumento de proteínas disociadoras mitocondriales. 3. Recientemente se ha asociado con el control de procesos como **inmunidad, angiogénesis y reproducción**.

en los niveles de CT medio de  $-0.67$  mmol/l ( $p<0.001$ ), LDL  $-0.40$  mmol/l ( $p<0.001$ ) y no-HDL  $-0.51$  mmol/l ( $p<0.001$ ) (262). Además el TDF en la cohorte DAD no se asoció con aumento del riesgo de IAM (232).

El ensayo clínico ACTG (AIDS Clinical Trials Group) 5202 comparó ABC/3TC con TDF/FTC combinados con EFV o ATV/r. En general los cambios lipídicos con ABC/3TC fueron más significativos que con TDF/FTC. Para los grupos combinados con ATV/r las medias de cambio entre ABC/3TC vs TDF/FTC fueron respectivamente: CT 30 vs 8 mg/dl ( $p<0.001$ ), LDL 14 vs 0 mg/dl ( $p<0.001$ ), HDL 7 vs 4 mg/dl ( $p<0.001$ ) y TG 27 vs 14 mg/dl ( $p=0.004$ ). Para los grupos con EFV: CT 34 vs 19 mg/dl ( $p<0.001$ ), LDL 17 vs 6 mg/dl ( $p<0.001$ ), HDL 12 vs 9 mg/dl ( $p=0.006$ ) y TG 12 vs 13 mg/dl ( $p=0.49$ ) (263).

En 2011, Samoy realizó un estudio que comparó los mismos regímenes terapéuticos que el anterior, pero asoció al análisis el tamaño de las lipoproteínas. Los resultados en cuanto al incremento lipídico fueron similares, sin embargo al analizar el tamaño de las LDL en el grupo con ABC/3TC se observó un descenso de  $-2.6$  nm ( $p=0.0011$ ) que no se produjo con TDF/FTC(264).

*Dentro de este grupo, TDF y la combinación 3TC/FTC son los ITIAN que tiene una menor asociación con dislipemia. En países en desarrollo, el d4T todavía se usa a dosis plenas, lo que es esperable que la inducción de cambios metabólicos tenga repercusiones en el futuro.*

*Efectos dislipémicos de ITINN*

En general, los sujetos que han estado con una terapia antiretroviral basada en ITINN de primera generación (EFV, NVP y DLV) han sufrido cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de CT, HDL, LDL y TG.

En el ensayo clínico ACTG 5142, el EFV asociado a 2 ITIAN incrementó medio en CT +33% y TG +19%, mientras que este incremento medio fue significativamente superior si se asociaba LPV/r: CT +57% y TG +62% ( $p < 0.001$ ) (251).

Un metanálisis de ensayos clínicos publicado en 2009, evaluó el efecto en las lipoproteínas provocado por el uso de EFV e IPs potenciados con RTV. Se observó que los pacientes con EFV sufrían incrementos similares a IPs como ATV/r o DRV/r o SQV/r en: CT 16% (14-19%) vs 12%(10-14%) ( $p=0.154$ ), LDL 12%(11-13%) vs 12%(10-13%) (265).

En 2012, Gotti publicó un estudio en el que comparó a 91 pacientes naïve que se aleatorizaron a tomar ATV/r (N=48) vs EFV (N=43), ambos grupos con TDF/FTC. El grupo de EFV tuvo incrementos medios superiores a los ATV/r: CT 14 mg/dl (0.2-27), LDL 14mg/dl (4-25) y HDL 5 mg/dl (2-9) (266).

Al analizar la NVP se observa que los regímenes que la contienen, se asocian a un perfil lipídico más favorable que otros ITNN, fundamentalmente por el importante incremento en el HDL (+6.92 mg/dl (4.55-9.30,  $p < 0.001$ )), reducción en TG (-52.27 (-96.98 – (-7.55),  $p=0.02$ ) (267)

Dentro de los nuevos ITINN, ETR fue estudiada por Casado en un estudio observacional prospectivo en el que se cambiaba de un régimen basado en EFV a ETR, se observó reducciones respecto a niveles basales de CT del -13% ( $p=0.01$ ), LDL -21% ( $p=0.01$ ) y TG -21% ( $p=0.06$ ) (268). En el ensayo clínico SENSE, que comparó EFV con ETR asociadas a 2 ITIAN (ABC/3TC o AZT/3TC o TDF/FTC), se produjeron incrementos significativos en el grupo de EFV de CT +0.61 mmol/l ( $p < 0.001$ ), LDL +0.35 mmol/l ( $p=0.005$ ), HDL +0.15 ( $p=0.004$ ) y TG +0.33mmol/l ( $p=0.03$ ) (269).

RPV ha sido analizada en dos ensayos clínicos en fase 3, ECHO y THRIVE, en los que se comparó con EFV en pacientes naïve. Después de 48 semanas, el CT, HDL, LDL y TG fueron significativamente mayores en los pacientes que

recibieron EFV, sin embargo el índice CT/HDL no cambió significativamente por el importante cambio del HDL en el grupo de EFV (270, 271). En ECHO, RPV respecto a EFV tuvo los siguientes resultados: medias CT 0.03 mmol/l vs 0.63mmol/l ( $p<0.0001$ ), medias de HDL 0.07 vs 0.24 ( $p0.0001$ ), medias LDL - 0.04 mmol/l vs 0.31 mmol/l ( $p<0.0001$ ), TG (-0.10 mmol/l) vs 0.16 mmol/l ( $p=0.01$ ). A pesar de esto y aunque tuvo mejor perfil de tolerancia, seguridad y que demostró no ser inferior al EFV, se observó una mayor tasa de fallos virológicos en el grupo de RPV, 13% vs 6% ( $p=0.001$ ) (270, 271).

*Como conclusión, dentro de este grupo terapéutico, ETR y RPV son los fármacos con mejor perfil lipídico, aunque en el caso de RPV se debe tener en cuenta que no está indicada en pacientes con CVP > 100.000 copias/ml y que se debe realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN.*

#### *Efectos dislipémicos de los inhibidores del correceptor CCR5*

Dentro de este grupo solo se dispone del MVC. En líneas generales, es un fármaco que tiene un impacto muy pequeño, o incluso que no tiene, en los parámetros lipídicos, a pesar de un uso prolongado.

El cambio de otros regímenes terapéuticos a este principio activo, en personas con un buen control viral, puede mejorar el perfil lipídico. En el ensayo clínico NCT00966329, 30 casos de VIH con un tratamiento estable durante un año, con CVP indetectable y sin resistencias, fueron aleatorizados al cambio del ITINN o IPs a MVC o continuar con su mismo tratamiento. Aquellos pacientes que realizaron el cambio, tuvieron a los 48 semanas un descenso pequeño pero significativo de CT (5 mmol/l →4.3,  $p=0.003$ ), HDL (1.3 mmol/l →1.25mmol/l,  $p0.004$ ), LDL (2.9→2.5 mmol/l,  $p=0.005$ ) (272).

Un subestudio del ensayo clínico MERIT, comparó a 360 pacientes naïves al recibir MVC con 361 sujetos VIH de similares características a recibir EFV durante 96 semanas, y analizó su perfil lipídico. Entre los pacientes que basalmente no sobrepasaban los límites de NCEP<sup>24</sup>, una mayor proporción de

<sup>24</sup> Límites NCEP (National Cholesterol Education Program): CT<200 mg/dl, LDL<130mg/dl, HDL ≥ 40mg/dl y TG <150mg/dl.

sujeto tratados con EFV sobrepasaron estos límites al finalizar el estudio: CT 35% vs 11% ( $p < 0,0001$ ); LDL 23% vs 8% ( $p < 0,0001$ ). Entre los sujetos que basalmente superaban estos límites al inicio del estudio, los que estuvieron con EFV superaron con mayor prevalencia estos límites al finalizar el estudio: CT 83% vs 50% ( $p = 0,0084$ ); LDL 86% vs 55% ( $p = 0,0314$ ). En este último grupo, los sujetos con HDL < 40 mg/dl fueron en el grupo de MVC 43% y en EFV 62% ( $p = 0,0314$ ) (273).

En estudios preclínicos, MVC ha demostrado reducir la progresión aterosclerótica, interfiriendo con el reclutamiento de células inflamatorias en la placa lipídica y revirtiendo el perfil inflamatorio (274).

*En conclusión, este grupo terapéutico, con MVC como único referente en la actualidad, muestra un excelente perfil metabólico en los estudios que lo han comparado con otros regímenes terapéuticos, aunque no se debe olvidar que su uso está limitado al tropismo de VIH por el correceptor CCR5. Este test no está actualmente disponible para VIH tipo 2 y que suele tener un tropismo por CCR5 y CXCR4.*

#### *Efectos dislipémicos de los inhibidores de la integrasa (INSTI)*

Los estudios recientes de los INSTI apoyan al beneficio que tienen por su efecto neutro en el perfil lipídico.

En el ensayo clínico STARMRK, 563 VIH naïves se aleatorizaron a recibir RAL (281) y EFV (282), asociados a TDF/FTC. A las 240 semanas, se había producido de forma significativa las medias de todas las lipoproteínas en el grupo de RAL, CT -27.3 mg/dl (-34.5 – (-20.1) mg/dl,  $p < 0,001$ ), HDL -7.07 mg/dl (-9.11 – (-5.04) mg/dl,  $p < 0,001$ ), LDL -14.2 mg/dl (-20.2 – (-8.14) mg/dl,  $p < 0,001$ ), TG -36.5 (-61.4 – (-11.7) mg/dl,  $p = 0,004$ ) (275).

Un estudio reciente de Monteiro, realizó el seguimiento de un grupo de 25 pacientes que por intolerancia o interacciones al tratamiento con IPs e ITIAN, se les ofreció el cambio a RAL y ETR (ITINN) y se analizó la tolerancia, eficacia y efecto metabólico. Después de 48 semanas, los pacientes tuvieron una

mediana<sup>25</sup> de descenso de TG -27.78% (-49.64% – 9.14%, p=0.02), glucosa -7.06% (-13.47 – 4.01%, p=0.05) y un aumento de HDL de 6.96% (-7.17 – 34.31%, p=0.02), con una supresión viral mantenida (276).

Un estudio de cohortes retrospectivo analizó a un grupo de 39 VIH a los que se hizo un cambio de régimen terapéutico de ITIAN o IPs a NVP y RAL. Se analizó el cambio en el perfil metabólico registrándose cambios medios respecto a los niveles basales de CT -43.23, HDL -9, TG -35.24 y LDL +17.00 (277).

Recientemente, el ensayo clínico ACTG\_A5257 comparó el efecto metabólico de DRV/r, ATV/r y RAL, observándose incrementos significativos de la media de CT, TG, LDL, en el grupo de los IPs respecto al RAL que fueron comentados en la sección efectos dislipémicos de los IPs (257).

DTG ha sido estudiado en el ensayo clínico de fase 3, SPRING-2, comparándose con RAL, asociados a TDF/FTC o ABC/3TC, con el objetivo de demostrar su no inferioridad y tolerancia. En sus resultados no se encontró cambios significativos en el perfil lipídico entre ambos INSTI (278).

En 2013, se publicó el ensayo clínico en fase 3, GS-US-236-0103, que comparó EVG potenciado con COBI junto a TDF/FTC con otra pauta que contenía ATV/RTV/TDF/FTC. A nivel lipídico, el EVG/COBI mostró en la semana 96 un incremento significativo en las medianas de CT (14 mg/dl vs 8 mg/dl, p=0.046), a diferencia del brazo del ATV/r que produjo una elevación significativa de las medianas de TG (16 mg/dl vs 5 mg/dl, p=0.012). En este ensayo, no se evidenciaron cambios en otras lipoproteínas (279).

El ensayo clínico GS-US-236-0102 comparó EVG/COBI/TDF/FTC con EFV/TDF/FTC. A nivel lipídico, EVG mostró un perfil menos aterogénico, con incrementos menores de CT que EFV (0.25 mmol/l vs 0.49 mmol/l, p<0.001) así como de LDL (0.26 mmol/l vs 0.44 mmol/l p=0.001) y HDL (0.13 mmol/l vs 0.20mmol/l, p=0.001) (280).

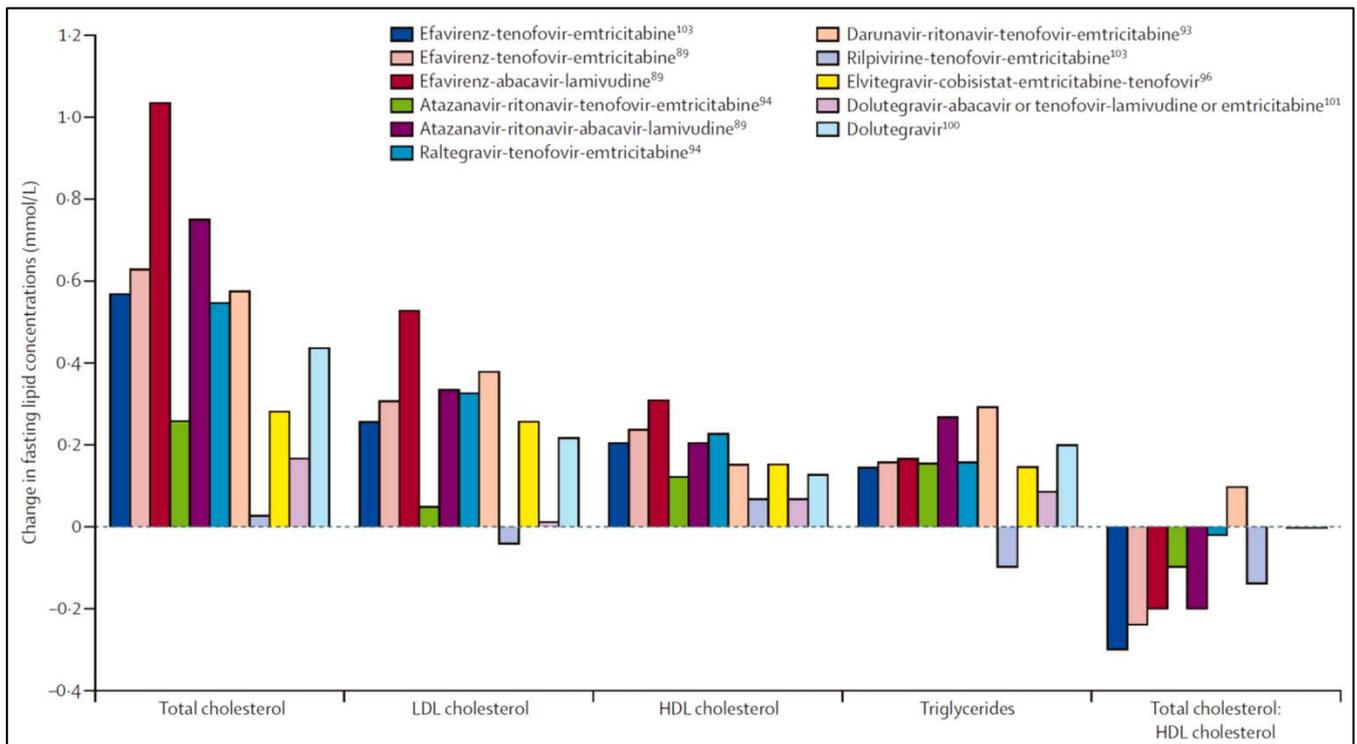
Finalmente, EVG se ha comparado con RAL en el ensayo clínico GS-US-183-0145, sin encontrarse cambios lipídicos entre ambos INSTI (281).

---

<sup>25</sup> Se aporta mediana y rango intercuartil

*Todos estos datos sugieren que, dentro de los INSTI, la formulación EVG/COBI/TDF/FTC induce cambios lipídicos similares a los que provoca el ATV/r y tienen un efecto menos relevante en el colesterol LDL comparado con EFV. Además, teniendo similares efectos metabólicos que el RAL se beneficia de su posología que es una única toma diaria y que mejora la adherencia y cumplimiento terapéutico.*

**Fig. 28. Efecto en los lípidos del TAR en los ensayos clínicos más recientes. Tomado de Lake JE and Currier JS. Lancet Infect Dis. 2013; 13:964-75 (249).**



### Tabaquismo

El tabaquismo, activo o pasivo, es un FRCV establecido y como tal se asocia con ECV en la población general. Una de las intervenciones más importantes para el control del RCV es el cese del hábito tabáquico.

Según la guía europea de prevención de riesgo cardiovascular, la estimación del riesgo de ECV mortales a 10 años por la ecuación SCORE es el doble en los fumadores. Sin embargo, este riesgo relativo se incrementa exponencialmente en menores de 50 años, de forma que se hace cinco veces mayor que el de una persona de similar edad sin hábito tabáquico. (139).

Un estudio de cohortes prospectivo en población noruega, de 20-49 años evaluada durante treinta años, observó que un RR de ECV para los fumadores de cigarrillos de 2.81 (2.48-3.29) y de pipa de 2.49 (1.99-3.10). Este riesgo se incrementaba en base a la cantidad de consumo. Aquellos con un consumo mayor de dos paquetes de tabaco de pipa/semana o más de 15 cigarrillos/día, tenían un riesgo de 3.35 (2.28-4.91) y 3.02 (2.62-3.48) respectivamente, mientras que si era menor a un paquete o menos de 5 cigarrillos/día se reducía a 2.03 (1.08-3.82) y 1.52 (0.96-2.44) respectivamente (282).

Si se analizar este FRCV en grandes cohortes de VIH, se puede observar que la prevalencia de este hábito es muy significativa.

En la cohorte DAD, la prevalencia total de fumadores y exfumadores fue 34.7% (11.572/33.308) y 18.4% (6.120/33.308) respectivamente (181). Worm analizó el riesgo de IAM en esta cohorte y observó que entre los casos de IAM, el tabaquismo lo sufría el 44.8% (N=580) respecto al 28.7% (N=32.728) de las cohorte que no tuvo IAM (232). En esta misma cohorte, Petoumenos analizó los eventos cardiovasculares entre aquellos que dejaban este hábito. Observó que el riesgo de sufrir un evento comenzaba a reducirse al año de suspender su consumo. Esta reducción tendía a hacerse estadísticamente significativa a los tres años de la deshabituación tabáquica para eventos como: IAM (Razón de tasa de Incidencia<sup>26</sup> (RTI) 0.61 (0.36-1.04, p=0.068) o ECV (RTI 0.68 (0.46-1.01, p=0.058) (283).

---

<sup>26</sup> Razón de tasa de incidencia (RTI): También llamada razón de densidades de incidencia (RDI), es el cociente entre las tasas de incidencia de ambos grupos, poniendo en el denominador la del grupo de referencia.

En la cohorte de Suiza, SHCS (Swiss HIV Cohort Study), la prevalencia de este FRCV fue del 57% (N=8033). Durante los 6 años de seguimiento se objetivó un reducción mantenida de la esta prevalencia, de un del 61.4% (N=5435) en el año 2000 a un 47.6%(N=6119) en 2006 (201) .

En España, un estudio transversal multicéntrico de 10 cohortes de VIH, con el objetivo de valorar FRCV, observó que la prevalencia del hábito tabáquico en esta población era del 54% (N=860), sin estimarse diferencias entre sexos, 54.9% en hombres vs 53.9% (p=0.805). El tabaquismo fue el FRCV más prevalente (203).

En Málaga, un estudio transversal conocido como estudio PREGO, analizó una cohorte de 1155 sujetos infectados, en la que el hábito tabáquico lo padecía el 59% (n=682), con tendencia a ser más prevalente en aquellos que no cumplían criterios de SM (60.2% vs 53.5%, p=0.08) (202).

Si se analizan los estudios que comparan poblaciones infectadas con otras no infectadas, se observa que el tabaquismo es un FRCV con un importante peso en el RCV de estos pacientes.

En la cohorte de Baltimore, WIHS y MACS, el 35% (N=931) de los varones VIH eran fumadores respecto al 28% (N=1099) de los no infectados, sin embargo en las mujeres el 43.3% (N=1455) de las pacientes infectadas fumaban respecto al 49.8% (N=576) de las no infectadas (233).

En Francia, la cohorte de VIH APROCO (N= 223) fue comparada con la cohorte de alto RCV MONICA (N=527), observándose un diferencia estadísticamente significativa prevalencia en contra de la cohorte de infectados, 56.6% vs 32.7%(MONICA), p=0.0001 (234).

Bergersen estudió los FRCV en una población noruega, y comparó individuos infectados con controles de similar edad, sexo y raza. De los sujetos infectados en TAR, fumaba el 54.5% (N=219), de los naïve 56.3% (N=64) y de los controles el 30.1%(N=438), p=<0.01 (284).

El interés científico por esta cuestión se ha incrementado en los últimos años y estudios específicos han evaluado este factor de riesgo en la población VIH.

Un subestudio de la población SMART analizó la asociación del hábito tabáquico con la morbimortalidad de la población. De 5.472 personas seguidas de 33 países, el 40,5% eran fumadores y un 24.8% exfumadores. Al analizar la asociación de riesgo en esta cohorte, se observó que mortalidad general entre los fumadores fue significativamente mayor que entre los que no lo eran, RR 2.4 ( $p < 0.001$ ), así como el riesgo de mortalidad cardiovascular RR 2.0 ( $p = 0.002$ ), cáncer no relacionado con el SIDA (RR 1.8,  $p = 0.008$ ) y neumonías bacterianas (RR 2.3,  $p < 0.001$ ) (285).

Mdodo publicó recientemente un estudio transversal en población estadounidense que formaba parte del estudio MMP (Medical Monitoring Project) que comparó con un grupo de pacientes no infectados de similares características que formaban parte de un estudio de supervivencia nacional, NHIS (National Health Interview Survey) realizado en 2009. En la cohorte MMP de 419.945 sujetos, el 42.4% (39.7–45.1%) eran fumadores, 20.3% (18.6–22.1%) exfumadores y un 37.3% (34.9–39.6%) nunca había fumado. Comparado con la población general de NHIS de 226.564.236, el 20.6% (19.9 – 21.3%) fumaba, 21.9% (21.2 – 22.7%) eran exfumadores y 57.5% (56.6 – 58.4%) nunca había fumado (286). Entre los VIH, los factores que se asociaron independientemente con una mayor prevalencia de tabaquismo en la regresión logística fueron: tener una edad entre 40-49 años (DPAR<sup>27</sup> 10.8 (4.7-16.8)), ser caucásico no hispanico (DPAR 10.9 (5.9-15.9)) o afroamericano no hispanico (DPAR 7.0 (1.9-12.1)), bajo nivel cultural (DPAR 13.6 (9.0-18.1)), pobreza (DPAR 8.3 (3.9-12.6)), ser indigente (DPAR 11.9 (6.1-17.8)), encarcelación (DPAR 8.8 (1.8-15.8)), abuso drogas por vía no parenteral (DPAR 20,5 (15.2-25.8)) , alcoholismo (DPAR 13.5 (8.3-18.7)), depresión mayor (DPAR 11.2 (5.2-17.2)) y no alcanzar los niveles de supresión viral (DPAR 4.5 (0.7-8.3)) (286).

En Baltimore, un estudio realizado por Pacek observó en una población de 358 VIH, una asociación entre tabaquismo y el consumo de drogas o el tener un apoyo principal que fuera fumador, OR 2.9 (1.58-5.30) y OR 1.93 (1.12-3.33) respectivamente. Esto sugiere la importancia de factores sociales o el consumo de tóxicos en el riesgo de mantener este hábito (287).

---

<sup>27</sup> Diferencia de la prevalencia absoluta de riesgo (adjusted absolute prevalence difference): Medida de asociación de riesgo con un concepto parecido a la OR usado en estudio transversales.

En Francia, Tron realizó un estudio transversal en 3022 pacientes mayores de 18 años del estudio ANRS-Vespa2, un estudio de supervivencia nacional, que incluyó a sujetos de 73 consultas médicas durante 2011-2012. Se realizó una entrevista por personal entrenado en la que se recogieron variables clínicas, sociales, económicas y demográficas. Entre los VIH, el 40.4% nunca había sido fumadores, 37.5% eran fumadores con un consumo regular el 30.7% y ocasional el 6.8% y 22.1% eran exfumadores (288). Este grupo fue comparado con una población de 26.697 personas de similares características sociodemográficas, mostrando en el grupo de VIH una proporción de tasa de prevalencia ajustada (TPA)<sup>28</sup> del ,19 (1,07-1,32), mujeres francesas nativas (TPA 1.32 (1.10-1.57)), y los hombres franceses nativos heterosexuales, aunque no de forma significativa (TPA 1,19 (0.98- 1.45)). Además, los HSH infectados con el VIH fueron significativamente menos propensos dejar el hábito tabáquico (TPA 0,73 (0,64 a 0,82) que en la población general. Tendencias similares se observaron entre los hombres nativos heterosexuales (TPA 0,89 (0,78-1,02)) y las mujeres (TPA 0,84 (0,70-1,01)). Dentro de los inmigrantes infectados, los del África Subsahariana tenían menos probabilidades de ser fumadores regulares que la población general (288).

---

<sup>28</sup> Razón de tasas de prevalencia ajustadas: Comparación entre las prevalencias de dos grupos poblacionales.

*Efectos del tabaquismo en el VIH*

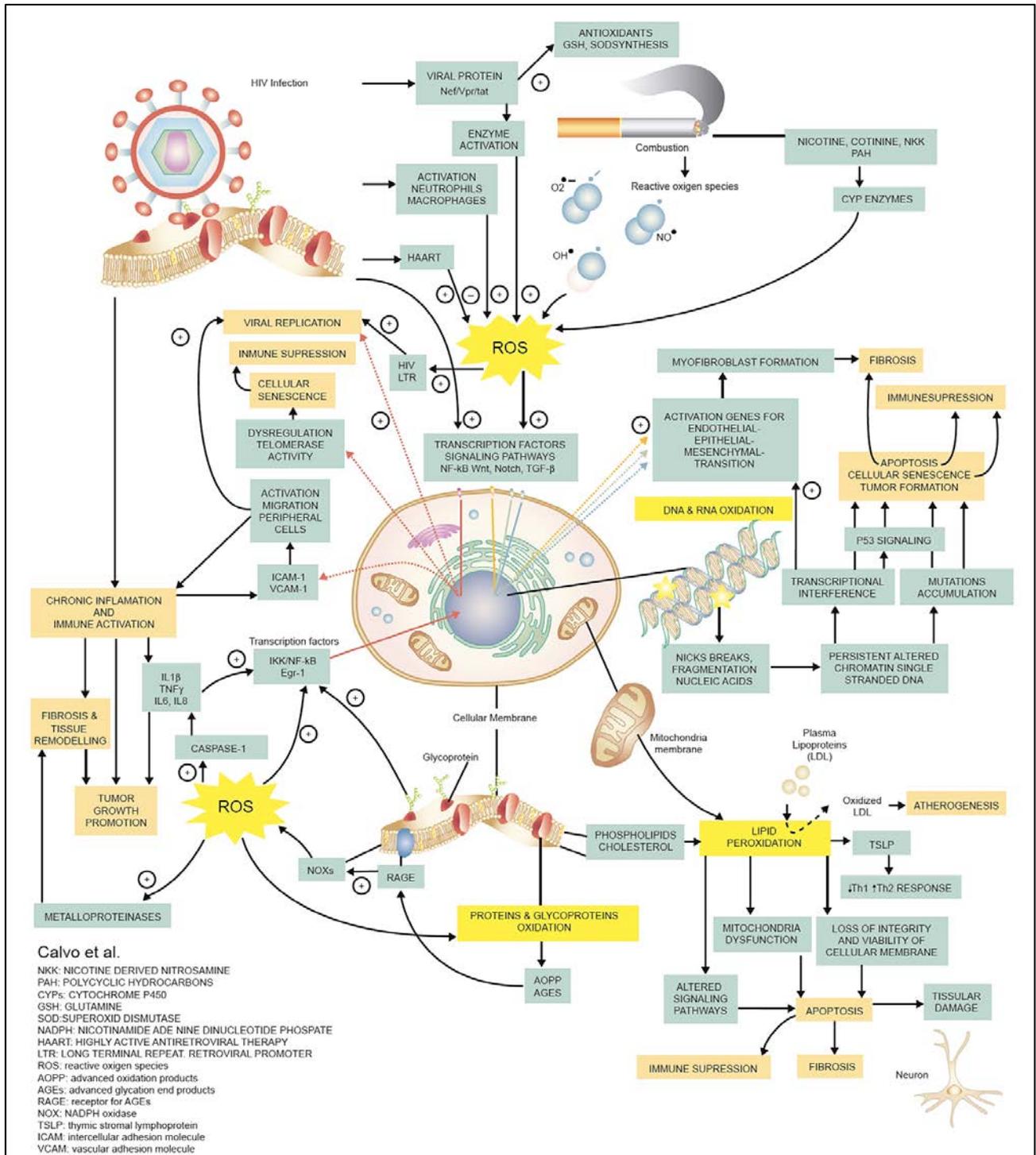
El tabaco contiene más de 5000 compuestos químicos sólidos o gaseosos como constituyentes del humo. Asociada a la nicotina, existen más de 30 carcinógenos, nitrosaminas, arsénico, berilio, cadmio, níquel, cromo, nitritos y Nitratos....(289)

Recientemente, Calvo et al. han sugerido varias vías por las que el tabaco y el VIH puede alterar el estrés oxidativo (290):

- a) Vías por las que se generan especies reactivas de oxígeno (EROx). El tabaco altera la homeostasis del sistema de oxidación-reducción. Incrementa el nivel de EROx como radicales libres y peróxidos orgánicos e inorgánicos, que inducen la oxidación de lípidos de membrana, daños en el DNA y disfunción mitocondrial mediante cascadas de señales que provocan una activación de genes inflamatorios productores de IL-8 y FNT $\alpha$ . Esta alteración mitocondrial se ve acentuada por el efecto que tienen algunos FAR como IPs e ITIAN de primera generación.
- b) Otras vías por de formación de EROx provocados por el propio VIH. La inflamación crónica que provoca la infección y la alteración de procesos fundamentales como la respuesta inmune, senescencia celular y apoptosis son otras vías por las que se forman EROx. Los radicales libres favorecen procesos sistémicos como la fibrosis, remodelación de tejidos y formación tumoral.

*Todos estos procesos favorecen un estado oxidativo que provoca un envejecimiento acelerado y prematuro del individuo infectado por el VIH.*

**Fig. 29. Estrés Oxidativo inducido por el humo del tabaco en el VIH. Tomado de Calvo et al. Effects of tobacco smoking on HIV-infected individuals. AIDS Rev 2015;17:47-55.(290)**



### *Efectos del tabaco en el sistema inmune*

La nicotina y serotonina modulan la respuesta inmune innata y adaptativa, así como el estado inflamatorio. Las células del sistema inmunológico, monocitos, macrófagos y linfocitos T y B, poseen varios receptores colinérgico y serotoninérgicos. Para la activación del sistema inmunitario e inflamación son fundamentales las citoquinas. La nicotina inhibe la liberación de TNF, IL-1 $\beta$ , IL 6, IL8, IL12. La reducción en los niveles de IL18 y IL12, lleva a una reducción de la activación de las células Natural Killers (NK) y Células T, con lo que disminuye la liberación de IFN $\gamma$  y se reduce la respuesta de los Linfocitos Th1/Th2 (291). De esta forma, la respuesta inmune se reduce y disminuye la resistencia para la colonización bacteriana (292).

A nivel local, el efecto de humo del tabaco reduce la movilidad ciliar de las células epiteliales y aumentan el número de células caliciformes, con lo que aumenta la secreción mucosa a la vía respiratoria (292).

Las funciones de las células dendríticas también son alteradas por el tabaco. Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos que se encuentran debajo del epitelio respiratorio y que sirven para procesar y antígeno presente a los linfocitos (293). Distintos componentes del tabaco puede estimular la inflamación mediante la estimulación a la producción de prostaglandina-E2, IL-8 e IL-10 (294) o suprimirla mediante la producción de IL-12 e IL-23 (295).

En el VIH, los efectos inmunológicos pueden diferir de los de la población general. En el fumador no infectado, se observa una leucocitosis relacionada con el tabaquismo que parece desaparecer en el sujeto infectado. En la cohorte MACS, durante los años 1984-1985, se analizó el efecto del tabaquismo en los niveles de CD4 de 307 pacientes en los que aún no se había producido la seroconversión. Se observó que en los fumadores el nivel de CD4 era mayor que en los no fumadores, aunque esta diferencia se atenuaba o incluso desaparecía a los tres años de producirse la seroconversión (296).

En el estudio San Francisco Men Health, se estudió el efecto del tabaquismo en los niveles de CD4. Fumar se asoció con un aumento en los niveles de CD4 en todos los fumadores, pero estuvo atenuado en los seropositivos respecto a los sujetos sanos (Mediana 85 clas/ $\mu$ l vs 230 clas/ $\mu$ l) (297)

Wewers determinó si el consumo de cigarrillos tenía un impacto significativo en el sistema defensivo respiratorio de VIH, para lo que comparó en el lavado

broncoalveolar (LBA), el número y subtipos de linfocitos y la capacidad para producir citocinas proinflamatorias. Estudió a 58 VIH fumadores con y 34 VIH no fumadores. En contraste con lo esperado, no se observó una diferencia significativa en el recuento de CD4 en sangre periférica respecto a los no fumadores, medias  $359 \pm 33$  clas/ $\mu$ l vs  $278 \pm 42$  clas/ $\mu$ l ( $p=0.13$ ). Sin embargo, en el lavado broncoalveolar, los fumadores mostraron descensos significativos en el porcentaje de linfocitos ( $7.1 \pm 7.5$  % vs  $23.3 \pm 18.4$ %,  $p < 0.0001$ ) y número absoluto de CD4 (medias  $4.9 \pm 0.8$  clas/ml vs  $22.2 \pm 5.8$  clas/ml,  $p=0.0006$ ) y CD8 (medias  $26.1 \pm 4.4$  clas/ml vs  $63.0 \pm 13.9$  clas/ml,  $p=0.0158$ ). Además, la producción de interleucinas como el TNF $\alpha$  estaba disminuida en los fumadores, medias  $0.15 \pm 0.66$  ng/ml vs  $0.44 \pm 1.02$  ng/ml. Estas observaciones sugieren que el tabaquismo se asocia con la supresión de las defensas pulmonares localizadas (298).

Montarroyos publicó recientemente un estudio que analizó las variables clínicas asociadas a la respuesta del TAR. De 1870 pacientes analizados se observó una peor cinética de CD4 en variables como: edad del paciente (coeficiente de correlación (CCor)  $-0.490$ ,  $p=0.024$ ), tabaquismo (CCor  $-0.490$ ,  $p=0.024$ ), usuarios de drogas (CCor  $-0.489$ ,  $p=0.020$ ), el cambio de los médicos (CCor  $-0.454$ ,  $p=0.074$ ) (299).

La nicotina es uno de los principales componentes del tabaco. Se metaboliza por la CYP2A6 que se encuentra fundamentalmente en el hígado y recientemente identificada en monocitos. Su metabolismo provoca la formación de como la Cotinina y derivados como el Nicotin Nitrosamina Cetona (Nicotine derived nitrosamine Ketona (NNK)) que tiene un papel relevante en el estrés oxidativo. Jin estudió el metabolismo de la nicotina en monocitos de VIH demostrando la existencia elevados niveles de estos metabolitos en los sujetos infectados fumadores. Se ha sugerido que el estrés oxidativo mediado por los metabolitos de la CYP2A6, pueda contribuir a la citopatogenia del VIH (300).

Recientemente, Zanet publicó un estudio en el que analizó el envejecimiento del VIH, para lo que evaluó la longitud de los telómeros de los leucocitos de una cohorte de 229 VIH y la comparó con 166 sujetos no infectados. En el análisis multivariante, la longitud de los telómeros<sup>29</sup> en el

---

<sup>29</sup> Telómeros: Son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas, cuya función principal es la estabilidad estructural de los cromosomas, localizados en los extremos de los cromosomas.

conjunto de todos los pacientes fue correlacionada inversamente con la edad avanzada ( $R^2$  -0.21,  $p < 0,001$ ), la infección por el VIH ( $R^2$  -0.50,  $p=0,04$ ), la infección por VHC ( $R^2$  -0.19,  $p = 0,02$ ) y el tabaquismo (-0.55,  $P < 0,001$ ). Por lo que el autor sugiere que la adquisición del VIH y la carga viral son los principales responsables del acortamiento de los telómeros (301).

#### *Efectos del tabaco en el sistema cardiovascular y en metabolismo*

Tras fumar un cigarrillo de tabaco, se producen cambios hemodinámicos como un incremento de la frecuencia cardiaca y PA por efecto colinérgico de la nicotina y por el efecto oxidativo en tronco encefálico. Ambos mecanismos producen una disregulación de la respuesta simpática y parasimpática.

En estudios preclínicos se ha observado que el humo del tabaco en ratones, provoca un aumento de frecuencia cardiaca y reduce la bradicardia durante los 15 min después de la exposición al humo del tabaco. Esto se ha relacionado con una inhibición de la catalasa a nivel del sistema nervioso central (302).

El humo del tabaco se ha asociado con un aumento en la agregación plaquetaria. Pamucku comparó a un grupo de 20 fumadores con EC estable con otro grupo no fumador con la enfermedad y características clínicas. Observó que tras el primer cigarrillo del día, la agregación plaquetaria medida por la el Analizador de Función Plaquetaria (PFA-100)<sup>30</sup>, estaba incrementada significativamente en el grupo de los fumadores, objetivada por una reducción del tiempo de hemorragia (109-300 vs 94-300,  $p=0.004$ ) (303).

Otros estudios que han evaluado la función endotelial mediante la valoración del flujo de la arteria braquial (FAB), han observado una reducción significativa, al comparar sujetos sanos fumadores con PA dentro de los límites normales con sujetos no fumadores,  $18.7 \pm 6.2\%$  vs  $12.8 \pm 5.1\%$  ( $p < 0.005$ ) (304). Asociado a esto, otros estudios han evaluado la respuesta vasodilatadora a NTG, observándose una reducción significativa de esta respuesta en lo fumadores jóvenes y sanos respecto a los no fumadores,  $5.0 \pm 2.6\%$  vs  $9.5 \pm 5.2\%$  ( $p < 0.05$ ) (305). En este mismo estudio se observó un aumento significativo del Inhibidor

---

<sup>30</sup> PFA-100: mide el proceso de la hemostasia primaria y ayuda en la detección rápida de la disfunción plaquetaria

tipo 1 del activador del plasminógeno tisular (PAI-1)<sup>31</sup> y del activador tisular del plasminógeno (t-PA) en los fumadores,  $6.7 \pm 4.5 \text{ ng/ml}$  vs  $2.9 \pm 1.5 \text{ ng/dl}$  ( $p < 0.05$ ) y  $4.3 \pm 2.0 \text{ ng/dl}$  vs  $3.0 \pm 0.6 \text{ ng/dl}$  ( $p < 0.05$ ) (305)

A nivel metabólico, parece haber una asociación entre DM tipo 2 y tabaquismo. En Japón, Sairenchi realizó un estudio de cohortes en una población de 39.538 hombres no diabéticos y 88.613 mujeres y analizó el riesgo de DM según su hábito tabáquico. En el análisis multivariante; tras ajustar por: edad, antecedentes familiares de DM, consumo de alcohol, IMC, HTA, niveles de colesterol.....; se observó una asociación significativa de riesgo entre tabaquismo y DM, RR 1.37 (1.28-1.60) para varones y 1.45 (1.18-1.79) para mujeres (306). En Corea, Cho analizó a una cohorte de 10.038 pacientes durante 4 años, observando una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y la probabilidad de desarrollar DM, RR 2.06 (1.35-3.16) entre los fumadores de un paquete al día y RR 2.41 (1.48-3.93) entre los grandes fumadores (>20 cig/día) (307). En el modelo de estimación de riesgo insulinoresistencia y estimación de la función de la células  $\beta$ , mediante HOMA IR y HOMA  $\beta$ <sup>32</sup>, fue mayor en aquellos que tenían un HOMA- $\beta$  bajo y un HOMA-IR elevado, siendo la asociación de este riesgo mayor entre fumadores que en los no fumadores, RR 1.56 (.052-4.63) vs 6.78 (1.91-24.10) (307). En la cohorte de WIHS (Women's Intergency HIV Study), Sobieszczyk analizó la prevalencia y los predictores de riesgo de SM entre una cohorte de mujeres seropositivas. Entre los factores asociados al SM, el tabaquismo activo tuvo una OR 1.43 (1.16-1.72,  $p < 0.05$ ), otras variables de riesgo fueron la edad (OR = 1.38 (1.31-1.44,  $p = 0.0001$ )); IMC >30 (OR 6.54 (5.39-7.93,  $p < 0.0001$ ); tabaquismo CVP >50.000 copias/ml (OR = 1.36 (1.05-1.76,  $p < 0.05$ )), y el uso de d4T (OR = 1.28 (1.07-1.53,  $p = 0.009$ )). La NVP se mostró como un factor protector para SM (OR = 0.75 (0.59-0.95,  $p = 0.016$ )) (308).

En una cohorte de seropositivos de Barcelona, se analizaron los factores asociados al Síndrome Coronario Agudo (SCA) y se comparó con un grupo de

<sup>31</sup> PAI-1 es el principal inhibidor del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la uroquinasa (uPA), los activadores del plasminógeno y por lo tanto inhibe la fibrinólisis. Se produce fundamentalmente por el endotelio, aunque también es secretado por el tejido adiposo.

<sup>32</sup> HOMA: índice utilizado en estudios clínicos para la descripción del metabolismo hidrocarbonado. HOMA-IR alto y un HOMA-B bajo se asocian a un incremento de la prevalencia de intolerancia hidrocarbonada y diabetes en diferentes etnias.

sujetos de similares características que no eran seropositivo. Independientemente del otros FRCV, el tabaquismo se asoció significativamente con el SCA, OR 4.091 (2.086-8.438,  $p < 0.0001$ ). El riesgo poblacional atribuible, al SCA al comparar al grupo de seropositivos con el que no lo era, fue 54.35 vs 30.58 para tabaquismo, 6.57 vs 17.27 para la DM y 9.07 vs 38.81% respectivamente (309).

Un estudio reciente analizó el efecto del envejecimiento y el tabaquismo en el grosor de íntima media carotídea (GIMc) entre pacientes con VIH (N=166) y sin VIH (N=152). Se observó una correlación positiva se observó entre el GIMc y la edad,  $r=0.51$ , ( $p < 0.0001$ ) en VIH y  $r= 0.39$  ( $p < 0.0001$ ) en no-VIH; y entre GIMc y el tabaquismo,  $r=0.42$  ( $p < 0.0001$ ) en VIH y  $r= 0.24$  ( $p=0.003$ ) en no-VIH. Esta interacción entre el VIH, edad y tabaquismo, hace que se deba alentar al cese del hábito tabáquico en la población VIH (310).

---

*Como conclusión, se encuentra una evidencia sólida en cuanto a la alta prevalencia del tabaquismo en las cohortes de VIH. Este factor de riesgo tiene efectos más deletéreos en la población VIH por su mayor estado oxidativo ya sea por la propia inflamación crónica que provoca la infección, el uso de FAR o la propia alteración del sistema inmunológico que alteran la homeostasis del sistema oxidación-reducción. Asociado a esto, el tabaco se ha relacionado con efectos específicos en la inmunidad del VIH, como una reducción en el nivel de CD4, de los macrófagos alveolares o un mayor estado oxidativo de los monocitos. A nivel cardiovascular, el tabaquismo provoca los mismos efectos perjudiciales que en un individuo no infectado, sin embargo se ha observado relación con un envejecimiento acelerado y una disfunción endotelial en el VIH. A nivel metabólico el tabaquismo se ha relacionado con la DM y el SM en los seropositivos.*

*Estudios con una mayor evidencia son precisos para confirmar los datos obtenidos de estos estudios observacionales.*

## 2.4 Evaluación del RCV en el VIH

Los estudios que han estimado el RCV en el VIH describen un incremento del RCV respecto a la población general (201, 233, 234, 284, 311, 312).

Kaplan et al. analizaron dos grandes cohortes prospectivas, Women's Interagency HIV Study (WIHS) y Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), sin ECV establecida y en las que existían sujetos infectados y no infectados. En la cohorte de VIH, el 17% (N=931) de los hombres y 12% (N=1455) de las mujeres tenían alto RCV ( $\geq 25\%$ ) y un 2% de ambos sexos un moderado RCV (15-25%). La edad media fue de 45.9 años ( $\pm 9$ ) en hombres y 42 años ( $\pm 8.7$ ) en mujeres. En el análisis multivariante de la cohorte de RCV moderado-alto, se encontró una asociación estadística con la historia de SIDA OR 1.66 (1.22-2.27), TARGA Naïve OR 0.57 (0.36-0.89), regímenes libres de IPs OR 0.74 (0.53-1.01), obesidad OR 1.79 (1.25-2.56), sobrepeso OR 1.41 (1.03-1.93), ingresos anuales  $< 10.000\$$  OR 2.32 (1.51-3.56), sexo femenino OR 0.42 (0.27-0.65). Llegan a la conclusión que la exposición al TAR, el sobrepeso y el bajo nivel de ingresos se asociaba con un incremento del RCV en HIV (233).

Un estudio realizado en Francia en 2003, comparó una población de VIH de 35-44 años (APROCO-MC) con una cohorte de pacientes no infectados de similar grupo de edad (French WHO MONICA Project). El 81% (N=223) de los VIH eran hombre, estaban con TAR una mediana de 26 meses (rango 10-127), con IPs el 35% (N=223) con una mediana de tiempo de uso de 13 meses (1-22), mediana de CD4 era 451 células/mm<sup>3</sup> (13-1451) y CVP 2.3 log<sub>10</sub> (1.3-5.7 log<sub>10</sub>). Al comparar con los no infectados, objetivaron una mediana de índice de masa corporal (IMC) menor en VIH, con mayor prevalencia de tabaquismo, índice cintura-cadera (ICC) y niveles de triglicéridos (234). El análisis de RCV, según ecuación de Framingham, encontró RR 1.39 para los hombres y 2.17 para las mujeres de grupo VIH (234).

En Noruega, en 2000-2001 se realizó un estudio que comparó 219 VIH en TAR y 64 VIH-naïve con 438 controles emparejados según edad. Se estimó el RCV según la ecuación de Framingham. La prevalencia de RCV  $> 20\%$  fue de 11.9% en los pacientes tratados vs 5.3% en controles ( $p=0.004$ ). Las principales variables que contribuyeron a este aumento fueron el tabaquismo (54.5% vs 30.1;  $p<0.01$ ), hipercolesterolemia  $> 240\text{mg/dL}$  (36.1% vs 21.7%;  $p<0.001$ ), HDL  $< 35\text{ mg/dL}$  (20.9% vs 8%;  $p<0.001$ ) (284).

En 2004 Neumann realizó un estudio entre 309 VIH y encontró un aumento del RCV asociado a la edad de los pacientes. El RCV a 10 años con la estimación de Framingham en mayores de 50 años fue de 20.5% vs 1.9% en grupo 19-30 años ( $p<0.01$ ). Estos resultados sugieren que el aumento en la esperanza de vida por el TAR, tendría en el futuro un impacto en la tasa de ECV(311).

En 2003 Hadigan comparó 91 VIH con síndrome de redistribución grasa con una cohorte de 273 pacientes no infectados de similar IMC, edad y sexo del estudio Framingham Offspring. Objetivó un aumento de la proporción de VIH con RCV elevado ( $\geq 10\%$ ) según ecuación de Framingham-Wilson, 29.1% vs 12.8% ( $p=0.01$ ), mayor ICC 0.97 vs 0.9 ( $p=0.001$ ), menor HDL 37 vs 49 ( $p=0.0001$ ), mayor colesterol total 226 vs 193 ( $p=0.0001$ ). Sin embargo, al realizar el análisis multivariante y aparear los resultados por ICC no existía diferencia en cuanto el porcentaje de pacientes con mayor RCV y solo se mantenían diferencias estadísticamente significativas en el colesterol total 227 vs 202 ( $p=0.0003$ ), HDL 38 vs 45 ( $p=0.0001$ ) y glucemia basal 92 vs 98 ( $p=0.0004$ ). Por lo que la redistribución grasa no demostró asociarse con un mayor RCV a los 10 años (312).

En 2007 Knobel, realizó una estratificación del RCV a 760 VIH, de una unidad de medicina Infecciosa, según tres ecuaciones de riesgo PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) y SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) y Framingham. Los resultados fueron de bajo a alto riesgo con Framingham (76.6%, 12.1% y 8.3%), PROCAM (90.1%, 4.9% y 5%) y SCORE (88.6%, 3% y 8.4%). Por lo que la ecuación de Framingham demostró ser más sensible para la categorización de los pacientes de bajo riesgo (313).

En el estudio de una cohorte de Suiza, Swiss HIV Cohort Study, 8.033 VIH fueron seguidas durante seis años registrándose FRCV y RCV. Se encontraron como FRCV más frecuentes al tabaquismo (57,0%), baja concentración de HDL (37,2%), alta concentración de TG (35,7%) y PA alta (26,1%). Informaron de RCV alto ( $> 20\%$ ) en 2.7% y moderado (10-20%) en el 13,8% de todos los participantes. A los 6 años, observaron una reducción de la proporción de fumadores (61,4% a 47,6%) e hipercolesterolemia ((21,1% a 12,3%), siendo más prevalentes los FRCV en los participantes en TAR que en los naïve. (201)

En 2012, el estudio CoRIS registró los FRCV, el TAR y el RCV según las escalas de Framingham, REGICOR y SCORE. Tabaquismo y la dislipemia

lideraron los FRCV. Se observó que el TAR y fundamentalmente IPs, se asociaron con concentraciones más elevadas de colesterol total (CT), LDL y menor cociente de HDL/CT. A pesar de este aumento de los FRCV, las escalas identificaron un número relativamente reducido de pacientes con RCV elevado, con Framingham, REGICOR y SCORE tuvieron un RCV moderado-elevado 15.2%, 4.2 y 3.9% respectivamente (186).

Recientemente, Estrada et al publicaron un estudio transversal multicéntrico en 10 cohortes hospitalarias de VIH española que incluyó a 895 pacientes con una edad media de 45.7 años y fundamentalmente varones (72%). Esta cohorte tenía unas medias de seguimiento 11 años y tratamiento de 6.3 años, con un buen estado inmunológico, medias de CD4 598 clas/ $\mu$ L y 87% con CVP indetectable. Al analizar esta cohorte el FRCV más prevalente fue el tabaquismo 54%, seguido de la dislipemia (46%) e HTA (38.6%). Se evaluó el RCV en base a dos escalas REGICOR y Lifetime Risk Group (LRG). En la primera clasificó a los pacientes en (77.8% bajo, 19.9% medio y 2.3% alto) mientras que la segunda clasificó a la población con RCV (4.4% muy bajo, 12.4% bajo, 11.8% moderado, 52% moderado alto y 19.4% muy alto), lo que demuestra unas discrepancias muy importantes entre ambas estimaciones de riesgo. La población de moderado-alto y alto RCV de la escala de LRG asoció el alto RCV con la edad (>65 años, OR 5.66 (1.54-20.80)) y el tiempo de TAR (>10 años (2.11 (1.11-4.15)) (203).

*Como conclusión hay una evidencia bastante sólida para pensar que las cohortes de pacientes infectados por el VIH tienen un RCV más elevado que la población general.*

*A pesar de esto, no debemos olvidar que la evaluación del RCV está realizada en la mayoría de estudios mediante la ecuación de Anderson, que está basada en la cohorte de estudio de Framingham Heart Study creada en 1991 (129) y que no fue validada en cohortes de pacientes VIH. Además, la carga que tiene el perfil lipídico, hábito tabáquico o DM en la evaluación del RCV es muy significativa y como se ha descrito, la prevalencia de estos FRCV está aumentada en el VIH.*

Por estas razones se han diseñado escalas validadas en poblaciones VIH como son<sup>33</sup>:

- a) EuroSIDA risk score. Diseñada en la cohorte EuroSIDA con 4.169 pacientes y validada en la cohorte sueca, Swiss HIV Cohort Study, con 5.150 pacientes. En EuroSIDA, la incidencia de ECV fue de 3/100 personas/año, con un total de 658 eventos durante los tres años de seguimiento. Incluye variables como CVP, nivel de CD4, anemia, IMC, TAR o estadio previo de SIDA. Dividió el RCV en cuatro estratos y demostró un buen ajuste en la cohorte sueca (314).
- b) DAD 5 year estimated risk. Escala diseñada y validada en 22.625 VIH de 20 cohortes de Europa y Australia que no tenían ECV al inicio del estudio, Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study (DAD). Utilizó métodos de validación cruzada para predecir el riesgo de infarto de miocardio (IAM), enfermedad coronaria (EC) y un punto final de ECV compuesto. El modelo fue comparado con la ecuación de Framingham. Incluye variables como edad, el sexo, PA, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, la diabetes, el colesterol total, colesterol HDL y IDV, LPV/r y la exposición de ABC. Los modelos tuvieron un buen ajuste con un área bajo la curva de 0.783 (intervalo de 0.642 a 0.820) para el infarto de miocardio y 0.776 (0.670-0.818) para la enfermedad cardíaca coronaria y 0.769 (0.695 hasta 0.824) para las enfermedades cardiovasculares. Este método demostró ser más útil en la estimación de los riesgos de ECV en el VIH que los modelos de predicción de riesgo convencionales que tienden a sobreestimar la EC en la población general del VIH y a subestimar riesgo de cardiopatía coronaria en los subgrupos de mujeres, exfumadores y los pacientes diabéticos (315).
- c) NNH for Abacavir. El estudio DAD objetivó un incremento del RR 1.9 veces para sufrir un IAM con la exposición a ABC. Esta escala incorpora el concepto de Número Necesario para Dañar (NND). Usa un modelo paramétrico de estimación de riesgo a los 5 años. Para la

<sup>33</sup> Todas estas escalas están disponibles en la web:  
<http://hivpv.org/Home/Tools/tabid/91/ctl/ExamView/mid/500/eid/0/lid/0/Default.aspx>

estimación del riesgo utiliza variables como tabaquismo, DM, HVI evaluada electrocardiográficamente, PA, colesterol total y HDL. Mediante esta herramienta se puede demostrar como incrementar el valor del NND en pacientes que van a iniciar un TAR con ABC si modifican las otras variables de riesgo descritas (316).

*Finalmente, la evaluación del RCV debe realizarse de forma rutinaria y regularmente en todos lo VIH y en particular en los que reciben TAR (317).*

## 2.5 Cardiopatía isquémica en el VIH

Tras observarse un incremento de las alteraciones metabólicas provocadas por el TAR y las dudas entre la asociación entre HIV y ECV, surgió una iniciativa de la Agencia Europea para la evaluación del medicamento, para valorar la asociación TAR con el IAM. Este estudio fue denominado DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) y la primera publicación se realizó en 2003 tras un periodo de inclusión que comenzó en 1999 a abril de 2001. Se incluyeron 23.468 VIH de 11 cohortes de 21 países de Europa, Australia y EEUU. Se observaron 126 casos de IAM, que correspondía una incidencia de 3.5 eventos por 1000 personas/año. Tras realizar un análisis multivariante y ajustar por variables como FRCV y edad, llegaron a la conclusión de que la exposición al TAR incrementaba en un 26% la probabilidad de sufrir un IAM, Riesgo Relativo (RR) 1.26 (1.12-1.41) (318). En 2007, actualizaron un análisis de este estudio, con un total de 345 IAM. Objetivando un riesgo mayor de IAM en los expuestos a IPs e ITNN, RR 1.16 (1.10-1.23) y RR 1.05 (0.98-1.13) (319). En 2010, con una mediana de seguimiento 5.8 años (Rango Intercuartil de 3.9-7.5 años) y un registro de 580 IAM de una cohorte de 33.308 VIH, lo que suponía una tasa de eventos de 3.2 por 1000 pac/año, se realizó un análisis independiente de los 13 TAR. De estos, IDV, LPV/r, DDI y ABC se asociaron con un aumento del riesgo de IAM con RR 1.12 (1.07-1.18), 1.13 (1.05-1.21), 1.41 (1.09-1.82) y 1.07 (1.00-1.14) respectivamente (232).

Un metanálisis (MA) de Islam en 2012 analizó la incidencia de ECV un total de 23 estudios (16 estudios de cohorte, tres estudios transversales, dos casos y controles y dos ensayos clínicos) que comparaban este parámetro entre población infectada y no infectada. Encontró un riesgo significativamente mayor de sufrir un ECV cuando comparaba los VIH tratados con VIH naïve RR 1.61 (1.43-1.83) y de RR 2.00 (1.79 -2.37) cuando los comparaba con individuos no infectados. Además encontró una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a IPs 1.11 (1.05-1.17), ITIAN 1.05 (1.01-1.1) y ITNN 1.04 (0.99-1.17) y entre ellos principalmente a LPV/r y ABC, RR 1.41 (1.20-1.65) y RR 1.09 respectivamente (1.02-1.16) (320). Algunas de las críticas a este análisis fueron

que algunos de los estudios no incluyeran datos de los FRCV clásicos por lo que estos hallazgos pudieran ser debidos a factores de confusión.

Sin embargo, estudios con un buen ajuste de estos posibles sesgos también han llegado a esta conclusión (173, 183, 321).

Triant et al. realizaron un análisis de la base de datos del sistema de salud, de dos grandes Hospitales de Boston (Massachusetts), compararon un total de 3.851 VIH con 1.044.589 sujetos no infectados entra 1996 y 2004, observaron una prevalencia de IAM por 1000 personas /año en la población VIH del 11.13 (IC 9.58-12.68) vs 6.98 (IC 6.89-7.06) y un RR 1.75 (IC 1.51-2.02) cuando lo ajustó a edad, sexo, raza, HTA, DM y DL (173).

Durand et al. analizaron la base de datos del seguro de enfermedad de Quebec, incluyeron a 7053 pacientes infectados que fueron emparejados con 27.681 pacientes no infectado describiendo una tasa de IAM por 1000 pacientes/año en VIH de 3.88 (IC 3.26-4.58) vs 2.21 (IC 1.93-2.52) (321).

Klein et al revisaron la enfermedad coronaria e IAM de los VIH hospitalizados en el Programa de Salud del Norte de California y al compáralo con no infectados, observaron una tara mayor de hospitalización (6.5 vs 3.8,  $p=0.003$ ) y de IAM (4.3 vs. 2.9,  $p = 0.07$ ) (183).

Un estudio observacional de 13 cohortes de América y Europa examinó las causas de mortalidad de una cohorte de 39.272 durante un periodo de tiempo comprendido entre 1996 y 2006. Se objetivaron 1876 muertes de las que se pudo precisar la causa de la mortalidad en 1.597. De estas el 7.9% (N=126) fueron de causa CV. Se produjeron 51 IAM, 52 muertes de causa cardiaca no relacionada con la cardiopatía isquémica (CPI) y 23 ACV. Al ajustar por distintas variables, observaron una asociación estadísticamente significativa con la CVP, siendo más frecuente en los casos de muerte CV en los que la CVP superaba la 5 log copias/ml (167).

En el estudio HOPS se analizó prospectivamente la mortalidad de 6945 VIH durante el periodo de 1996 a 2004 de diez ciudades de EEUU. Se observó que la mortalidad CV en los dos primeros años fue de 10.46% y 18.68% mientras que los dos últimos fueron del 25.45 y 15% (166).

Un estudio de cohorte sueco, Swiss Cohort HIV Study (SCHS), evaluó los eventos CV de un grupo de pacientes hipertensos, 2.595 participantes de una cohorte de 10.361, durante 2000-2010. Objetivando una prevalencia de 5% de

eventos CV (54 IAM, 18 angioplastias, 4 cirugías de revascularización miocárdica, 32 ACV y 10 muertes súbitas). En el análisis multivariante se observó una asociación con FRCV clásicos como HTA mal controlada (RR 1.18 (1.06-1.32)), edad (RR 1.71 (1.39-2.10)), hipercolesterolemia (RR 1.16 (1.07-1.26)), tabaquismo (RR 1.95 (1.28-2.96)), exposición prolongada a IPs (RR 1.11 (1.02-1.21)), exposición a ITNN (1.28 (1.09-1.49)) (322).

En 2013, Freiberg et al publicaron un estudio de una cohorte de veteranos de guerra, VACS-VC Study, en la que investigaron la asociación de IAM y la compararon con una población de veterano no infectados. Analizó a 82.459 veteranos, 27.350 infectados vs 55.109 no infectados. Encontraron una diferencia estadística significativa entre ambas cohortes en cuanto al hábito tabáquico, HDL baja y elevado nivel de TG que fueron más frecuente en VIH. Durante el seguimiento, 5.9 años, la tasa de IAM ajustada a FRCV clásico y abuso de sustancias fue mayor en la cohorte de VIH que en la no VIH, HR 1.48 (1.27-1.72) (323).

Recientemente se ha publicado un estudio en una población de bajo RCV como es la francesa, en la que se compararon las tendencias en la mortalidad en un periodo de 10 años (2000-2010), con análisis transversales en cada quinquenio, de una cohorte de 82.000 pacientes infectados atendidos en 90 centros, se observó una tasa de mortalidad cruda del 0.9% (783, 836 y 728 en los años 2000, 2005 y 2010 respectivamente). La etiología cardiovascular siguió una tendencia creciente durante este periodo 7% (67) -> 8 % (88) -> 10% (73). Esto es interesante si se valora la mediana de edad en la que se producen dichos eventos, 45-58 años (324). En la población española la prevalencia de mortalidad por IAM entre 45-54 años se encuentra entre 5.55%-4.83% (325).

Lang et al han sugerido que la población VIH experimenta IAM más precoces que en la población general (253).

**Fig 30. Tabla realizada en base a los datos del Instituto Nacional de Estadística de la Mortalidad del año 2013. Datos de infarto agudo de miocardio respecto a mortalidad global según edad y sexo (325).**

	De 40 a 44 años	De 45 a 49 años	De 50 a 54 años	De 55 a 59 años	De 60 a 64 años	De 65 a 69 años	De 70 a 74 años	De 75 a 79 años
<b>Ambos sexos</b>	4,00% (155/ 3874)	5,55% (382/ 6888)	4,83% (497/ 10290)	5,73% (768/ 13397)	4,95% (869/ 17553)	5,24% (1240/ 23662)	4,74% (1339/ 28266)	4,60% (2203/ 47928)
<b>Hombres</b>	5,25% (133/ 2531)	6,93% (316/ 4558)	6,16% (424/ 6887)	6,94% (639/ 9206)	5,81% (715/ 12309)	6,05% (987/ 16305)	5,13% (955/ 18607)	4,94% (1420/ 28719)
<b>Mujeres</b>	1,64% (22/ 1343)	2,83% (66/ 2330)	2,15% (73/ 3403)	3,08% (129/ 4191)	2,94% (154/ 5244)	3,44% (253/ 7357)	3,98% (384/ 9659)	4,08% (783/ 19209)

### ***El problema del ABC y DDI***

Actualmente, la asociación entre el ABC y la DDI con un aumento de RCV está en controversia. Varios estudios han encontrado una asociación consistente con el IAM (232, 260).

En el estudio DAD al analizar la incidencia de IAM en una cohorte de 33.347 pacientes, se observó un aumento de la riesgo de IAM con ABC 1.90 (1.47-2.45,  $p=0.0001$ ) y DDI de 1.49 (1.14 -1.95,  $p=0.003$ ) (260). Publicaciones posteriores de este estudio, con un mayor tiempo de seguimiento de grupo cuantificó este riesgo para la exposición a ABC de RR 1.70 (1.17-2.47) y la exposición acumulativa por año un RR 1.07 (1.00-1.14), para la DDI el riesgo a una exposición reciente fue de 1.41 (1.09-1.82) (232).

Los investigadores del estudio SMART analizaron en su cohorte (N=2.752) la exposición a ABC y DDI. El RR de IAM o ECV (IAM, ACV, insuficiencia cardiaca o mortalidad cardiovascular) fue de 4.3 (1.4-13.0) y 1.9 (1.3-2.9) respectivamente. Sin asociarse la DDI con un aumento del riesgo de ECV (326).

El metanálisis (MA) de Islam en 2012 que incluyó 23 estudios, la mayoría de cohorte y dos ensayos clínicos. Objetivó una asociación estadísticamente significativa entre ABC RR 1.09 (1.02-1.16) (320). Este ensayo ha sido criticado por el nivel de evidencia de los estudios incluidos y que los hallazgos pueden ser debidos a factores de confusión.

Recientemente, Bavinger publicó un metanálisis de 27 estudios, ocho de ellos fueron ensayos clínicos, en el que objetivó un aumento del riesgo de IAM para ABC de 1.92 (1.51-2.42) (327).

Sin embargo, estudios desarrollados para comprender la asociación del ABC y en menor medida de la DDI, no apoyan las observaciones previas (253, 328). Lang analizó en la cohorte ANRS el riesgo de la exposición al ABC, OR 2.01 (1.11-3.64), pero al ajustar este riesgo a posibles factores contundentes con el consumo de cocaína o uso de drogas IV este riesgo desapareció OR 1.27 (0.64-2.49). En cuanto a la DDI no se observó asociación con IAM OR 0.91 (0.82-1.01) (253). Ribaud estudió en la cohorte ACTG A5001 a 5056 individuos naïve que fueron seguidos durante 6 años. Se produjeron 36 eventos y no se encontró asociación en este periodo con el ABC (RR 0.6 (0.3-1.4)  $p=0.24$ ) (328). Bedimo analizó, en una corte de 19.424 VIH, la incidencia de IAM y ACV. Tras el ajuste por factores de riesgo como edad, HCT, HTA, DM y tabaquismo, el RR de IAM para el ABC fue de 1.18 (0.92-1.50,  $p=0.191$ ) y para ACV 1.16 (0.98-1.37,  $p=0.096$ ). Por lo que no se encontró una asociación con la exposición de este fármaco con ambas patologías (329).

Un metanálisis realizado por Brothers en 2009, que incluyó a los sujetos de 52 ensayos clínicos (N=14.174), comparó a 9592 VIH que recibieron ABC y 4672 que no lo recibieron. Se analizaron características clínicas, demográficas y valores lipídicos. El riesgo de IAM fue similar en ambos grupos, tasa de casos por cada 1000 personas/año para el ABC 2.09 (1.281 -3.412) y no-ABC 2.57 (1.424-4.643), RR 0.813 (0.3-1.75) (330).

Ante estos datos tan inconclusos, la FDA (Food and Drugs Regulation) publicó en 2008 una alerta sanitaria una alerta al respecto del uso de ABC (331). En 2011 fue retirada esta alerta tras la publicación del metanálisis de Ding (332).

A petición de la FDA, se realizó un análisis independiente de 26 ensayos clínicos, realizados desde 1996 hasta 2010, que comparó a 9.868 sujetos con IAM (5028 ABC y 4840 sin-ABC) con una media de seguimiento de 1.43 personas/año con el ABC y 1.49 personas/año sin-ABC. El régimen con ABC tuvo un riesgo de OR 1,02 (0,56 - 1,84) (333).

*En conclusión, estos datos en relación a la CPI sugieren que las personas que viven con el VIH experimentan una aceleración en el desarrollo de la arterosclerosis que favorece los eventos coronarios. Probablemente esté relacionado con una mayor exposición a FRCV, el tabaco y drogas, mayor prevalencia de comorbilidades, la terapia antirretroviral, y/o el resultado de la infección por VIH per se.*

*La asociación del ABC o DDI permanece incierta en la actualidad, es probable que factores de confusión hayan afectado en mayor medida a los resultados de estudios previos a los aportados a la FDA, debido a su diseño observacional y con ello menor nivel de evidencia.*

**Fig. 31. Riesgo de enfermedad coronaria entre los HIV con TAR. Tomado de Boccara et al. JACC Vol. 61, No. 5, 2013. (250)**

First Author Year (Ref. #)	Design	Events Studied	Period	n py	Coronary Events	ART-Exposed Patients; py	Duration of Follow-Up With ART	Results
Friis-Moller et al. 2007 (1)	Specifically designed cohort; validation of cases	MI	1999-2005	23,437 94,469 py	345	150,758 py	83 months (median)	RR: 1.16 (95% CI: 1.09-1.23) per year of cART exposure; RR: 1.16 (95% CI: 1.10-1.23) per year of PI exposure; RR: 1.05 (95% CI: 0.98-1.13) per year of NNRTI exposure
Lang et al. 2010 (3)	Case-control study nested in database	MI	2000-2006	74,958 298,156 py	289 vs. 884 controls	94%	79 vs. 84 months	MI incidence: 1.24/1,000 PY; OR cumulative exposure to PI (except saquinavir): 1.53 (95% CI: 1.21-1.94) per year; RR recent exposure to abacavir not significantly increased when taking into account cocaine and IV drug use (OR: 1.27; 95% CI: 0.60-2.49)
Jütte et al. 1999 (13)	Database on medical records; no validation of cases	MI	1990-1998	1,324 1,911 py	8	373 469	10 months (median)	Incidence: 2.1/1,000 PY in non-PI-treated patients vs. 10.6/1,000 PY in PI-treated patients
Rickerts et al. 2000 (14)	Database on medical records; validation of cases	MI	1983-1998	4,993 16,478 py	29	1,572	NR	OR: 2.61 (95% CI: 1.19-5.66) cART vs. no cART
Holmberg et al. 2002 (15)	Database on medical records; validation of cases	MI	1993-2002	5,672 17,712 py	21	3,247	49 months (mean)	Higher risk for PI vs. non-PI; HR: 6.5 (95% CI: 0.9-47.8)
Friis-Moller et al. 2003 (16)	Specifically designed cohort; validation of cases	MI	1999-2002	23,468 36,199 py	126	17,484 py	22 months (median)	RR: 1.26 (95% CI 1.12-1.41) per year of cART exposure
Mary-Krause et al. 2003 (17)	Database on medical records; validation of cases	MI	1996-1999	34,976 men 88,029 py	60 (49 treated with PI)	21,906 39,023 py	34 months (median)	Higher risk for $\geq 30$ vs. $< 18$ months of PI exposure; SMR: 3.6 (95% CI: 1.8-6.2)
D'Arminio Monforte et al. 2004 (18)	Specifically designed cohort; validation of cases	CCVE	1999-2002	36,145 py	CCVE: 207 MI: 126	NR	NR	RR: 1.26 (95% CI: 1.14-1.38) per year of cART exposure
Obel et al. 2007 (19)	Database on medical records; no validation of cases	Ischemic CVD	1995-2004	In non-cART period: 9,271 py vs. 1,272,956 py; in cART period: 13,593 py vs. 1,389,722 py	Before cART initiation: 14 vs. 1,946; after cART initiation: 57 vs. 2,817	13,593 py vs. 1,389,722 py	In non-cART period: 1.6 vs. 2.13 yrs; in cART period: 5.2 vs. 5.9 yrs	After cART initiation, the increased risk became substantially higher: RR: 2.12 (95% CI: 1.62-2.76); RR did not further increase in the initial 8 yrs of cART
Worm et al. 2010 (20)	Specifically designed cohort; validation of cases	MI	1999-2008	33,308 178,835 py	580	NR	NR	MI incidence: 3.2/1,000 PY (95% CI: 3.0-3.5); RR cumulative exposure to IDV and LPV/RTV: 1.12 (95% CI: 1.07-1.18) and 1.13 (95% CI: 1.05-1.21), respectively; RR recent exposure to abacavir and didanosine: 1.70 (95% CI: 1.17-2.47) and 1.41 (95% CI: 1.09-1.82), respectively
David et al. 2002 (21)	Database on medical records; case-control analysis; no validation of cases	Ischemic CVD	1999-2000	48	16	34	27 months for cases (median); 14 months for controls (median)	PI not directly associated with greater risk for ischemic CVD
Klein et al. 2002 (22)	Database on administrative data; no validation of cases	MI	1996-2002	4,408 18,792 py	65	2,860 10,686 py	47 months (median)	4.0/1,000 PY for no PI vs. 3.9/1,000 with PI
Bozzette et al. 2003 (23)	Database on administrative data; no validation of cases	CVD and cerebrovascular diseases	1993-2001	36,766 121,935 py	1,207	15,296 26,957 py	16 months (median)	HR: 1.23 (95% CI: 0.78-1.93) 24 months of PI exposure vs. no PI

ART = antiretroviral therapy; cART = combined antiretroviral therapy; CCVE = cardiovascular and cerebrovascular events; CHD = coronary heart disease; CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; HR = hazard ratio; IDV = indinavir; IV = intravenous; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; MI = myocardial infarction; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NR = not reported; OR = odds ratio; PI = protease inhibitor; PY = person-years; RR = relative risk; SMR = standardized morbidity ratio.

**Fig. 32. Resumen de estudios que comparan los eventos coronarios entre los VIH tratados. Tomado de S. Lang et al. Archives of Cardiovascular Disease (2015) 108, 206—215 (334)<sup>34</sup>.**

Study Study period	Study design	Events studied	n (PY)	Coronary events, n	ART-exposed subjects, n (PY)	Duration of follow-up with ART	Results
Jütte et al. [36] 1990–1998	Database on medical records No validation of cases	MI	1324 (1911)	8	373 (469)	10 months (median)	Incidence: 2.1/1000 PY in non-PI-treated patients vs. 10.6/1000 PY in PI-treated patients
Rickerts et al. [37] 1983–1998	Database on medical records Validation of cases	MI	4993 (16,478)	29	1572	NA	OR 2.61 (95% CI 1.19–5.66) ART vs. no ART
David et al. [38] 1999–2000	Database on medical records Case-control analysis No validation of cases	Ischemic CVD	48	16	34	27 months for cases (median); 14 months for controls (median)	PIs not directly associated with greater risk of ischemic CVD
Holmberg et al. [39] 1993–2002	Database on medical records Validation of cases	MI	5672 (17,712)	21	3247	49 months (mean)	Higher risk for PIs vs. non-PIs: HR 6.5 (95% CI 0.9–47.8)
Bozzette et al. [40] 1993–2001	Database on administrative data No validation of cases	CCVE	36,766 (121,935)	1207	15,296 (26,957)	16 months (median)	HR 1.23 (95% CI 0.78–1.93) 24 months of PI exposure vs. no PIs
Klein et al. [41] 1996–2002	Database on administrative data No validation of cases	MI	4408 (18,792)	65	2860 (10,686)	47 months (median)	4.0/1000 PY for no PIs vs. 3.9/1000 PY with PIs
Friis-Møller et al. [15] 1999–2002	Specifically designed cohort Validation of cases	MI	23,468 (36,199)	126	17,484	22 months (median)	RR 1.26 (95% CI 1.12–1.41) PY of cART exposure
Mary-Krause et al. [42] 1996–1999	Database on medical records Validation of cases	MI	34,976 men (88,029)	60	21,906 (39,023)	34 months (median)	Higher risk for ≥ 30 vs. < 18 months of PI exposure SMR 3.6 (95% CI 1.8–6.2)
d'Arminio et al. [43] 1999–2002	Specifically designed cohort Validation of cases	CCVE	36,145	CCVE 207; MI 126	NA	NA	RR 1.26 (95% CI 1.14–1.38) PY of cART exposure
Friis-Møller et al. [44] 1999–2005	Specifically designed cohort Validation of cases	MI	23,437 (94,469)	345	150,758	83 months (median)	RR 1.16 (95% CI 1.09–1.23) PY of cART exposure RR 1.16 (95% CI 1.10–1.23) PY of PI exposure RR 1.05 (95% CI 0.98–1.13) PY of NNRTI exposure
Obel et al. [45] 1995–2004	Database on medical records No validation of cases	Ischemic CVD	In non-cART period, 9271 vs. 1,272,956; in cART period, 13,593 vs. 1,389,722	Before cART initiation 14 vs. 1946; after cART initiation 57 vs. 2817	13,593 vs. 1,389,722	In non-cART period, 1.6 vs. 2.13 y; in cART period, 5.2 vs. 5.9 y	After cART initiation, the increased risk became substantially higher: RR 2.12 (95% CI, 1.62–2.76) RR did not further increase in the initial 8 years of cART
Worm et al. [46] 1999–2008	Specifically designed cohort Validation of cases	MI	33,308 (178,835)	580	NA	NA	MI incidence 3.2/1000 PY (95% CI 3.0–3.5) RR cumulative exposure to IDV 1.12 (95% CI 1.07–1.18) RR cumulative exposure to LPV/RTV 1.13 (95% CI 1.05–1.21) RR recent exposure to ABC 1.70 (95% CI 1.17–2.47) RR recent exposure to DDI 1.41 (95% CI 1.09–1.82)

Adapted from Boccard et al. [56].  
ABC: abacavir; ART: antiretroviral therapy; cART: combined antiretroviral therapy; CCVE: cardio- and cerebrovascular events; CI: confidence interval; CVD: cardiovascular disease; DDI: didanosine; EFV: efavirenz; HR: hazard ratio; IDV: indinavir; IV: intravenous; LVP: lopinavir; MI: myocardial infarction; NA: not available; OR: odds ratio; PI: protease inhibitor; PY: person-years; RR: relative risk; RTV: ritonavir; SMR: standardized morbidity ratio; SQV: saquinavir; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

<sup>34</sup> Continúa en la siguiente página

Capítulo 2. Riesgo cardiovascular en el VIH  
2.5. Cardiopatía Isquémica en el VIH

Study Study period	Study design	Events studied	n (PY)	Coronary events, n	ART-exposed subjects, n (PY)	Duration of follow-up with ART	Results
Lang et al. [43] 2000–2006	Case-control study nested in database	MI	74,958 (298,156)	289 MI vs. 884 controls	94%	79 vs. 84 months	MI incidence 1.24/1000 PY OR cumulative exposure to PIs (except SQV) 1.53 (95% CI 1.21–1.94) PY RR recent exposure to ABC not significantly increased when taking into account cocaine and IV drug use: OR 1.27 (95% CI 0.60–2.49)
Durand et al. [10] 1985–2007	Case-control study nested in database	MI	7053 (35,851)	125 MI vs. 1084 controls	76%	NA	MI incidence 3.88/1000 PY OR any exposure to EFV 1.83 (95% CI 1.21–2.76) OR any exposure to LPV 1.98 (95% CI 1.21–2.76) OR any exposure to RTV 2.29 (95% CI 1.24–3.16) OR any exposure to ABC 1.79 (95% CI 1.16–2.76)

Adapted from Boccarda et al. [56].  
ABC: abacavir; ART: antiretroviral therapy; cART: combined antiretroviral therapy; CCVE: cardio- and cerebrovascular events; CI: confidence interval; CVD: cardiovascular disease; DDI: didanosine; EFV: efavirenz; HR: hazard ratio; IDV: indinavir; IV: intravenous; LPV: lopinavir; MI: myocardial infarction; NA: not available; OR: odds ratio; PI: protease inhibitor; PY: person-years; RR: relative risk; RTV: ritonavir; SMR: standardized morbidity ratio; SQV: saquinavir; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

**Fig. 33. Resumen de estudios que comparan los FRCV entre los VIH con Síndromes Coronarios Agudos. Tomado de S. Lang et al. Archives of Cardiovascular Disease (2015) 108, 206—215 (334).**

First Author Study Period Study Design	HIV+ vs. HIV–		Risk factors HIV+ vs. HIV–, %						
	n	Type of ACS, %	Age, y Men, %	Tobacco use	Cocaine use	Premature familial CHD	Hypertension	Diabetes mellitus	Dyslipidemia
Matetzky et al. [24] 1998–2000 Prospective case-control	24 vs. 48	STEMI 58 vs. 58 NSTEMI 42 vs. 42 UA 0	47 ± 9 vs. 48 ± 7 88 vs. 88	58 vs. 48	0	50 vs. 44	29 vs. 44	12 vs. 19	58 vs. 56
Hsue et al. [25] 1993–2003 Database	68 vs. 68	STEMI 29 vs. 35 NSTEMI 25 vs. 37 UA 46 vs. 28	50 ± 8 vs. 61 ± 11 90 vs. 62	46 vs. 28	NA	24 vs. 16	36 vs. 41	9 vs. 28	17 vs. 28
Boccarda et al. [26] 2003–2006 Prospective case-control	103 vs. 195	STEMI 49 vs. 56 NSTEMI 20 vs. 21 UA 31 vs. 23	48 ± 9 vs. 50 ± 9 93 vs. 94	59 vs. 64	5 vs. 2	20 vs. 27	19 vs. 24	9 vs. 12	45 vs. 46
Perelló et al. [27] 2006–2009 Prospective cohort	44 vs. 583	STEMI 59 vs. 24 NSTEMI 23 vs. 38 UA 18 vs. 38	47 ± 11 vs. 72 ± 21 92 vs. 67	59 vs. 20	11 vs. 0.3	21 vs. 5	18 vs. 65	16 vs. 28	36 vs. 49
Pearce et al. [28] 1997–2006 Database	5984 vs. 2,501,904	STEMI 50 vs. 56 NSTEMI 50 vs. 44 UA 0	48 ± 0.3 vs. 54 ± 0.02 85 vs. 72	25 vs. 30	NA	NA	46 vs. 51	20 vs. 28	25 vs. 42
Lorgis et al. [28] 2005–2009 Retrospective case-control	608 vs. 1216	STEMI 91 vs. 84 NSTEMI 9 vs. 16 UA 0	50 ± 10 vs. 68 ± 15 89 vs. 66	30 vs. 30	NA	NA	17 vs. 22	9 vs. 11	31 vs. 29

Adapted from Boccarda et al. [56].  
ACS: acute coronary syndrome; CHD: coronary heart disease; HIV: human immunodeficiency virus; NA: not available; NSTEMI: non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; UA: unstable angina.  
\* P < 0.05.

## 2.6. Inflamación crónica como origen de la enfermedad cardiovascular

Las hipótesis actuales sostienen que el proceso inmunológico e inflamatorio relacionado con la infección crónica del VIH, puede contribuir a un riesgo cardiovascular asociado a los FRCV tradicionales.

La evidencia más sólida a este respecto proviene del ensayo clínico SMART. En el ensayo clínico SMART, se aleatorizó a 5472 pacientes infectados con buen control inmunológico ( $>350$  CD4/ml), a continuar con su TAR (N=2752) o a suspenderlo (N=2720) hasta que los CD4 descendieran a  $<250$  células/ml. El objetivo del estudio fue evaluar la reducción de la toxicidad TAR, problemas con la adherencia y resistencia del virus al TAR. A los dos años de seguimiento, el ensayo se suspendió prematuramente debido a que el brazo de suspensión del TAR, experimentó un aumento de los casos de fallecimiento, con una incidencia en mortalidad general o las enfermedades oportunistas de 3.3 casos por cada 1000 personas/año vs 1.3 casos por cada 1000 personas/año. Sorprendentemente, al compararse ambos brazos, los que suspendieron el TAR experimentaron una mayor tasa de ECV, RR 1.6 (1-2.5,  $p=0.05$ ) (335).

A raíz de estos resultados y con la hipótesis de que el incremento de la CVP inducía una activación de la trombosis y fibrinólisis, Kuller realizó dos estudios de casos y controles en la población del estudio SMART en los que analizó PCRhs, IL-6, Amiloide A, Amiloide P, Dímero D y fragmentos de 1 y 2 de la protrombina. En el primer estudio comparó los biomarcadores que se relacionaban con la mortalidad. Para esto, examinó a 85 fallecidos (55 del brazo de que suspendió el TAR y 30 que no lo hizo) con 170 controles de similares características que no fallecieron. Tras el ajuste por la edad, raza, uso de TAR, CVP... en el análisis multivariante la PCRhs, IL6 y Dímero D se asociaron con todas las causas de mortalidad; OR 2.3 (1.4-3.7,  $p=0.001$ ), OR 4.1 (2.3-7.3,  $p<0.0001$ ) y OR 5.3 (2.6-10.9,  $p<0.0001$ ) respectivamente(336).

En el segundo estudio, comparó los biomarcadores de 249 sujetos infectados que suspendieron el TAR con 250 que no lo hicieron. Se objetivó un aumento en las medias entre el grupo que suspendía el TAR respecto al que no, en cuanto a IL-6 (0.12 vs 0.01,  $p=0.0005$ ) y Dímero D (0.09 vs -0.03,  $p<0.00001$ ) (336). Como conclusión, la IL6 y Dímero D estuvieron fuertemente asociadas a todas las causas de mortalidad y la suspensión del tratamiento se relaciona con un aumento de estos sus niveles.

En base a la población SMART, Duprez comparó a los 252 pacientes que sufrieron un ECV respecto a los 4846 que no los sufrieron. Analizó el riesgo de sufrir un ECV por cada uno de los marcadores inflamatorios (PCRhs, IL6 y Dímero D) con el objetivo de determinar si mejoraban la estimación de riesgo cardiovascular. La asociación de riesgo de estos marcadores para la ECV fue de 4.65 (2.61- 8.29,  $p=$ ) para IL6, 2.10 (1.40-3.16,  $p$ ) para PCRhs, and 2.14 (1.38-3.33) para Dímero D. Al asociar estos marcadores al modelo de riesgo, se mejoraba significativamente pasando de un área bajo la curva de 0.741 a 0.771 ( $p<0.001$ )(337). A pesar de esto, el autor asume que son precisos más estudios que determinen si estos biomarcadores pueden mejorar la predicción de riesgo de ECV en el VIH.

#### *Otras vías inflamatorias asociadas a la infección del VIH*

La relación entre inflamación crónica con la infección crónica del VIH y esto con el aumento de la mortalidad parece bastante sólida. Otras hipótesis apoyan a que parte del origen inflamatorio está asociado a una disfunción de la barrera intestinal.

El sistema digestivo está expuesto a una elevada presión antigénica derivada de bacterias comensales<sup>35</sup> y de la dieta. El tejido linfoide asociado al intestino (Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT) y es capaz de diferenciar eficazmente entre patógenos invasivos y antígenos inocuos y forma la parte más compleja del sistema inmune (338).

El papel de la mucosa digestiva en la patogenia del VIH se ha estudiado y algunos marcadores subrogados se han relacionado con la integridad de esta barrera. El CD14 soluble (CD14s), receptor de lipopolisacáridos y marcador de la activación de monocitos y translocación bacteriana, parece ser un predictor de mortalidad en VIH tratados. Sin embargo, parece que no es un marcador específico de disfunción de la barrera epitelial intestinal (339). La Quinurenina, un producto de degradación del triptófano, y varios de sus metabolitos como

---

<sup>35</sup> Las Bacterias Comensales son bacterias asociadas a otro ser vivo sin provocar ningún beneficio ni perjuicio para el huésped. Crecen sobre animales y plantas, forman parte de nuestro alimento o de la flora de nuestra propia piel. Un sobrecrecimiento puede causar enfermedades o incluso del mal olor corporal.

Indolamina 2,3 DiOxigenasa-1 (IDO) se han relacionado con la disbacteriosis intestinal (340).

Recientemente, Hunt publicó un estudio de casos y controles, en el que comparó a una población de 64 sujetos seropositivos, que formaban parte de una cohorte de seguimiento de complicaciones oculares (Longitudinal Study of the Ocular Complications of AIDS (LSOCA)) y que fallecieron a los 12 meses de iniciar una TAR, con 128 control de similares características clínicas (edad, sexo, antecedentes de retinitis por CMV, Nadir de CD4 y duración de supresión viral). Los niveles de proteína ligando de ácidos grasos intestinales, CD14s, Quinurenina, IL6, niveles del receptor 1 del factor de necrosis tumoral soluble, PCRhs y Dímero D fueron predictores potentes de mortalidad, incluso cuando fueron ajustados a los niveles CD4; OR 3.5 (1.9-6.1,  $p < 0.001$ ), OR 7.5 (3.4-16.5,  $p < 0.001$ ), OR 2.3 (1.40-3.7,  $p = 0.001$ ), OR 6.6 (2.9-15.0,  $p < 0.001$ ), OR 5.2 (2.6-10.4,  $p < 0.001$ ), OR 3.8 (2.0-7,  $p < 0.001$ ) y OR 7.7 (3.5-17.3,  $p < 0.001$ ) respectivamente (341). Esto datos sugieren que la disfunción de la barrera epitelial digestiva, la activación del sistema inmune, la inflamación y la coagulación, son predictores de mortalidad en los sujetos seropositivos y podrían ser dianas terapéuticas en la intervención clínica en el futuro.

En 2012, Armah publicó un estudio en base a la cohorte VACS (Veterans Aging Cohort Study), en la que comparó 1525 individuos seropositivo con 843 que no lo eran. Relacionó biomarcadores inflamatorios como IL6, Dímero D y CD14s. Aunque la cohorte de infectados tenía una menor prevalencia de ECV, HTA, DM, Obesidad, ERC, consumo de alcohol abusivo, se observó mayor tasa de dislipemia, VHC y tabaquismo. En el grupo de VIH con inmunosupresión avanzada ( $CD4 < 200$  células/ml) y/o CVP no controlada ( $> 500$  copias/ml), se observó un aumento de en la prevalencia de IL6, Dímero D y CD14s, respecto a los seronegativos, después de ajustar por comorbilidades; OR 2.25 (1.60-3.16,  $p < 0.05$ ), OR 1.68 (1.22-2.32,  $p < 0.05$ ) y OR 2.60 (1.64-4.14,  $p < 0.05$ ) (342). Estos datos sugieren que la replicación viral y la inmunodeficiencia, contribuye a un incremento en los biomarcadores inflamatorios, activación monocitaria y alteración de la coagulación.

La aterosclerosis en el VIH fue estudiada recientemente por Subramanian. Para esto, usó la tomografía computerizada por emisión de positrones (PET) con Fluor-2-Desoxi-D-Glucosa (FDG), un radiotrazador que permite marcar inespecíficamente zonas con un mayor metabolismo como las placas ateroscleróticas con un proceso inflamatorio activo. Para el análisis de los resultados utilizó un índice que relaciona la absorción del radiotrazador en la aorta ascendente con la vena cava superior (TBR). Asociado a estos datos, utilizó un marcador de activación monocitaria, el CD163 soluble (CD163s), que se expresa en los macrófagos de la placas ateroscleróticas y que en la población general se ha relacionado con la EC (343). En este estudio, Subramanian comparó a un grupo de 27 VIH sin ECV conocida, con dos grupos de 27 seronegativos cada uno. El primero, con características clínicas similares (edad, sexo y estimación de RCV por SCORE) pero sin ECV y el segundo con el mismo sexo pero con enfermedad aterosclerótica establecida. El grupo de VIH demostró tener un buen control inmunológico, CD4  $641 \pm 288$  y CVP indetectable en 26 de los 27 sujetos. Las poblaciones de similar RCV eran de bajo riesgo, VIH 6.4% (4.8-8.0) vs no-VIH 6.6% (4.9-8.2),  $p=0.87$ . La inflamación arterial en la aorta fue mayor en el grupo de VIH que en el grupo de seronegativos de similar RCV, TBR 2.23 (2.07-2.40) vs 1.89 (1.80-1.97)  $p<0.00$ ; sin embargo, la inflamación fue similar a los seronegativos con ECV establecida, TBR 2.13 (2.03-2.23)  $p=0.29$ . Asociado a esto, se observó una buena correlación entre TBR y el CD163s ( $r=0.31$ ,  $p=0.04$ ), que no ocurrió con los niveles de PCRhs ( $r=-0.04$ ,  $p=0.65$ ) ni con el Dímero D ( $r=0.48$ ,  $p=0.08$ )(344). Según estos datos, los individuos infectados podrían tener un aumento de la actividad inflamatoria aórtica y una mayor activación monocitaria que sujetos seronegativos de similar RCV SCORE.

Otros estudios han utilizado otras técnicas en la estimación de aterosclerosis subclínica. Hsue publicó un estudio de casos y controles, en el que comparó a 253 VIH con 58 individuos seronegativos, mediante la estimación de grosor de la íntima media carotídea (GIMc) y el Score de calcio coronario. La estimación de RCV mediante la ecuación de Framingham fue baja y similar en ambos grupos (mediana 4% (2-6%) en VIH y 3% (0.5-6%)  $p=0.09$ ). Al analizar los resultados, el calcio coronario fue detectado en proporciones parecidas en ambos grupos (37% VIH vs 28% no-VIH,  $p=0.19$ ), pero el SCORE cálcico elevado ( $>100$  Unidades Agatston) fue significativamente mayor en grupo de VIH

(16% vs 5%,  $p=0.03$ ). El GIMc fue significativamente mayor en el grupo seropositivo que el negativo ( $1.02\pm 0.34\text{mm}$  vs  $0.78\pm 0.12\text{mm}$ ,  $p<0.0001$ ). Entre los sujetos en los que el calcio coronario era negativo, se objetivó que un 34% ( $N=54$ ) de los VIH tuvieron un GIMc elevado ( $\geq 1\text{mm}$ ) respecto a la ausencia de casos en el grupo control ( $p<0.0001$ ) (345). Este estudio sugiere una mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica subclínica y destaca la mayor sensibilidad de la ecografía carotídea en la detección y clasificación del RCV en el VIH.

Las células endoteliales, ante un daño celular o por el estímulo de citoquinas como IL1 y FNT $\alpha$ , expresan en su superficie unas proteínas de pequeño tamaño llamadas quimiocinas, que tienen una función quimiotáctica de células inflamatorias. Dentro de éstas encontramos a la ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) y la VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Protein 1). En la población general, su elevada concentración plasmática, se ha relacionado con la incidencia de IAM (346).

En el VIH, se han realizado estudios que analizan la presentación de estas moléculas. En 2002 Wolf realizó un estudio en el que comparó a 41 VIH que iban a comenzar TAR, 21 con a régimen basado en IPs y 20 con ITINN, con 21 sujetos no infectados. Se analizó la concentración de VCAM-1, ICAM-1, Factor de von Willebrand y Dímeros D, antes y después de iniciar el TAR. Todas estas moléculas tuvieron niveles plasmáticos mayores en el VIH antes de iniciar el TAR que en los sujetos no infectados. A los 5-13 meses de TAR, se produjo un descenso significativo de todos los marcadores, aunque no se normalizaron completamente. Además, la CVP se correlacionó con los niveles de VCAM-1 y Factor de von Willebrand,  $r=0.49$  ( $p<0.001$ ) y  $r=0.34$  ( $p<0.03$ ). Estos datos sugieren que el TAR se reduce marcadamente la activación endotelial (347).

El ensayo clínico STACCATO (Swiss Thai Australia Treatment Interruption Trial), se analizó si la replicación viral modificaba los niveles plasmáticos de moléculas inflamatorias. Para esto se seleccionaron a 145 pacientes naïve y se cuantificó biomarcadores proateroscleróticos: activación endotelial (VCAM1,

Selectina-P), inflamación sistémica [CCL3<sup>36</sup>, CCL2<sup>37</sup>, Factor de estimulación de colonias de granulocitos (GM-CSF)<sup>38</sup>, PCRhs, IL6 y IL10], activadores plaquetarios (Selectina-P<sup>39</sup>), marcadores de la actividad coagulante (Dímero D) y adiponectinas (Leptina<sup>40</sup> y Adiponectina<sup>41</sup>); antes y después de 12 semanas de TAR. La regresión lineal múltiple y la regresión logística, mostraron un descenso significativo de VCAM1, Selectina-P, Leptina y Dímero D, mientras que mediadores antiinflamatorios como Adipocina aumentaron. Se observó una correlación positiva entre la CVP con algunos mediadores inflamatorios: VCAM1 ( $r=0,271$ ,  $p=0.001$ ), CCL2 ( $r=0.24$ ,  $p=0.005$ ) y una correlación negativa con Adiponectina ( $r=-0.24$ ,  $p=0.002$ ) (348). Estos resultados sugieren que el TAR reduce los niveles plasmáticos de algunos marcadores proateroscleróticos y mejora los de algunas sustancias antiinflamatorias.

Un subestudio del ensayo clínico A5202, denominado A5224s, con el objetivo de analizar el efecto del TAR en la inflamación sistémica, aleatorizó a sujetos seropositivos naïve a recibir ABC/3TC o TDF/FTC asociados a EFV o ATV/r. 244 sujetos individuos seropositivos con una mediana de CVP de 4.6 log<sub>10</sub> copia/ml y CD4 240 células/ml se aleatorizaron en 4 grupos; 61 a EFV+TDF/FTC, 62 a EFV+ABC/3TC, 57 a ATV/r+ TDF/FTC y 62 a ATV/r+ABC/3TC. Al finalizar el estudio (96 semanas), se objetivó un descenso significativo de FNT $\alpha$ , IL6, VCAM1 y ICAM1 sin encontrarse diferencias entre grupos, media global de descenso de todos los grupos  $-0.70\pm 0.46$  pg/ml ( $p<0.001$ ),  $-0.39\pm 0.89$  pg/ml ( $p<0.001$ ),  $-0.50\pm 0.36$  ng/ml ( $p<0.001$ ),  $-0.34\pm 0.49$  ng/ml ( $p<0.001$ ), respectivamente (349). Este ensayo confirma los resultados del estudio previo en cuanto a los efectos en la reducción de la inflamación sistémica y disfunción endotelial que el TAR ofrece a los individuos infectados.

<sup>36</sup>CCL3 (Quimiocina Ligando 3 o Proteína Inflamatoria de Macrófagos 1 $\alpha$ ): Quimiocina relacionada con el reclutamiento monocitario en el interior de la placa aterosclerótica, además se une específicamente con CCR5.

<sup>37</sup>CCL2 (Quimiocina Ligando 2 o Proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1): Quimiocina proinflamatoria captadora de monocitos a zonas inflamatorias.

<sup>38</sup>GM-CSF: Factor de crecimiento con actividad proinflamatoria en los leucocitos.

<sup>39</sup>Selectina P: Molécula de adhesión que promueve la adherencia de leucocitos al endotelio y la activación plaquetaria.

<sup>40</sup>Leptina: Adipocina con actividad inmunomoduladora de la actividad leucocitaria.

<sup>41</sup>Adiponectina: Adipocina con propiedades antiinflamatorias en los leucocitos y células vasculares

*Se debe reseñar que la mayoría de estos estudios son estudios observacionales, como estudios transversales o casos y controles, y como tal son exploratorios por naturaleza. El uso de estos biomarcadores para mejorar la predicción de riesgo o con objetivos terapéuticos deberá ser determinado en ensayos clínicos.*

### **Conclusión del RCV**

En la cohorte de VIH, la prevalencia de los FRCV así como los hábitos tóxicos son más prevalentes que las cohortes de sujetos de similar edad. Esto, se ha asociado con un aumento de la incidencia ECV.

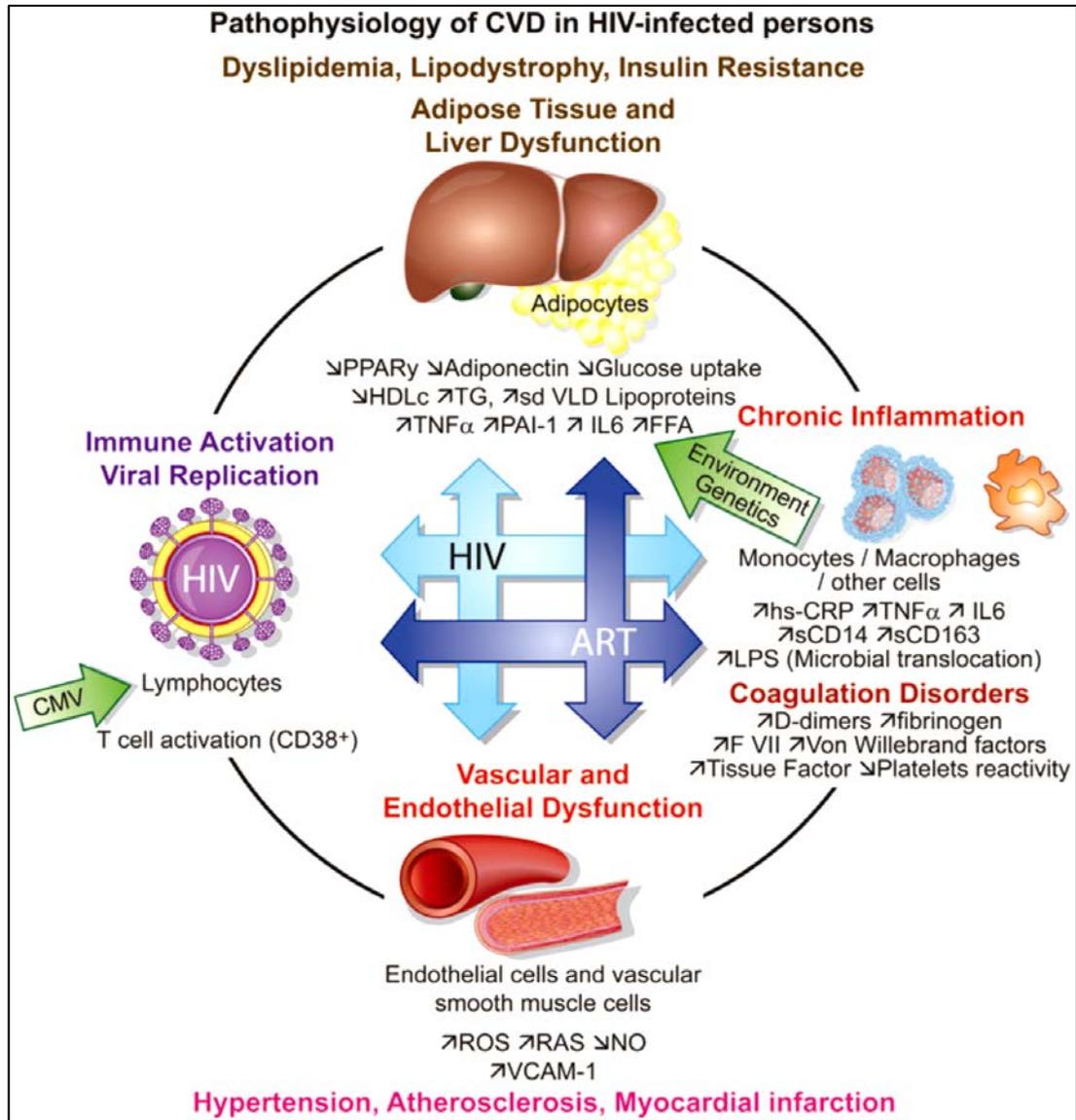
VIH y el TAR, a través de diversas vías fisiopatológicas complejas y no completamente conocidas en la actualidad, favorecen la interacción de factores ambientales y factores genéticos que promueven la enfermedad aterosclerótica.

Los efectos directos que VIH y TAR sobre el tejido adiposo e hígado, favorecen el desarrollo de alteraciones metabólicas como la dislipemia, cambios en la distribución grasa como lipodistrofia y un aumento en la resistencia a la insulina.

Otros daños directos del VIH son los producidos en la célula endotelial, ya sea por la activación inmune crónica o la replicación viral, que conducen a la disfunción vascular y endotelial que son el origen de la arterosclerosis.

TAR y VIH se ha relacionado con un estado inflamatorio crónico y procoagulante. Ambas vías están íntimamente relacionadas con un aumento de la ECV en la población general.

Fig. 34. Esquema Fisiopatológico de la Enfermedad Cardiovascular en el VIH. Tomado de Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. European Heart Journal. 2014;35(21):1373-81 (350).





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

### 3.1. Índice Tobillo-Brazo y la Enfermedad Arterial Periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) está provocada por la aterosclerosis localizada en las arterias distales a la bifurcación de la aorta y es la causa más prevalente de amputación de las extremidades inferiores (351). Esta enfermedad está fuertemente asociada a la enfermedad aterosclerótica sistémica y los individuos que la sufren tienen riesgo un mayor de tener complicaciones relacionadas con la CPI o ECB que otras personas de similar edad (352).

La claudicación intermitente es el síntoma característico de esta patología y se caracteriza por un dolor en los músculos distales a la obstrucción arterial, generalmente la pantorrilla, inducido por el ejercicio y aliviado con el reposo (353). Se produce como consecuencia de la isquemia muscular provocada por un aumento de las demandas de oxígeno durante el ejercicio y su severidad dependerá del grado de obstrucción vascular (353). El mecanismo fisiopatológico es similar al que provoca la angina en la cardiopatía isquémica.

A pesar de estos mecanismos, el dolor en miembros inferiores puede estar influenciado por otros factores distintos a la severidad de la lesión, como puede ser el nivel de actividad del paciente. De este modo, se pueden encontrar enfermos que presenten síntomas atípicos, con dolor en reposo, o la ausencia de clínica por una limitación progresiva al esfuerzo (354).

Se han desarrollado muchos cuestionarios con el objetivo de identificar precozmente esta enfermedad. El primer de ellos fue desarrollado en 1962 por Rose y tenía una sensibilidad 60-68% y especificidad del 90-100% (355). En 1992 se publicó una modificación de este cuestionario con el nombre de Cuestionario de Edimburgo y mejoró su sensibilidad y especificidad al 91.3% (88.1%-94.5%) y 99.3 (98.9-100%) respectivamente (356). Otros cuestionarios se han desarrollado para calcular la limitación funcional de los enfermos como el cuestionario WELCH (Walking Estimated-Limitation Calculated by History) que ha demostrado tener una buena correlación con el test de la marcha de los 6 minutos ( $r=0.82$ ,  $p<0.001$ ) (357).

En los pacientes con EAP, la capacidad para el ejercicio ha mostrado ser el predictor más potente de mortalidad. En 2013, Leeper publicó un estudio cohortes en el realizó un seguimiento a 725 enfermos con EAP durante  $11.3 \pm 6.3$

años. Se produjeron 364 muertes, al comparar este grupo con el de supervivientes, se observó una diferencia significativa entre la capacidad para el ejercicio medida en METs (Metabolic Equivalents) más desfavorable para los fallecidos,  $5.5 \pm 2.4$  METs vs  $7.0 \pm 2.6$  METs ( $p < 0.001$ ). Cada METs adicional se asoció con una reducción de la mortalidad entre 18-20% (358).

A causa de las limitaciones para la valoración objetiva del dolor en miembros inferiores, en 1950 se propuso la medición de la presión sanguínea en el tobillo como un método para el diagnóstico de la EAP (359), lo que esto llevó al desarrollo del Índice Tobillo-Brazo (ITB) (360), aunque este término comenzó a utilizarse a finales de 1980 (361).

### ***Prevalencia de la EAP en la población general***

Al analizar la literatura, se pueden encontrar estudios que analizan la prevalencia en la población general de la EAP en base a la clínica, mediante cuestionarios clínicos como el de Rose o Edimburgo. Como se ha razonado previamente, la clínica no siempre define correctamente la incidencia de esta patología.

Los estudios que han evaluado la EAP en base al ITB son diversos y los resultados difieren mucho de las características de la población explorada.

En Holanda, un estudio de cohorte en 2327 sujetos, analizó mediante ITB la existencia de EAP y mediante el cuestionario de Rose la Claudicación intermitente. Después de 7.2 años de seguimiento se observó un total de 246 casos de EAP con una incidencia de 9.9 (7.3-18.8) casos por cada 1000 personas/año, con una tasa de 7.8 (4.9-20.3) para los hombres y 12.4 (7.7-24.8) para las mujeres. La incidencia EAP sintomática fue globalmente de 1.0 (0.7-7.5) casos por cada 1000 personas/año, siendo en hombres de 0.4 (0.3-10.0) y en mujeres 1.8 (1.0-10.3). En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a EAP fueron una edad  $> 65$  años, tabaquismo, HTA y DM; RR 5.3 (2.3-12.2), 4.3 (1.9-10.1), 1,9 (1.0-3.6), 3.8 (1.8-8.2), respectivamente (362). En este estudio se consideró como umbral para el diagnóstico de la EAP a un valor de ITB  $< 0.95$ , lo que puede haber influido en la sobrestimación de la incidencia. Las diferencias de sexo no parecen claras y probablemente estén relacionadas con la edad de las mujeres incluidas en el estudio ya que en el análisis multivariante esta variable desaparecía en la asociación de riesgo. Es de reseñar que la

incidencia de casos sintomáticos fue una décima parte de la incidencia global, lo que se ha de tener en cuenta en aquellos estudios que evalúan la prevalencia de la EAP en base a la clínica.

De la cohorte de Framingham Offspring, Murabito analizó un total de 1.554 varones y 1.759 mujeres con una edad media de 59 años que estuvieron en seguimiento durante 1995-1998. La prevalencia de EAP fue de 3.9% en los hombres y 3.3 % en las mujeres, síntomas aparecían en el 1.9 % de los hombres y 0.8% de las mujeres, soplos en miembros inferiores 2.4% de los hombres y 2.3% de las mujeres. En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a un ITB<0.9 fueron la edad (OR 2.6 (2.0-3.4)), HTA (OR 2.2 (1.4-2.5)), Tabaquismo (OR 2.0 (1.1-3.4), haber tenido una enfermedad coronaria (OR 2.6 (1.6-4.1)), Fibrinógeno elevado (OR 1.2 (1.1-1.4)) (363).

El estudio Rotterdam Study analizó a 7715 individuos  $\geq 55$  años con el objetivo de valorar la asociación de la edad y el sexo de la EAP y de la claudicación intermitente. Se midió el ITB y se realizó el cuestionario de Rose a este grupo. La EAP estuvo presente en el 19.1% (18.1-20.0%), un 16.9% en hombres y 20.5% en las mujeres. Los síntomas se presentaron en el 1.6% (1.3-1.9%), un 2.2% de los hombres y 1.2% de las mujeres. De los que tenían un ITB<0.9, el 6.3% presentaba síntomas, mientras que de los que presentaban síntomas solo el 68.9% tenían un ITB patológico. Los sujetos con EAP tenían mayor probabilidad de ser fumadores o tener HTA o clínica de claudicación que los que no (364). Los autores concluyeron que la EAP en la población anciana es alta y se incrementa con el envejecimiento, mientras que la prevalencia de los síntomas es baja.

En Bélgica, Stoffers analizó la prevalencia de EAP asintomática en una población de 18.884 hombres y mujeres de 45-74 años. Tras aleatorizarla, midió el ITB a 3.171 sujetos y definió la existencia de EAP si ITB<0.95 en dos medidas consecutivas. La prevalencia fue de 6.9% (5.7-8.2%), de los que una tercera parte (2.2%) tenía un ITB<0.75. De todos los diagnósticos, solo un 22% eran sintomáticos. Este estudio no observó diferencias de prevalencia en cuanto al sexo, 7.2% (5.5-9.0%) en varones vs 6.5% (4.8-8.2%) en mujeres ( $p>0.05$ ), pero los síntomas fueron más frecuentes en varones, 75% vs 49% ( $p<0.05$ ). En cuanto a la asociación con FRCV clásicos, el ITB<0.95 se asoció a HTA (RR 2.8), hipercolesterolemia (RR 2.0), DM (RR 3.3) y tabaquismo (RR 1.8) (365)

Este estudio sugiere la existencia de una importante población con EAP desconocida y poco sintomática.

En el Sur de Italia, Gallotta estudió a 440 pacientes de una población rural, 205 hombres y 235 mujeres. El  $ITB < 0.90$  fue registrado en el 10% de los hombres y mujeres (366). Esta prevalencia es mucho mayor de la esperada para una población de bajo RCV.

Alzamora publicó recientemente un estudio transversal multicéntrico en una cohorte catalana que incluyó a 28 centros de atención primaria y en el que evaluó a una cohorte de 3786 individuos de  $>49$  años de forma aleatorizada. El diagnóstico de EAP con un  $ITB < 0.90$  se registró el 7.6% (6.7-8.4), siendo más prevalente de los varones (10.2% vs 5.3%,  $p < 0.001$ ). En el análisis multivariante los factores de riesgo asociados a esta enfermedad fueron: sexo masculino (OR 1.65 (1.01-2.59)), edad (OR 2 por cada 10 años (1.64-2.44)), incapacidad leve para realización de una actividad física ligera (OR 1.77 (1.17-2.68)) o incapacidad grave (OR 7.08 (2.61-19.16)), Tabaquismo (OR 2.19 (1.34-2.65)), DM (OR 2.01 (1.42-2.83)), ECV previa (OR 2.19 (1.52-3.15)), HCOL (OR 1.55 (1.11-2.18)), HTG (OR 1.55 (1.10-2.19)). Los factores protectores fueron un  $IMC \geq 25$   $kg/m^2$  (OR 0.57 (0.38-0.87)) y caminar  $>7$  horas semanales (OR 0.67 (0.49-0.94)) (367). Si comparamos con cohortes clásicas, como las observadas en la figura siguiente, la prevalencia es menor, quizás por el hecho de que la población española tiene un riesgo cardiovascular menor.

**Fig. 35. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica según distintos estudios. Tomado de Hoes A, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1998;18(2):185-92 (364).**

Study	Age, y	Sex	No.	Definition of AAI	Prevalence		Adjusted Prevalence,* %
					%	95% CI	
Rotterdam Study	≥55	Men	2589	<0.90	16.9	15.4–18.3	16.9
		Women	3861		20.5	19.2–21.8	20.5
Stoffers et al <sup>27</sup>	55–75†	Men	1719	<0.95	11.0	9.5–12.5	16.5
		Women	1935		8.6	7.4–9.8	17.0
Newman et al <sup>3</sup>	≥65	Men	2214	<0.90	13.9	12.5–15.3	22.3
		Women	2870		11.4	10.2–12.6	26.5
Vogt et al <sup>28</sup>	≥65	Women	1492	≤0.90	5.5	4.3–6.7	26.5
Coni et al <sup>29</sup>	>65	Men	112	<0.75	9.1‡	5.6–12.6	14.0§
		Women	153		9.1‡		14.0§
Fowkes et al <sup>4</sup>	55–74	Men	809	≤0.90	18.3‡	16.4–20.2	11.6§
		Women	783		18.3‡		11.6§
Newman et al <sup>30</sup>	≥60	Men	82	<0.90	26.7‡	20.4–33.0	21.4§
		Women	105		26.7‡		21.4§
Hiatt et al <sup>31</sup>	44–68	Men	410	<0.94	11.9‡	9.8–13.9	13.4§
		Women	540		11.9‡		13.4§
Criqui et al <sup>5</sup>	38–82	Men	275	≤0.80§	11.7‡	9.2–14.2	8.7§
		Women	338		11.7‡		8.7§
Schroll/Munck <sup>17</sup>	60	Men	360	<0.90	16.0	12.2–19.8	9.7
		Women	306		13.0	9.2–16.8	9.2

\*The prevalence was adjusted by applying the age and gender distributions and definitions of PAD in the other studies to the Rotterdam Study data set.  
†The age group 45–55 years was not considered in this comparison; the actual studied age group was 45 to 75 years or over.  
‡Prevalence in the total population; no separate estimates according to gender were reported.  
§Criqui et al<sup>5</sup> used a different approach to assess the prevalence of peripheral arterial disease; the standard AAI was not used, but 4 different noninvasive measurements of limb perfusion in the lower extremities.

En 2007, Aboyans publicó un estudio transversal multicéntrico en una población de EEUU, el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Lo interesante de este estudio es que analizó a una población sana de 1775 pacientes con ITB normal (1-1.3) tras haber excluido a aquellos con FRCV (tabaquismo activo, DM, DL, HTA). Analizó la correlación entre el valor del ITB con otros marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular como el SCORE cálcico o la existencia de placas ateroscleróticas en las coronarias. El sexo, peso y el alto nivel de educación se correlacionó positivamente con el ITB, mientras que el ser afroamericanos, los niveles de TG y el consumo en el pasado de tabaco se correlacionó negativamente con el valor del ITB. En el análisis multivariante, las mujeres tuvieron un ITB 0.02 más bajo que los hombres y los afroamericanos 0.02 menor que los blancos no hispánicos (368). Este estudio sugiere diferencias étnicas y de género en el valor del ITB, aunque las magnitudes son pequeñas, son significativas y pueden distorsionar la estimación de la EAP en estas poblaciones.

Recientemente, Fowkes publicó una revisión sistemática de la prevalencia de factores de riesgo asociados a la EAP en estudios comunitarios de 2000 a 2010. Se incluyeron 34 estudios, 22 realizados en países con altos niveles de ingresos y 12 con bajos niveles de ingresos. Se analizó una población total de 112.027 sujetos de los que 9347 tenían EAP. En los países con altos ingresos, en sujetos de 45-49 años, la prevalencia en mujeres fue 5.28% vs 5.41% en hombres ( $p>0.05$ ) y en sujetos de 85-89 años fue de 18.38% vs 18.83% ( $p>0.05$ ) respectivamente. En los países con bajos ingresos, la prevalencia en los hombres fue menor, en la población de 45-49 años de 2.89% y en los 85-89 años de 14.94%. Sin embargo, en las mujeres la prevalencia fue mayor que la de los varones, sobre todo en edades 45-49 años en las que fue de 6.31%. El tabaquismo fue el factor de riesgo más importante con una meta-OR 2.72 (2.39-3.09) en los de altos ingresos y meta-OR 1.42 (1.25-1.62) en los de bajo ingresos. La DM fue meta-OR 1.88 (1.66-2.14) vs 1.47 (1.29-1.68), HTA meta-OR 1.55 (1.42-1.71) vs 1.36 (1.24-1.50) e HCOL meta-OR 1.19 (1.07-1.33) vs 1.14 (1.03-1.25). Entre el año 2000 y 2010 se observó un incremento en la prevalencia de la EAP del 28.7% en los países de bajo y medianos ingresos y un 13.1% en los de altos ingresos (369).

### **Factores de riesgo asociados a la enfermedad arterial periférica**

La evidencia más sólida para la evaluación de la relación causal entre la EAP y sus factores de riesgo, proviene de estudios epidemiológicos que analizan la incidencia de esta enfermedad.

Los factores de riesgo que se han asociado a la EAP son: Tabaquismo, DM, HTA, DL, obesidad, consumo de alcohol, raza, Homocisteína, ERC, PCRhs y fibrinógeno y factores genéticos, que se van a describir brevemente.

#### ***Tabaquismo***

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo que más fuertemente se ha asociado a la EAP. La medición de este factor de riesgo varía según el estudio y aunque algunos han evaluado el grado de exposición con el índice acumulado en paquetes-años, la mayoría solo incluye la categoría clínica de ser fumador, exfumador o nunca fumador.

La asociación de riesgo en las distintas cohortes varía entre OR 1.94 (370) y 3.4 (371). Un estudio reciente que analizó la asociación de FRCV con el riesgo de EAP en varones, observó en una cohorte de 44.985 pacientes de EEUU, seguida durante 25 años, que la incidencia de esta enfermedad era dosis dependiente (RR 12.89 (8.59-19.34) para grandes fumadores vs no fumadores) y seguía una correlación lineal. Así como que la suspensión de este hábito reducía el riesgo de esta enfermedad con el tiempo, aunque al compararse con los no fumadores, los exfumadores de larga evolución (>20 años) seguían teniendo un riesgo mayor de EAP, RR 1.39 (1.10-1.76) (372).

En pacientes con EAP sintomática, la suspensión de este hábito se ha asociado tanto a un descenso de la mortalidad como a una mejora de la supervivencia libre de amputaciones. Armstrong analizó a una cohorte prospectiva de 739 pacientes en los que la deshabituación tabáquica se asoció con una reducción del riesgo de amputaciones y mortalidad global, RR 0.43 (0.22-0.86) y RR 0.40 (0.18-0.90) respectivamente (373). Lo que demuestra la importancia de la suspensión de este factor de riesgo.

**Fig. 36. Asociación de riesgo del tabaquismo con la EAP. Revisión de estudios clínicos en la población general.**

Estudio	Autor /Fecha	Tamaño muestral y tipo estudio	OR o RR Tabaquismo	Intervalo de confianza (95%)
<b>Estudio Framingham (370)</b>	Murabito, 1997	5246 Transversal	OR 1.94 (Variable paquetes/día)	1.69-2.25
<b>Estudio Framingham Offspring (363)</b>	Murabito, 2002	3313 Transversal	OR 2.00 (fumador vs nunca fumador) OR 1.03 (paquete/año)	1.10-3.4 1.02-1.03
<b>Estudio Cardiovascular Health (374)</b>	Newman, 1993	5084 Longitudinal	RR 2.55 (fumador vs nunca fumador) RR 1.01 (paquete/año)	1.76-3.68 1.01-1.02
<b>Rotterdam Study (375)</b>	Meijer, 2000	6450 Transversal	OR 2.69 (Fumador vs nunca fumador) OR 1.15 (Exfumador vs nunca fumador)	1.67-4.33 0.75-1.78
<b>Estudio MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) (371)</b>	Allison, 2006	6653 Transversal	OR 3.42 (fumador vs nunca fumador)	2.48-4.73
<b>Estudio prospectivo de cohorte de trabajadores de EE.UU (372)</b>	Joosten, 2012	44.985 Longitudinal	RR 12.89 (fumador de >25 cig/día vs nunca fumador)	8.59-19.34

### **Hipertensión**

La mayoría de los estudios relacionan a la HTA como factor de riesgo para la EAP. Como otros factores de riesgo, el grado de asociación es dependiente de la cohorte de estudio.

En la mayoría de los casos el análisis de este factor de riesgo es categórico por lo que es analizado como una variable dicotómica, sin poder relacionarse el grado de PA con el riesgo ateroesclerótico de MMII.

El rango de asociación de riesgo varía entre OR 1.32 en el estudio de Rotterdam (375) a otros como el de Framingham Offspring que fue de OR 2.2 (363).

En cohortes como la de Framingham o la de Joosten se observó un mayor grado de asociación dependiente del mayor grado de HTA o de la necesidad de precisar más medicación para su control (370, 372).

Aunque el riesgo relativo asociado a la HTA sea en algunos casos modesto, su alta prevalencia hace que su peso dentro de los factores de riesgo sea importante, sobre todo en población anciana. Por ejemplo, en el estudio de Rotterdam, la HTA fue después del tabaquismo el FRCV con mayor carga etiopatológica (17%) si se compara con la DM que fue solo 5.4% (375).

En 2011, Powell analizó una cohorte de 178 mujeres mayores de 45 años, seguidas durante 13.3 años, en la que la hipertensión arterial diastólica aislada no se asoció como factor de riesgo de EAP, RR 1.0 (0.4-2.8) respecto a RR 2.0 (1.3-3.1) de HTA sistólica (376). Este estudio sugiere que el valor pronóstico para el desarrollo de aterosclerosis periférica de la HTA es debida fundamentalmente al PA sistólica no controlada.

Dentro de los fármacos utilizados para el control de la HTA, existe una controversia sobre el uso de betabloqueantes en los sujetos con claudicación intermitente. En 2003, un estudio de realizado en 20 pacientes con HTA y clínica de claudicación intermitente, analizó el efecto del cambio de Betabloqueantes por calcioantagonistas. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en la PA del tobillo o en la microcirculación medida una sonda Doppler láser en el 1º dedo (377).

Un metanálisis clásico de 11 ensayos clínicos, demostró que su uso en pacientes con EAP y clínica de claudicación no severa no afectaba a la

3. 1. Índice Tobillo Brazo y Enfermedad Arterial Periférica

capacidad para caminar o los síntomas (RR -0.24 (-0.62 to 0.14)) (378). Por lo que parece seguro su uso en pacientes con EAP no severa.

**Fig. 37. Asociación de riesgo de HTA con la EAP. Revisión de estudios clínicos en la población general.**

Estudio	Autor /Fecha	Tamaño muestral y tipo estudio	OR o RR HTA	Intervalo de confianza (95%)
<b>Estudio Framingham (370)</b>	Murabito, 1997	5246 Transversal	OR 1.3 (PA normal-alta) OR 1.5 (HTA estadio 1) OR 2.2 (HTA estadio 2)	0.9-1.8 1.1-2.0 1.7-3.0
<b>Estudio Framingham Offspring (363)</b>	Murabito, 2002	3313 Transversal	OR 2.2	1.4-3.5
<b>Estudio Cardiovascular Health (374)</b>	Newman, 1993	5084 Longitudinal	RR 1.51	1.15-1.99
<b>Rotterdam Study (375)</b>	Meijer, 2000	6450 Transversal	OR 1.92 (ajustada a sexo y edad) Análisis multivariante OR 1.32	1.67-2.21 1.07-1.64
<b>Estudio MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) (371)</b>	Allison, 2006	6653 Transversal	OR 1.63	1.22-2.18
<b>Estudio prospectivo de cohorte de trabajadores de EEUU (372)</b>	Joosten, 2012	44.985 Longitudinal	RR 1.40 (1 fármaco) RR 2.07 (2 o más fármacos)	1.09-1.78 1.55-2.78

### ***Diabetes Mellitus***

La mayoría de los estudios epidemiológicos recogen esta variable de forma dicotómica (tener o no DM). Globalmente, se observa una fuerte asociación entre la DM y la EAP.

De las cinco grandes cohortes más importantes analizadas, cuatro encontraron una asociación estadística significativa con la DM que estuvo entre 1.89 (375) y 4.05 (374).

En la cohorte de Framingham Offspring, tras el ajuste multivariante, este FRCV dejaba de ser significativo. El autor justificó este hallazgo a una menor prevalencia de este factor respecto a otros FRCV clásicos: DM en varones 33% y mujeres 23% respecto a 60% y 69% de HTA o tabaquismo 60% y 49% (363).

En cohortes en las que se ha estudiado la asociación transversal entre la EAP y el nivel de glucemia, se ha relacionado el control metabólico con esta enfermedad. Beks analizó 631 pacientes de 50-74 años, divididos en: 67 DM conocidos, 170 DM no conocidos, 288 normoglucémicos, 170 con intolerancia a la glucosa. La prevalencia de EAP, definida con ITB<0.90, fue de 7.0% (normoglucémico), 9.5% (intolerancia glucosa), 15.1% (DM no conocido) y 20.9% DM conocidos ( $p<0.01$ ). Mediante regresión logística se observó una asociación entre HbA1c y la glucemia postprandial ser corregida (379).

En el ensayo clínico BARI 2D se aleatorizó a 1479 participante DM2 con ITB normal (0.91-1.30) a recibir una terapia insulinosensibilizadora vs insulina y se siguieron durante 4.6 años de media. Durante este periodo 303 pacientes (20.5%) fueron diagnosticados de EAP. En el análisis multivariante la HbA1c, la presión de pulso y el cociente Albumina/Creatinina se asociaron con un aumento del riesgo de EAP: RR 1.17 (1.09-1.26), 1.09 (1.01-1.17), 1.12 (1.05-1.19) respectivamente (380).

La evolución de la EAP en pacientes DM se ha sugerido que es peor que la de los pacientes que no son diabéticos. En una serie de 136 pacientes publicada en 2001, en la que un 43% fueron DM, se observó un riesgo mayor de amputaciones (OR 5.4,  $p<0.0001$ ), una mayor mortalidad (OR 3.1, 0.002) que además ocurrió en sujetos más jóvenes ( $64.7\pm 11.4$  vs  $71.1\pm 8.7$  años,  $p=0.04$ ) (381).

**Fig. 38. Asociación de riesgo de la DM a la EAP. Revisión de estudios clínicos en la población general.**

Estudio	Autor /Fecha	Tamaño muestral y tipo estudio	OR o RR Diabetes	Intervalo de confianza (95%)
<b>Estudio Framingham (370)</b>	Murabito, 1997	5246 Transversal	OR 2.6	2.0-3.4
<b>Estudio Framingham Offspring (363)</b>	Murabito, 2002	3313 Transversal	OR 2.3 (tras ajustada a edad y sexo)  Sin embargo en análisis multivariante no alcanzó significación estadística	1.5-3.6
<b>Estudio Cardiovascular Health (374)</b>	Newman, 1993	5084 Longitudinal	RR 4.05	2.785-5.90
<b>Rotterdam Study (375)</b>	Meijer, 2000	6450 Transversal	OR 2.0 (ajustada a sexo y edad) Análisis multivariante OR 1.89	1.6-2.5 1.02-3.50
<b>Estudio MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) (371)</b>	Allison, 2006	6653 Transversal	OR 2.12	1.57-2.87
<b>Estudio prospectivo de cohorte de trabajadores de EE.UU (372)</b>	Joosten, 2012	44.985 Longitudinal	RR 2.55	1.60-4.06

### ***Dislipemia***

En la mayoría de los estudios, el nivel de colesterol total es el valor más ampliamente relacionado con la EAP.

En los estudios analizados, la hipercolesterolemia se ha asociado con la EAP en un rango que se encuentra entre una OR 1.1 en el estudio Cardiovascular Health (374) y OR 1.63 en el estudio MESA (371).

En la cohorte de Framingham Offspring, la dislipemia se asoció como factor de riesgo independiente en el análisis univariante con una OR de 1.7, sin embargo su significación estadística desapareció tras el ajuste en el análisis multivariante (363).

Otras cohortes importantes como HPP (Honolulu Heart Program), que analizó 3450 hombres de más de 55 años durante 30 años, también describió esta asociación con la hipercolesterolemia, OR 1.36 (1.12-1.68).

El colesterol HDL tiene un papel protector en la EAP y en la mayoría de los estudios en los que ha sido evaluado se observa esta asociación. En el estudio de Rotterdam en el análisis multivariante la OR fue 0.58 (0.35-0.99) (375), Framingham Offspring OR 0.9 (0.8-1.0) (363), Cardiovascular Health Study RR 0.99 (0.98-1.00,  $p=0.02$ ). Este valor no fue evaluado en el estudio MESA ni en la cohorte de Framingham (370, 382). Estos hallazgos son una constante en otras cohortes como la publicada por Ness en el año 2000 en la que estudió un grupo de 1911 pacientes de  $80\pm 8$  años de edad media y en la que la OR de HDL fue en varones y mujeres de 0.948 y 0.965 respectivamente (383).

Otros estudios han relacionado el colesterol no-HDL<sup>42</sup> con un aumento del riesgo de EAP. Un estudio publicado en 1994, analizó una cohorte de 10.059 varones israelíes de 40-65 años sin ECV conocida que fue seguida durante una media de 5 años, en la que encontró una asociación entre no-HDL y la claudicación intermitente como marcador de EAP sin encontrarse esta significación con el HDL (384).

Otros marcadores relacionados con la EAP, es la ratio CT/HDL. Ridker publicó en 2001 un estudio de casos y controles en 140 varones con un rango de edad de 40 – 84 años y en el que analizó 11 variables lipídicas y

---

<sup>42</sup> Colesterol no-HDL: es el resultado del colesterol total - HDL

biomarcadores no lipídicos. De estas, la ratio CT/HDL se asoció fuertemente con esta enfermedad (OR 2.8 (1.3-5.9)) en el análisis multivariante (385).

Existen controversias en cuanto al papel de los TG en la EAP. En el estudio Edinburgh se analizaron 1.592 pacientes de 55-74 años, de los que un 18.7% eran DM o intolerantes a la glucosa. En el análisis multivariante los TG y la HTA fueron los únicos factores de riesgo que se mantuvieron asociados a la EAP, sugiriendo que sus incrementos podrían ayudar a explicar la alta prevalencia de esta enfermedad en pacientes DM (386).

Un estudio longitudinal realizado en Londres entre 1985 y 1990, observó en 415 fumadores con claudicación intermitente que el factor de riesgo más importante asociado al deterioro de la EAP era la hipertrigliceridemia (RR 1.8 (1.23-2.59)) (387).

Sin embargo, tanto en la cohorte de Framingham Offspring (363) como en el estudio Cardiovascular Health, los TG no alcanzaron una significación estadística (374).

**Fig. 39. Asociación de riesgo de la Dislipemia con la EAP. Revisión de estudios clínicos en la población general.**

Estudio	Autor /Fecha	Tamaño muestral y tipo estudio	OR o RR Dislipemia	Intervalo de confianza (95%)
<b>Estudio Framingham (370)</b>	Murabito, 1997	5246 Transversal	OR 1.2	1.1-1.3
<b>Estudio Framingham Offspring (363)</b>	Murabito, 2002	3313 Transversal	OR 1.7 (tras ajuste a edad y sexo) Sin embargo en análisis multivariante no alcanzó significación estadística	1.1-2.4
<b>Estudio Cardiovascular Health (374)</b>	Newman, 1993	5084 Longitudinal	RR 1.10	1.06-1.14
<b>Rotterdam Study (375)</b>	Meijer, 2000	6450 Transversal	OR 1.13 (ajustada a sexo y edad) Análisis multivariante OR 1.19	1.07-1.20 1.05-1.36
<b>Estudio MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) (371)</b>	Allison, 2006	6653 Transversal	OR 1.63	1.22-2.05
<b>Estudio prospectivo de cohorte de trabajadores de EEUU (372)</b>	Joosten, 2012	44.985 Longitudinal	RR 1.80	1.20-2.72

### **Obesidad**

La obesidad se ha convertido en una epidemia en países desarrollados que afecta tanto a niños como a adultos. Los estudios epidemiológicos demuestran un aumento de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares como DM2, HTA, dislipemia y otras comorbilidades como síndrome de apnea e hipopnea del sueño, ciertos tipos de cáncer. Esto provoca un mayor impacto en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, tales como la insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, muerte súbita y fibrilación auricular, lo que provoca un aumento de la mortalidad (388).

En la EAP la evidencia de este factor de riesgo no es consistente. En estudios clásicos, Bowling en base a una cohorte de varones israelíes, encontró una asociación significativa cuando el IMC superaba los 5 kg/m<sup>2</sup>, OR 1.24 (1.05-1.46) (384). En cohortes como la Framingham Offspring, en el análisis univariante, se encontró una asociación significativa (OR 1.4 (1.2-1.7)) que en el ajuste del análisis multivariante desaparecía (370).

Sin embargo, otras cohortes relacionan la obesidad como un factor protector. En el estudio Cardiovascular Health o MESA se observó que el peso se comportaba como un factor protector, RR 0.94 (0.91-0.97) y RR 0.97 (0.94-0.99) respectivamente (371, 374). En 1995, Beks publicó un estudio (Hoorn Study) en una cohorte holandesa de 2484 pacientes caucásicos, en la que la obesidad también se asoció inversamente con el riesgo a sufrir una EAP, OR 0.93 (0.86-0.99) por cada Kg/m<sup>2</sup> (379). Del mismo modo, en la cohorte de Honolulu, este factor mostró una fuerte asociación como protector de EAP (OR 0.64 (0.52-0.80)) (389).

Los investigadores del Cardiovascular Health, recientemente han intentado responder a la pregunta de si el IMC tenía relación con la EAP. Analizaron una cohorte de 5.419 pacientes no institucionalizados de EEUU de cuatro comunidades de más de 65 años. El IMC medio fue de 26.6±4.6, con un seguimiento de 13.2 años de mediana y una prevalencia de EAP 14% (N=776). En el análisis multivariante, el incremento de 5 unidades de Kg/m<sup>2</sup> se asoció con una reducción de la tasa de prevalencia de EAP del 0.92 (0.85-1.00) en la población general, sin embargo al analizar la cohorte de personas sanas que nunca habían sido fumadores, se observaba una tendencia al aumento de riesgo de 1.20 (0.94-1.52) (390). Con este estudio se sugiere que en personas ancianas

sanas y nunca fumadoras, importantes aumentos de peso pueden asociarse con un aumento del riesgo de EAP.

**Fig. 40. Asociación de riesgo de la Obesidad con la EAP. Revisión de estudios clínicos en la población general.**

Estudio	Autor /Fecha	Tamaño muestral y tipo estudio	OR o RR Obesidad	Intervalo de confianza (95%)
<b>Estudio Framingham Offspring (363)</b>	Murabito, 2002	3313 Transversal	OR 1.4 (tras ajuste a edad y sexo) Sin embargo en análisis multivariante no alcanzó significación estadística	1.2-1.7
<b>Estudio Cardiovascular Health (374)</b>	Newman, 1993	5084 Longitudinal	RR 0.94	0.91-0.97
<b>Estudio MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) (371)</b>	Allison, 2006	6653 Transversal	OR 0.97	0.94-0.99

### **Consumo de alcohol**

En estudios observacionales se ha sugerido que el consumo de alcohol pueda tener un efecto cardioprotector. En la literatura existe un debate en cuanto al papel real del consumo de esta sustancia en la mortalidad global de la población general. La ausencia de ensayos clínicos que puedan responder con una evidencia sólida a esta pregunta, hace que se hayan utilizado metanálisis de estudios observacionales para responder a esta cuestión.

Recientemente, Ronksley realizó una revisión sistemática y un metanálisis que incluyó 84 estudios prospectivos que analizaron el consumo de alcohol con la mortalidad global, enfermedad cardiovascular, incidencia de enfermedad coronaria o ECB. Como resultado, el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular en 21 estudios fue 0.75 (0.70-0.80), incidencia de enfermedad coronaria en 29 estudio RR 0.71 (0.66-0.77), mortalidad de causa coronaria en 31 estudios RR 0.75 (0.68-0.81), incidencia de ACV en 17 estudios RR 0.98 (0.91-1.06) y mortalidad por ACV en 10 estudios RR 1.06 (0.91-1.23). El análisis de la dosis respuesta reveló que el menor riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria se producía con 1-2 copas/día, pero la mortalidad por ACV se producía con  $\leq 1$  copa/día. Un análisis secundario de mortalidad global mostró que los consumidores bajos de alcohol tenían una reducción de la mortalidad respecto a los no consumidores (RR 0.87 (0.83-0.92)) (391).

Respecto a la EAP estos beneficios no son evidentes. Pocos estudios han evaluado la asociación del consumo de alcohol con la EAP. En la cohorte Framingham Offspring se analizó este valor sin encontrarse una significación en el análisis estratificado por edad y sexo (OR 1.0 (0.9-1.1)) (363).

En el estudio de Rotterdam, en el análisis estratificado por edad y sexo parece existir una tendencia a que un consumo superior a los 20 gr/día pueda ser un factor de riesgo (OR 1.24 (0.99-1.55), sin embargo en el análisis multivariante esta significación desapareció (OR 1.00 (0.87-1.42)) (375). Un análisis posterior de esta cohorte centrado en la exploración del consumo del alcohol, observó una correlación inversa entre el consumo de alcohol y la EAP en mujeres, pero no en hombres. Se realizó un análisis estratificado para evaluar si el tabaquismo podría ser un factor de confusión. En los varones no fumadores el riesgo fue de OR 0.86 (0.46-1.63) para un consumo de 10 g/día, 0.75 (0.37-1.55) para 11-20 g/día y 0.68 (0.35-1.34) para 20 g/día. En las mujeres no

fumadores el riesgo fue de OR 0.65 (0.48-0.87), 0.66 (0.42-1.05), y 0.41 (0.21-0.77) respectivamente (392). Este estudio, aunque con las limitaciones propias de su diseño, sugiere un efecto beneficioso del consumo de alcohol moderado fundamentalmente en mujeres no fumadoras (392).

En el estudio Edinburgh que analizó a una cohorte de 1592 hombre y mujeres, de 55-74 años con el objetivo de evaluar la prevalencia y factores de riesgo asociados a la EAP, observó que el consumo de alcohol en mujeres no se asociaba con cambios en ITB, sin embargo, en los varones se correlacionaba con una elevación en el valor del ITB lo que indicaría una menor enfermedad. En la regresión múltiple sólo el consumo de vino y no de cerveza o licor mantuvo significación estadística (393). Con este estudio se sugiere que el consumo de alcohol en forma de vino pueda reducir el riesgo de EAP y no otros tipos de alcohol.

### ***Enfermedad renal***

En los diabéticos con enfermedad renal crónica (ERC) es frecuente encontrar una asociación con la EAP, sobre todo en enfermos terminales.

Guerrero publicó en 2006 una serie de 73 pacientes (60.27% varones), con edad media de  $58 \pm 15$  años, ERC estadio IV y V en la que se observó una prevalencia del 19% en la EAP y esta se asoció con un incremento significativo de la mortalidad a los 5 años, 64% vs 20% respecto a los que no padecía EAP ( $p=0.004$ ) (394).

Un estudio de casos y controles de una cohorte de finlandeses, comparó 136 enfermos con ERC moderada a severa con 59 controles sanos de similares características clínicas. La prevalencia de la EAP fue de 22% en el grupo en predialisis, 30.6% en diálisis, 14.6% en trasplantados y 1.7% en el grupo control ( $p=0.001$ ). La prevalencia de calcificación arterial fue 23.7%, 41.7%, 23.1% y 3.4% ( $p<0.001$ ) respectivamente (395). Este estudio sugiere un aumento de la prevalencia de la EAP y calcificación arterial periférica con el empeoramiento de la función renal.

O'Hare analizó la prevalencia de la asociación de ambas enfermedades, describiendo un margen del 46-2.4%. Esa falta de precisión está probablemente relacionada con la variabilidad clínica de las series analizadas (396).

**Fig. 41. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2001;12(12):2838-47.**

Authors	No. of Patients	Population	Diagnostic Criteria Used					Prevalence (%)
			Prior Diagnosis of PAOD <sup>b</sup>	Amputation or Revascularization	Claudication	Gangrene	Decreased Pulses	
USRDS (3)	35,438	Incident dialysis	x	x	x	x	x	15
Webb <i>et al.</i> (17)	325	Prevalent dialysis			x			19
HEMO Study (16)	936	Prevalent hemodialysis	x	x	x	x		23
USRDS (3)	369	Incident transplant	x	x	x	x	x	2.4
Morrissey <i>et al.</i> (19)	39	Prevalent diabetic transplant (4 yr after transplant)		x			x	30
Kasiske <i>et al.</i> (18)	46	Prevalent transplant (15 yr after transplant)		x				15
Morrissey <i>et al.</i> (19)	65	Prevalent kidney-pancreas transplant (4 yr after transplant)		x			x	46

<sup>a</sup> USRDS, United States Renal Data System; HEMO, Hemodialysis; PAOD, peripheral arterial occlusive disease; ESRD, end-stage renal disease.  
<sup>b</sup> Patients with claudication or abdominal aortic aneurysms were also included in this category.

La asociación de ERC y EAP se ha relacionado con un aumento de la mortalidad en multitud de estudios. Liew analizó la mortalidad en una cohorte de 1.079 enfermos renales en los que se había realizado un ITB. El seguimiento a los seis años mostró una prevalencia del 28% (n=284). Al analizar la asociación de riesgo de estas patologías, se observó que en pacientes con ERC y EAP una OR de 2.4 (1.5-3.7, en los que tenían solo ERC la OR fue de 2.0 (1.2-3.4) y en el grupo con solo EAP OR 1.8 (1.2-2.7) (397).

El impacto de la ERC en la EAP fue estudiado por O'Hare en 2005 mediante el análisis de una cohorte de 5787 varones veteranos con clínica de claudicación o lesiones vasculares. El 30% (n=1742) tenía un ERC moderada (FG 30-59 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>) y un 8% severa (<30 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>) y éstas se asociaron con un incremento de riesgo OR 1.32 (1.13-1.53) y OR 2.97 (2.39-3.69) respectivamente (398).

En cohortes que analizan la prevalencia de la EAP y sus factores de riesgo, se ha descrito una asociación con los marcadores de la función renal. En el estudio Strong Heart, que analizó una cohorte de 4549 indios americanos, refirieron una asociación de riesgo entre la micro y macroalbuminuria con la EAP en el análisis multivariante, OR 1.79 (1.21-2.66) y OR 2.54 (1.58-4.09) respectivamente (399). Recientemente Joosten ha publicado un estudio de

casos y controles, en base a dos cohortes prospectivas, NHS (Nurses' Health Study) y HPFS (Health Professionals Follow-up). Comparó 288 casos de EAP de ambas cohortes que emparejó con tres controles de las mismas cohortes y comparó la relación con marcadores de función renal como Cistatina C<sup>43</sup>,  $\beta$ -microglobulina<sup>44</sup> y creatinina. En el análisis multivariante en la cohorte de los varones se encontró una asociación de estos marcadores con la EAP; RR Cistatina C RR 1.63 (1.23-2.09),  $\beta$ -microglobulina 1.61 (1.23-2.09) y Creat 1.41 (1.10-1.81) (400).

### **Factores Genéticos**

Los factores genéticos parecen tener un cierto papel en la EAP, pero los datos son limitados en la actualidad y es un área en desarrollo.

En la población de San Diego, Wassel analizó 2404 pacientes con una edad media de  $59 \pm 11$  años, de los que 66% fueron mujeres y 42% caucásicos. La prevalencia de EAP fue de 2.6% y la historia familiar de EAP en un paciente de primer grado, se asoció con OR 1.83 (1.03-3.26) que fue más significativo en los casos de mayor gravedad ( $ITB \leq 0.7$ ) OR 2.42 (1.13-5.23) (401). Este estudio sugiere la probable existencia de algún factor genético o ambiental o ambos que contribuyen al desarrollo de la arteriosclerosis vascular periférica.

El advenimiento de la genética ha llevado a que el estudio genético esté cada vez más disponible. El genotipado de determinadas patologías como la EAP resulta interesante ya que permite estudiar el papel del genoma en la clínica. Recientemente, Murabito ha publicado un metanálisis de 21 genomas en una cohorte de 41.692 europeos de los que 3409 tenían una EAP. De los genes analizados solo dos de ellos y un SNP se han asociado con un mayor riesgo de EC; DAB21P (rs12290547,  $p=3.6 \times 10^{-5}$ ), CYBA (rs3794624,  $p=6.3 \times 10^{-5}$ ) y el rs1122608 (LDLR,  $p=0.0026$ ). Sin embargo, no se encontró una asociación con la EAP (402).

<sup>43</sup> Cistatina C: Biomarcadores de la función renal que tiene mayor sensibilidad a cambios en el filtrado glomerular que la creatinina y que en los últimos años ha cobrado especial importancia por su papel en la estratificación del riesgo cardiovascular.

<sup>44</sup>  $\beta$ -2-microglobulina es un polipéptido identificado en la orina de pacientes con enfermedad tubular renal. También forma parte de la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) clase I de todas las células nucleadas y presenta cierta analogía de secuencia con la región constante CH-3 de las inmunoglobulinas. Además, se sintetiza en los linfocitos y sus niveles séricos dependen de la renovación de la membrana celular.

Sin embargo, Kullo realizó un estudio de casos y controles, en el que comparó a 740 pacientes con EAP ( $70 \pm 11$  años, 63% varones) con 1051 controles ( $70 \pm 12$  años, 61% varones), en el que se observó una asociación con un SNP (rs653178 en el locus ATXN2-SHB3), que se ha sugerido que tiene un efecto pleiotrópico natural a través de la activación de vías inflamatorias o regulando la función inmune (403).

Este campo está iniciando y es de esperar que en el futuro depare resultados más concluyentes. De momento, solo se puede sugerir una probable relación entre la genética y la EAP.

### ***Raza y etnia***

Los datos que asocian la raza con la EAP son limitados a causa de que los principales estudios se han realizado en caucásicos. Varios estudios sugieren que los africanos y afroamericanos puedan tener un mayor riesgo de EAP que otras razas.

En 2012, Guerchet publicó un estudio transversal en dos ciudades africanas, Bangui (República Central de África) y Brazzaville (Congo), en las que analizó a 976 sujetos. La prevalencia de EAP fue de 15% en Bangui y 32.4% en Brazzaville, observándose una fuerte asociación con la HTA, OR 4.14 (1.65-10.42) y OR 2.17 (1.16-4.06) respectivamente (404).

En el estudio Cardiovascular Health, la asociación de riesgo en sujetos no caucásicos fue OR 2.12 (1.31-3.44) (374) y en el estudio MESA OR 1.67 (1.23-2.26) (371).

En la cohorte del estudio de San Diego se analizó a un total de 2343 pacientes con una edad media de 60.1 años. Se registraron 104 casos de EAP (4.4%) y al analizar la raza se observó que los afroamericanos ( $n=25$ ) tenían un mayor riesgo de padecer una EAP que los caucásicos (OR 2.34 ( $p<0.048$ )), en lo que también se observó una mayor prevalencia de DM (11.4 vs 3.8,  $p<0.05$ ), HTA (49.5 vs 34.5,  $p<0.05$ ) y mayor IMC (29.9 vs 26.7,  $p<0.05$ ) (405).

Sin embargo, un estudio más reciente realizado en dos cohortes de Luisiana y Florida con un total de 794 pacientes con disfunción ventricular izquierda ( $FEVI \leq 40\%$ ) observó diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de EAP entre caucásicos (25.9%), hispánicos (13.4%) y afroamericanos (13.7%) ( $p<0.001$ ) (406).

3. 1. Índice Tobillo Brazo y Enfermedad Arterial Periférica

En otras poblaciones, la prevalencia no parece ser superior a la de los caucásicos y en algunos casos es menor. Un estudio en una cohorte prospectiva japonesa de 2954 sujetos que fue seguida durante 7.1 años describió una prevalencia de tan solo 1.4% (407). En el estudio MESA, tanto los hispánicos como los chinos fueron razas que tuvieron un factor protector para padecer EAP, OR 0.49 (0.32-0.76) y OR 0.39 (0.22-0.69) respectivamente (371). En la cohorte de indios americanos (The Strong Heart Study) la prevalencia de EAP fue de 5.3% que es inferior a las de otras cohortes caucásicas (399).

**Fig. 42. Prevalencias de EAP en distintas cohortes de estudio de EAP. Tomado de Fabsitz RR et al. Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. American journal of epidemiology. 1999;149(4):330-8.**

Study and year (ref. no.)	Country or cohort	Age range (years)	No.	ABI cutoff point	Prevalence (%)		
					Men	Women	Both
De Backer et al., 1979 (8)	The Netherlands	18–50	1,039	<0.90			3.0
	Belgium	40–55	1,003		4.0		
Beach and Strandness, 1980 (9)	Persons with diabetes	12–90	494	≤0.95			12–33
Komitzer et al., 1979 (10)	Belgium	40–55	1,542	≤0.90	5.1		
Schroll and Munck, 1981 (11)	Denmark	60	666	<0.90	16.0	13.0	14.3
Criqui et al., 1985 (12)	Lipid Research Clinics	38–82	613	≤0.80			11.7†
Pomrehn et al., 1986 (13)	Lipid Research Clinics	66 (average)	848	<0.95	7.5	19–24	
Gofin et al., 1987 (14)	Jerusalem Lipid Research Clinic	35–59	1,592	<0.90	4.2	5.4	
Hiatt et al., 1990 (7)	San Luis Valley Diabetes Study	21–75	950	<0.90			7.1
				<0.94			12.0
Newman et al., 1991 (15)	SHEP*	61–89	187	<0.90	26.0	28.0	
Stoffers et al., 1991 (16)	Limburg PAOD* Study	45–75	18,884	<0.95	6.7	5.6	6.1
Fowkes et al., 1991 (17)	Edinburgh Artery Study	55–74	1,592	<0.90			9.0
Vogt et al., 1993 (18)	PAD patients	65–93	1,492	≤0.90		5.5	
Newman et al., 1993 (19)	Cardiovascular Health Study	≥65	5,084	<0.90	13.8	11.4	12.4
Zheng et al., 1994 (41)	ARIC* Study	45–64	15,175	≤0.90	3.1‡	3.9‡	
					2.0§	2.7§	
Fabsitz et al. (current study)	Strong Heart Study	45–74	4,276	<0.90	4.8	5.6	5.3

\* SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Project; PAOD, Peripheral Arterial Occlusive Disease; ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities.  
 † Includes criteria for peripheral arterial disease in addition to ankle brachial index.  
 ‡ Blacks.  
 § Whites.



### **Valor de homocisteína, fibrinógeno y PCRhs**

En estudios observacionales, el alto nivel de homocisteína se ha asociado como un factor independiente para el desarrollo de un ECV, ECB o EAP. En estudios experimentales, la homocisteína provoca un estrés oxidativo, daños endoteliales y favorece la aterotrombosis (408).

Esta observación se ha intentado demostrar en ensayos clínicos. Lonn aleatorizó a 5522 pacientes mayores de 55 años con DM o ECV establecida a tomar 2.5 mg de Ac. Fólico, 50 mg de Vitamina B6 y 1 mg de Vitamina B12 o placebo, con el objetivo de valorar la asociación con mortalidad de causa cardiovascular, IAM o ACV. Tras una media de cinco años de seguimiento, no se observó diferencias en la mortalidad de ambos grupos, 19.8 vs 18.8% ( $p=0.41$ ) y se observó un mayor riesgo de hospitalización por una angina inestable en el grupo de tratamiento activo (RR 1.24 (1.04-1.49)) (409).

Muchos estudios han examinado la asociación de riesgo de la homocisteína con la EAP con resultados conflictivos. En el estudio Rotterdam en el análisis multivariante se estimó una OR 1.46 (1.10-1.93) (375). En el estudio MESA, tras el ajuste por edad, sexo, etnia y FRCV, la homocisteína mostró un ligero incremento de riesgo de EAP (OR 1.15 (1.02-1.31)) que desaparecía tras incluir en el ajuste a los nuevos factores de riesgo (OR 1.13 (0.99-1.30)) (371). Ridker publicó un estudio de casos y controles, en el que valoró los niveles de nuevos biomarcadores, en 140 pacientes con EAP respecto a 140 pacientes sanos apareados por edad y hábito tabáquico. En el análisis multivariante, la homocisteína no alcanzó una significación estadística ( $p=0.7$ ) (385).

Mansoor publicó un estudio de casos y controles en el que comparó los niveles plasmáticos de homocisteína y cobre de 65 pacientes con EAP con 65 personas sanas de similares características clínicas. En el grupo de casos se observó una correlación positiva entre los niveles de cobre plasmático y homocisteína, que no se producía en el grupo control. En los pacientes con lesiones ateroscleróticas infrainguinales se observó una mayor concentración de cobre, selenio y calcio que sujetos sanos (410). Este estudio sugiere que el papel aterogénico de la homocisteína puede estar relacionado con interacciones dependientes del Cobre.

Un metanálisis de 14 estudios observacionales, que incluyó un total de 2291 pacientes con EAP que fueron comparados con 6525 controles, mostró que

niveles de homocisteína fueron 4.31  $\mu\text{mol/l}$  superiores a los controles sanos. Lo que sugiere que la hiperhomocisteinemia pueda ser un marcador de EAP o esté implicada en el desarrollo de esta enfermedad (411).

El ácido fólico y el grupo de vitaminas B (1, 6 y 12) reducen los niveles plasmáticos de homocisteína, por lo que se sugiere un posible efecto protector a nivel vascular. Schernthaner realizó un ensayo clínico que intentó analizar el efecto del 5 mg de Ac. Fólico y Vitaminas del grupo B (50 mg Tiamina, 50 mg Piridoxina y 0.05 mg Cianocobalamina) respecto a placebo, a un grupo de 65 enfermos con EAP durante 6 semanas. El objetivo del estudio fue valorar el efecto en los niveles de homocisteína y marcadores subrogados de daño vascular como (IL6, IL8, IL18, MCP-1, Factor tisular y el inhibidor del factor tisular). Como resultados, en el grupo de tratamiento, se observó una reducción significativa del 33% en los niveles basales de homocisteína. Sin embargo, no se produjeron cambios en ninguno de los marcadores de daño vascular (412). Por lo que se concluye que el uso de suplementos de folatos o vitaminas del grupo B, no tienen influencia en la respuesta inflamatoria.

Recientemente, se ha publicado un metanálisis en la Cochrane Library, que se analiza los resultados de dos ensayos clínicos. El primero con 133 pacientes en el que se describió una mejora el valor de ITB en pacientes que recibieron Ac. Fólico o 5-Metilteterafofolinato respecto a placebo, incremento medio 0.07 (0.04-0.11,  $p < 0.001$ ) y 0.05 (0.01-0.10,  $p = 0.009$ ) respectivamente. El segundo con 18 pacientes en el que no se encontraron diferencias en el valor de ITB con el tratamiento de suplementos vitamínicos del grupo B (413). Se concluye que no hay una evidencia sólida para recomendar el uso de reductores de los niveles de homocisteína.

Tanto la PCRhs como el fibrinógeno son dos marcadores inflamatorios que han mostrado estar asociados con la EAP en muchos estudios. En el estudio de Ridker al comparar el primer con el cuarto cuartil de los niveles de PCRhs y Fibrinógeno se asociaron con un incremento de riesgo, RR 2.8 (1.3-5.9) y RR 2.2 (1.1-4.7) respectivamente (385). En la cohorte de Honolulu, Curb describió una asociación de riesgo OR 1.28 (1.08-1.51) en análisis multivariante (389).

**Fig. 43. Asociación de riesgo de marcadores inflamatorios con la EAP. Revisión de estudios clínicos en la población general.**

Estudio	Autor /Fecha	Tamaño muestral y tipo estudio	OR o RR PCRhs	OR o RR Fibrinógeno
<b>Estudio Framingham Offspring (363)</b>	Murabito, 2002	3313 Transversal	No evaluada	Multivariante OR 1.2 (1.1-1.4) Por cada 50 mg/dl
<b>Rotterdam Study (375)</b>	Meijer, 2000	6450 Transversal	No evaluada	Multivariante OR 1.46 (1.10-1.93)
<b>Estudio MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) (371)</b>	Allison, 2006	6653 Transversal	OR 1.29 (1.12-1.49) ajustado a sexo, edad, raza y FRCV. En el ajuste que incluye además nuevos marcadores pérdida significación OR 1.02 (0.85-1.22)	OR 1.31 (1.16-1.48) ajustado a sexo, edad, raza y FRCV. En el ajuste que incluye además nuevos marcadores OR 1.18 (1.01-1.39)

### **Índice Tobillo-Brazo**

El Índice Tobillo-Brazo (ITB) es el cociente entre la presión arterial sistólica medida entre tobillo y el brazo. Este valor relaciona las presiones de la arteria tibial posterior o pedia con la presión de la arteria braquial.

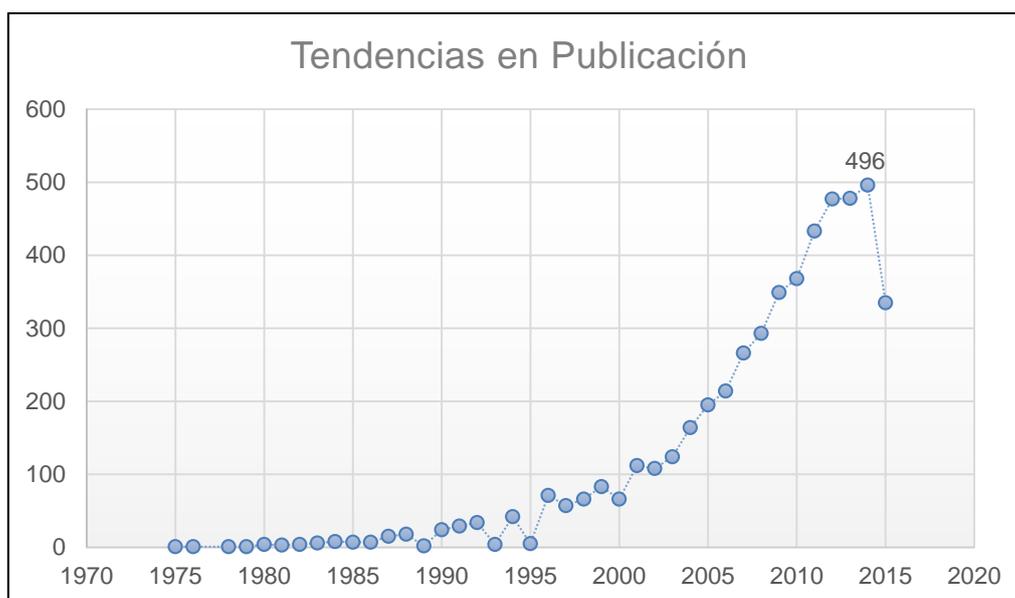
$$ITB = \frac{\text{PAS más elevada entre arteria pedia y/o tibial posterior}}{\text{PAS más elevada entre las arterias}}$$

La EAP se define con un resultado en el ITB  $\leq 0.90$ . Este valor fue validado en estudios clásicos por Yao (414) y Carter (415) en los que se observaron una sensibilidad y especificidad técnica del 97% y 100% respectivamente, al compararse con la arteriografía que es la prueba de referencia para el diagnóstico de la EAP, ya que permite localizar y cuantificar la estenosis de la placa aterosclerótica (414, 416).

El ITB tiene la capacidad para discriminar entre dos extremos, la existencia de EAP o su ausencia. Existen limitaciones éticas para la validación de esta técnica en poblaciones en las que no se sospeche la enfermedad. Los efectos secundarios de la arteriografía, como radiación y uso de contrastes nefrotóxicos, hacen que no se puedan realizar estudios en personas sanas o jóvenes y se asume que este grupo no sufre EAP. Si esta técnica se aplica a la población general, su sensibilidad y especificidad se reducen a cerca del 80% y 97% respectivamente.

El interés por esta técnica ha sido creciente en los últimos años y en 2014 se alcanzó un pico de frecuencia de publicaciones de 496 artículos/año.

**Fig. 44. Tendencias de publicación con el término “ankle brachial index” en Pubmed. Gráfica realizad mediante búsqueda 18.09.15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ankle+brachial+index>**



*La realización de esta técnica e interpretación, está ampliamente desarrollada en la publicación 1, incluida en la sección de resultados del texto actual, se remite a ella para su detallada lectura.*

Esta técnica tiene varias limitaciones: a) Si la lesión es distal al tobillo, no será detectada a no ser que se realice un índice dedo-brazo b) Es una técnica sensible a la altura del paciente, cuanto más alto es el sujeto, ligeramente mayor será el resultado del ITB (417) c) En las mujeres afroamericanas, independientemente de la talla, el ITB suele ser ligeramente mayor (368) d) La rigidez arterial provocada por la calcificación arterial provoca valores de ITB > 1.40 lo que impide el diagnóstico de EAP. En esos casos, la sociedad americana del corazón recomienda evaluar el índice dedo-brazo (418).

**Límites para el diagnóstico de la EAP**

Los estudios que han comparado el ITB con otros métodos imagen para determinar la presencia de EAP, varían según la población de estudio y la técnica utilizada para detectar el flujo. En la siguiente figura se presenta un resumen de algunos de esto estudios.

**Fig. 45. Estudios que evalúan el punto de corte óptimo para el diagnóstico de la EAP. Tomado de Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;126(24):2890-909 (418).**

Authors, Year	Study Population	Method for Determination of Optimal ABI	Optimal ABI Cutoff Proposed
Carter, <sup>56</sup> 1969	Inpatients: 202 diseased limbs, 86 control subjects	95% Confidence limit for limbs without PAD	0.97
Sumner and Strandness, <sup>45</sup> 1979	48 Control subjects	Normal minus 2 SD (1.08±0.08)	0.92
Bernstein et al, <sup>57</sup> 1982	Patients with angiographically significant PAD	95% Confidence limit for limbs without PAD	0.85
Ouriel et al, <sup>40</sup> 1982	218 PAD patients (56 limbs not tested, 247 limbs with claudication, 58 with rest pain, ulcers, or gangrene), 25 control subjects (<30 y old, no RF, triphasic Doppler waveforms)	ROC curve analysis	0.97
Stoffers et al, <sup>28</sup> 1996	Community and vascular laboratory	ROC curve analysis	0.97 (If pretest probability 33%) 0.92 (If pretest probability 50%)
Lijmer et al, <sup>38</sup> 1996	441 Inpatients (PAD suspicion)	ROC curve analysis	0.98 (Corrected)
Guo et al, <sup>50</sup> 2008	298 Inpatients, cardiology PAD prevalence (angiography): 7%	ROC curve analysis	0.95
Clairotte et al, <sup>48</sup> 2009	146 Patients (296 limbs) undergoing color duplex (diabetes group, 83), PAD prevalence: 33% non-diabetes mellitus, 27% diabetes mellitus	ROC curve analysis	1.00 (1.04 in the absence of diabetes mellitus)

ABI indicates ankle-brachial index; PAD, peripheral artery disease; RF, radiofrequency; and ROC, receiver-operating characteristic.

Los estudios más clásicos utilizaron intervalos de confianza del 95% para estimar el valor límite de ITB para el diagnóstico de EAP, aportando valores de 0,85 a 0,97. Estudios posteriores utilizó el área bajo la curva (AUC) en las curvas ROC para su determinación, que son muy dependientes de la probabilidad pretest aceptada en el estudio y es justifica la disparidad en los límites aportados (0,97 a 0.92).

Desde una perspectiva bayesiana, el punto de corte óptimo depende de la probabilidad pretest y ésta de parámetros clínicos, historia clínica y el examen físico. Es por esto que, en poblaciones con distintas características, una misma técnica pueda obtener probabilidades distintas para el diagnóstico de una enfermedad.



Capítulo 3. Índice Tobillo Brazo  
3. 1. Índice Tobillo Brazo y Enfermedad Arterial Periférica

El valor de ITB  $\leq 0,90$  ha sido evaluado los siguientes estudios:

Autor y Año	Población	Características de la población	Método de comparación n	Resultados
<b>Allen, 1996 (419)</b>	200 pacientes de laboratorio Cir. vascular	DM2 con rango de edad de 25-96 años (Media 63). 93% varones. ITB medido antes y después de ejercicio,	Doppler Vascular Color	Consideró gravedad de EAP en moderada 0.9-0.6 y severa $<0.6$ . AUC 83% en reposo (Kappa 0.66) y AUC 85% tras esfuerzo (Kappa 0.69)
<b>Premalatha, 2002 (420)</b>	100 DM2 con pie diabético	Edad media 59.5+/-10.1. Evolución DM 11.7+/- 8.1 años.		S: 70.6% y Especificidad (E) 88.5% (Kappa=0.20)
<b>Schröder 2006 (421)</b>	216 sujetos. Excluyó ITB $>1.30$ , IMC $>30$ , FA	64.4% varones. 64.4 años de media. 37.5% Claudicación Intermitente. 34.3% DM. 30.1% fumadores. 21.8% exfumadores. 76.4% HTA. 66.2% DL.		Evaluó dos técnicas para evaluar el ITB. La primera la clásica en la que en el numerado se usa el valor menor del tobillo con S 89%, E 93%, VPP 0.93, VPN 0.88 y la segunda en la que en el numerador se usa el valor mayor del tobillo con S 68% y E 99%, VPP 99%, VPN 74%
<b>Williams 2005 (422)</b>	68 individuos DM con y sin neuropatía diabética	85% DM2. 74% Varones. Edad media 66 $\pm$ 3 años. 100% caucásicos.		En los sujetos sin neuropatía: S 100% y E 88%. Valor Predictivo Positivo (VPP) 100%, Precisión (P) 95% En sujetos con neuropatía: S 53%, E 95%, VPP 80%, P 84%
<b>Lijmer 1996 (423)</b>	441 pacientes	Edad media 63 (40-91). 66.21% varones		Realizó análisis de ITB y Ondas de Presión. Si estenosis es $\geq 50\%$ , el ITB=0.91: S 79% y E 96%. AUC del 95% $\pm 0.02$
<b>Niazi 2006 (424)</b>	107 pacientes Excluyó ITB $\geq 1.40$	Edad media 69 años. 54% Varones. 77% HTA. 68% DL. 32% DM2. 24% Fumadores.	Angiografía	Si estenosis es $\geq 50\%$ con ITB $<0.9$ tuvo una S 84% y E 64%.
<b>Guo 2008 (425)</b>	298 pacientes	66.8% Varones. Edad media 64.9 $\pm$ 11.3 años. Fumador 45%. EC 53%. DM2 22.8%. DL 33.9%.		Sensibilidad del ITB en estenosis $\geq 30\%$ : AUC (0.786), $\geq 50\%$ AUC 0.927, $\geq 70\%$ AUC 0.963. El límite del ITB de 0.95 mostró tener una S 91% y E 86% para detectar estenosis $\geq 50\%$

El diagnóstico de la EAP con un valor de 0.90 encontró en estos estudios una especificidad bastante elevada (83%-99%) pero menor sensibilidad (68%-91%).

EL ITB debe interpretarse en base a la probabilidad PAD, sobretodo en valores limítrofes, entre 0.91 y 1.00 deben ser límite considerado. Por ejemplo, para una mujer de 45 años de edad con dolor en la pantorrilla atípico y sin FRCV con un ITB de 0.91 es poco probable que tenga realmente EAP. Sin embargo, un hombre con clínica de claudicación intermitente, fumador y un ITB 0.96 es probable que tenga EAP. Por lo tanto, el juicio clínico es importante a la hora de interpretar los resultados ABI.

### ***Valor anormalmente elevado del ITB***

Fisiológicamente, la PAS en el tobillo es mayor que en el brazo. Existen dos teorías que explican este hallazgo. La primera y más aceptada, se basa en la amplificación de la onda sistólica conforme avanza por el sistema vascular por la suma de la onda refleja que se forma como consecuencia de la resistencia de las arteriolas distales (426). La segunda teoría se basada en la hipótesis de la remodelación vascular que se produce como respuesta al aumento de la presión intraluminal que provoca un remodelado vascular, con un engrosamiento del grosor de la pared, sin que se produzcan cambio en el radio interior (427). Esta hipótesis se basa en estudios en recién nacidos, en los que el  $ITB < 1.0$  y se incrementa a los 2-3 años de edad a valores similares a los de los adultos cuando se inicia la marcha (428).

Sin embargo, en algunos pacientes la arteria tibial posterior o pedia es incompresible y la PAS en esa localización no puede medirse a pesar de inflar el manguito a  $>300$  mmHg. En otros casos registro de PAS pedia o tibial posterior es mucho mayor que la PAS de la arteria braquial y como resultado es el ITB que excede los límites normales, entre 1.0 y 1.30 o 1.40 (según estudio). Estas situaciones son debidas a la calcificación de la pared arterial que puede ocurrir en la calcinosis, DM o en el estadio final de una ERC (429). Cuando esto ocurre, no es posible detectar una lesión estenótica (430). En estos casos se propone la medición de Índice dedo-brazo (IDB) o el análisis de la forma de la onda en el Doppler (velocidad pico de onda de flujo  $>10$  cm/s). La medición del IDB es útil

porque los vasos de los dedos no suelen calcificarse y se considera normal si el valor es  $\geq 0.7$ .

### ***Prevalencia de ITB elevado***

Aboyans realizó un estudio transversal en una población de 510 pacientes en los que la mayoría fueron varones (87.8%) con una edad media de 68 años (30-100) y de alto RCV (DM 37.1%, HTA 79.2%, DL 79.2%, consumo acumulado de tabaco medio de 48.6 paq/año, EAP 74.9% y revascularización de miembros inferiores 34.9%). El ITB bajo ( $\leq 0.90$ ) se registró en el 57.8% y elevado ( $\geq 1.40$ ) en el 2.1%. Este último grupo, se asoció fuertemente con DM (OR 16.0,  $p < 0.001$ ) y mediante el IDB y el análisis de la ondas de pulso, la EAP fue diagnosticada en el 85.7% (431).

En 2005, Resnick analizó a 5083 sujetos del estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), estudio nacional de supervivencia de sujetos no institucionalizados de EE.UU. Al analizar la población, el ITB bajo se registró en el 5% (N=369) mientras que el ITB elevado ( $> 1.40$ ) fue en 1.4% (N=80). Al analizar este último grupo, se observó una alta prevalencia de FRCV, a pesar de no se alcanzara una diferencia estadísticamente significativa por el reducido tamaño muestral (432). Este estudio fue criticado metodológicamente por el hecho de que usó únicamente la arteria braquial derecha para la evaluación del ITB, lo que pudo haber sobrestimado el valor real del ITB (433).

### ***Factores asociados a ITB elevado***

Un estudio retrospectivo realizado en Finlandia analizó a 1762 pacientes con sospecha de EAP. Las características de esta población fueron: edad media de  $69.5 \pm 11.7$  años, 59.1% hombres, con claudicación intermitente el 56.1% y 31.4% con lesiones vasculares (úlceras, gangrena,...). De estos, el 64.6% (N=1139) tenía un ITB bajo y 8.4% (N=148) un ITB elevado ( $\geq 1.30$ ). En este grupo, se amplió el estudio mediante arteriografía al 62.2% (N=92) y al resto con IDB. La EAP se confirmó en el 45,94% (N=68) de los sujetos con ITB elevado. Los factores de riesgo que se asociaron al ITB elevado con la EAP fueron el tabaquismo (OR 5.63 (1.22-26.00)), ECV (OR 3.44 (1.48-8.12)), fallo renal (OR 10.31 (2.07-51.30))) (434).

El ITB elevado se ha asociado con un aumento de la morbilidad cardiovascular. En 2008, Matthew A. Allison llevó a cabo un estudio, PARTNERS (PAD Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival), para determinar la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y la calidad de vida de los sujetos con ITB elevado ( $\geq 1.40$ ). Comparó a 4420 sujetos con ITB normal (0.91-1.39) con 296 sujetos con ITB elevado. En el análisis multivariante se observó un aumento del riesgo de comorbilidades cardiovasculares: ACV (OR 1.66 (1.07-2.56)), úlceras vasculares (OR 2.67 (1.42-5.02)), Neuropatía (OR 1.51 (1.09-2.08)), insuficiencia cardiaca (OR 1.58 (1.09-2.30)); y una reducción en la algunos ítems de los cuestionarios de vida: SF36<sup>45</sup> [salud general (OR 59.1 vs 56.0 ( $p=0.04$ ), funcionamiento físico (OR 59.0 vs 5.4 ( $p=0.05$ ), rol físico (OR 52.5 vs 45.3 ( $p=0.01$ ), Score físico compuesto (OR 39.2 vs 37.8 ( $p=0.01$ )] y WIQ<sup>46</sup> [Distancia caminada (65.6 vs 60.1,  $p=0.04$ ), Velocidad al caminar (52.6 vs 48.3,  $p=0.03$ ) (435).

En 2010 se realizó un estudio entre los participantes del estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) que trató de evaluar las diferencias entre la masa ventricular izquierda y el valor del ITB. De los 4972 pacientes estudiados y sin ECV conocida, 171 tuvieron un ITB bajo ( $<0.90$ ) y 53 un ITB elevado ( $>1.40$ ). Al comparar ambos grupos con el que tenía un ITB normal, se observó un aumento de la masa ventricular izquierda  $90\pm 22$  g/m<sup>2</sup> (ITB elevado) y  $84\pm 21$  g/m<sup>2</sup> (ITB bajo) vs  $78\pm 18$  g/m<sup>2</sup> ( $p<0.01$ ). Asociado a esto en el grupo del ITB elevado se observó un aumento significativo del GIMc y de la Score cálcico coronario respecto al grupo del ITB normal, 1.31 vs 1.02 ( $p<0.01$ ) y 269 vs 74 ( $p<0.001$ ) respectivamente (436).

Otro factor relacionado con el ITB elevado es el aumento de la mortalidad. Un estudio de una cohorte retrospectiva finlandesa analizó la mortalidad en 2.159 pacientes, seguidos durante una media de 39 meses. El 58.4% eran varones, con una edad media de  $68.7\pm 11.8$  años de media. El ITB bajo fue detectado en el 64% (N=1381) y elevado en 8.6% (n=185). Al analizar la mortalidad, se produjeron un total de 576 fallecimientos y la causa más prevalente fue la cardiovascular (51.7%). Tanto en los grupos de ITB elevado como reducido se

---

<sup>45</sup> SF36: es uno de los instrumentos de Calidad de Vida más utilizado. Está compuesto por 36 preguntas (ítems) que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud

<sup>46</sup> WIQ: Cuestionario para el deterioro de la marcha que consta de 21 ítems

observó un aumento significativo de la mortalidad global y cardiovascular respecto al grupo con ITB normal ( $ITB \geq 1.3$ : mortalidad global OR 2.25 (1.51-3.35) y mortalidad CV OR 1.64 (0.97-2.75);  $ITB \leq 0.90$ : mortalidad global 1.75 (1.34-2.28) y mortalidad CV OR 1.66 (1.17-2.35). En el grupo con incompresibilidad en MMII se diagnosticó la existencia de EAP en el 60.5% (N=112) mediante el IDB. La EAP fue el factor de riesgo más importante asociado a la mortalidad global y CV, OR 2.21 (1.01-4.85) y OR 4.90 (1.50-16.04) respectivamente (430).

Un estudio publicado recientemente por Arain, analizó la mortalidad de una cohorte histórica de 16.493 pacientes con una edad media de  $67.8 \pm 13$  años y fundamentalmente varones (59%), que fue seguida durante el periodo de 1998-2007 (media  $5.8 \pm 3.1$  años). En esta cohorte, el 29% tenía un ITB normal, 54% EAP y 17% un ITB elevado ( $\geq 1.40$ ). Falleció el 26% (N=4.365) de la población. La supervivencia al finalizar el periodo fue 88% en el grupo ITB normal, 70% EAP y 60% para el ITB elevado. Después de ajustar por edad, sexo, FRCV, comorbilidades y medicación, se observó que la mortalidad asociada a la incompresibilidad de MMII fue de RR 2.0 (1.8-2.2) respecto al ITB normal y 1.30 (1.2-1.4) respecto a para la EAP (437).

En pacientes diabéticos y enfermos renales crónico con ITB elevado se ha relacionado con mayor riesgo de amputación de MMII. En 2015 Lew publicó un estudio en una cohorte de 129 pacientes a los que se iba a realizar una amputación de MMII y los clasificó según el ITB (bajo ( $< 0.90$ ), normal y alto ( $\geq 1.30$ )). La prevalencia fue significativamente mayor en el último grupo respecto al resto, 22.1% (N=31), 25.71% (n=36) vs 52.14% (n=73),  $p < 0.001$ . Así mismo, al comparar el los grupos de elevado y bajo valor de ITB, se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los factores de riesgo: ERC (65.75% vs 54.84% ( $p < 0.001$ )), EC (61.64% vs 51.61% ( $p = 0.021$ )), historia de revascularización de MMII (67.12% vs 74.19% ( $p < 0.001$ )), tabaquismo (60.27% vs 64.52% ( $p = 0.012$ )), edad media  $65 \pm 11.81$  vs  $71 \pm 13.38$  ( $p = 0.004$ ) (438). Este estudio sugiere que el ITB elevado tiene el mismo valor pronóstico que el ITB bajo en la predicción de amputaciones.

### **Índice Tobillo-Brazo tras el ejercicio**

Una técnica que mejora la sensibilidad de esta técnica es su valoración tras el ejercicio. Con el esfuerzo, la PA sistólica central se incrementa como consecuencia del incremento de presión sistólica del ventrículo izquierdo, sin embargo, a nivel muscular se produce una vasodilatación arterial. Esto provoca una ligera reducción del ITB en sujetos sanos (439).

En el caso de existir una estenosis ligera o moderada, con el ejercicio se produce un descenso más significativo de presión en el tobillo y la recuperación a una situación de normalidad se hace más prolongada que en las personas sanas (440). Esto hace que mejore la sensibilidad de la técnica para el diagnóstico de la EAP.

Un estudio clásico publicado en 1982 por Oureil, describió tras el ejercicio un descenso medio del ITB del 5% al registrado en reposo en personas jóvenes comparada con un descenso del 20% en pacientes con EAP. La recuperación del ITB al 90% del valor basal dentro de los tres minutos después del ejercicio tuvo una especificidad del 94% para descartar EAP (416).

El valor de esta técnica con el ejercicio tiene una especial importancia en los casos en el que el valor del ITB es limítrofe (0.91-1.00). Algunos estudios han observado que la caída del ITB con el ejercicio  $<0.90$  o un caída de la presión de más de 30 mmHg mejora en 2% el diagnóstico de EAP (441).

Un problema para llevar a cabo esta técnica es la heterogeneidad de los protocolos de esfuerzo. La mayoría de los estudios se han realizado con un ergómetro, pero no todos los estudios utilizan la misma velocidad, inclinación o tiempo para realizarla. Hay estudios que proponen métodos alternativos como la flexo extensión del pie estando en bipedestación, durante 30 segundos a un minuto y que han demostrado una buena correlación diagnóstica respecto a la cinta rodante (442, 443).

### 3. 2. Índice Tobillo-Brazo en la estratificación del riesgo cardiovascular

El ITB es útil en la valoración de la arterosclerosis sistémica y por lo tanto está asociado con los FRCV y la prevalencia de la ECV en otros lechos vasculares.

Un valor de ITB bajo se ha relacionado con un aumento de la prevalencia de FRCV, como HTA, DM, DL, tabaquismo y nuevos marcadores de riesgo CV (PCRhs, IL6, Homocisteína y ERC) (363, 370, 371, 374, 375, 399, 444).

La mayoría de los estudios utilizan como umbral para definir el aumento del RCV al valor de 0.90, lo que limita conocer la asociación de los factores de riesgo a otros umbrales.

La asociación de un ITB bajo y la prevalencia de la EC y ACB se ha observado en varios estudios de cohortes de individuos con ECV (364, 375, 446-450).

Este riesgo es variable según las características de la población analizada. En la cardiopatía isquémica y la ECB, la OR ha sido de 1.97-2.3 y 1.5-3.3 respectivamente (363, 374, 445-449). La ECB parece ser más relevante en los varones con EAP que en mujeres (449). La evaluación de la insuficiencia cardíaca en la población con EAP no ha sido generalizada, sin embargo Newman describió un aumento del riesgo de los pacientes con ITB bajo de sufrir esta enfermedad (374, 448).

En las siguientes tablas se resume la asociación de factores de riesgo cardiovasculares y ECV de grandes estudio observacionales que evalúan la EAP mediante el ITB.

**Figura 46. Tabla resumen de estudios que evalúan los FRCV en la población con EAP (I)**

Estudios	HTA	DM	DL	Tabaquismo	Obesidad	ERC	PCRhs, Fibrinógeno	IL6	Homocisteína
<b>Estudio Framingham (370)</b>	OR 2.2 (1.7-3.0) en HTA estadio 2	OR 2.6 (2.0-3.4)	OR 1.2 (1.1-1.3)	OR 1.94 (1.69-2.25) paq/día	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Estudio Framingham Offspring (363)</b>	OR 2.2 (1.4-3.5)	OR 2.3 (1.5-3.6) ajustada a edad y sexo Multivariante NSE	OR 1.7 (1.1-2.4) Ajuste a edad y sexo. Multivariante NSE	OR 2.00 (1.10-3.4) Fum vs no-Fum. OR 1.03 (1.02-1.03) paq/día	OR 1.4 (1.2-1.7) Ajuste a edad y sexo. Multivariante NSE	ND	Fibrinógeno: Multivariante OR 1.2 (1.1-1.4) ND PCRhs	ND	ND
<b>Estudio Cardiovascular Health (374)</b>	RR 1.51 (1.15-1.99)	RR 4.05 (2.785-5.9)	RR 1.10 (1.06-1.13)	RR 2.55 (1.76-3.68) Fum vs No-Fum RR 1.01 (1.01-1.02) Paq/año	RR 0.94 (0.01-0.97)	RR 1.07 (1.13-1.12) para Creatinina 0.1 mg/dl	ND	ND	ND
<b>Rotterdam Study (375)</b>	OR 1.32 (1.07-1.64) (Multivariante)	OR 2.0 (1.6-2.5) ajuste a sexo y edad. Multivariante OR 1.89 (1.02-3.50)	OR 1.13 (1.07-1,20) ajustada a sexo y edad. Multivariante OR 1.19 (1.05-1.36)	OR 2.69 (1.67-4.33) Fum vs No-Fum	ND	ND	Fibrinógeno: Multivariante OR 1.46 (1.10-1.93) ND PCRhs	ND	ND

Figura 47. Tabla resumen de estudios que evalúan los FRCV en la población con EAP (II)

Estudio	HTA	DM	DL	Tabaquismo	Obesidad	ERC	PCRhs, Fibrinógeno	IL6	Homocisteína
<b>Estudio MESA (371)</b>	OR 1.63 (1.22-2.18)	OR 2.12 (1.57-2.87)	OR 1.63 (1.22-2.05)	OR 3.42 (2.48-4.73) Fum vs No-Fum	OR 0.97 (0.94-0.99)	ND	Fibrinógeno: OR 1.18 (1.01-1.39) ajuste con nuevos marcadores. PCRhs: OR 1.29 (1.12-1.49) ajustado a sexo, edad, raza y FRCV. OR 1.02 (0.85-1.22) ajuste con nuevos marcadores	OR 1.29 (1.08-1.53) ajuste con nuevos marcadores	OR 1.15 (1.02-1.31) ajustado a sexo, edad, raza y FRCV OR 1.13 (0.99-1.30) ajuste con nuevos marcadores
<b>Strong Heart Study (399)</b>	Tasa Prevalencia de PAS 1.21 (1.03-1.42) por cada 20 mmHg	Tasa prevalencia 2.31 en mujeres (p<0.001) y 2.22 (p=0.001) en varones.	Tasa prevalencia LDL 1.19 (1.04-1.37) por cada 30 mg/dl	Tasa prevalencia 1.10 (1.02-1.19) por cada 10 paq/año	ND	Tasa prevalencia Microalbumin 1.79 (1.21-2.66) Macroalbum 2.54 (1.58-4.09)	Tasa prevalencia Fibrinógeno 1.23 (1.08-1.41) por cada 70 mg/dl	ND	ND
<b>NHANES (444)</b>	OR 1.95 (1.40-2.72) para HTA tratada con TA>140/90	OR 1.81 (1.12-2.91)	OR 1.36 (0.94-1.95)	OR 5.48 (3.60-8.35) para fumador. OR 1.94 (1.39-2.69) exfumadores	OR 1.30 (0.93-1.82) para IMC>30	OR 2.69 (1.58-4.56) para FG <60 ml/min	OR 2.69 (1.24-5.85) para PCRhs >3 mg/dl	ND	ND

**Figura 48. Tabla que resume el riesgo de ECV en estudios que evalúan la EAP en poblaciones de riesgo (I)**

Estudio	Autor /Fecha	Tamaño muestral y tipo estudio	Enfermedad coronaria	Insuficiencia cardiaca	Enfermedad Cerebrovascular (ECB)
<b>ARIC Study (449)</b>	Zheng 1997	15106 Transversal	OR 2.3 (1.5-3.6) en hombres caucásicos tras ajuste por edad y FRCV. NSE en Afroamericanos ni mujeres caucásicas en A. Multivariante	ND	OR 2.8 (1.1-6.8) en varones afroamericanos y OR 3.3 (1.7-6.4) en varones caucásicos. NSE en mujeres
<b>NHANES 1999-2000 (446)</b>	Selvin 2004	2174 Transversal	OR 2.03 (1.19-3.46) Multivariante. OR 2.25 (1.25-3.72) para cualquier tipo de ECV	NSE OR 0.96 (0.31-2.99)	NSE OR 1.98 (0.69-5.64) para ACV en A. Multivariante
<b>Estudio Cardiovascular Health (374)</b>	Newman 1993	5084 Longitudinal	ITB 0.9-0.8: IAM RR 2.0, Angina 1.4 ITB<0.8: IAM RR 2.7, Angina RR 2.1	ITB 0.9-0.8: RR 2.1 ITB<0.8: RR 3.1	ITB 0.9-0.8: ICTUS RR 3.6, AIT RR 1.6 ITB<0.8: ICTUS RR 2.6, AIT RR 2.8
<b>Estudio Cardiovascular Health (448)</b>	Newman 1999	5888 Longitudinal	Para ITB<0.9: Mortalidad global RR 1.62 (1.24-2.12). Mortalidad CV 2.03 (1.22-3.37)	Para ITB <0.9: RR 1,61 (1.14-2.29)	NSE en análisis multivariante

**Figura 49. Tabla que resume el riesgo de ECV en estudios que evalúan la EAP en poblaciones de riesgo (II)**

Estudio	Autor /Fecha	Tamaño muestral y tipo estudio	Enfermedad coronaria	Insuficiencia cardiaca	Enfermedad Cerebrovascular (ECB)
<b>Framingham Offspring (363)</b>	Murabito 2002	3313 Transversal	OR 2.6 (1.6-4.1) para EC en A. Multivariante	ND	Asociación entre reducción ITB<0.9 y ACV: 9% vs 2% (p<0.001)
<b>Estudio de población japonesa con DM2 (447)</b>	Hayashi 2004	1311 Transversal	OR 1.97 (1.13-3.46)	ND	OR 2.14 (1.18-3.88) en pacientes con ITB<0.9
<b>Estudio de población china con HTA (445)</b>	Yang 2007	4716 casos vs 833 controles no HTA	NSE (OR 1.12 (0.80-1.58) para EC)	ND	OR 1.50 (1.12-2.00) para ACV
<b>Población del estudio NHANES 1999-2004 (450)</b>	Ovbiagele 2009	De 6382 analizó 4602 pacientes con antecedentes de ICTUS Transversal	ND	ND	OR 1.92 (1.20-3.08) para ITB<0.9 OR 2.27 (1.43-3.58) para ITB 0.0-0.99

## 3. 2. Índice Tobillo-Brazo en la estratificación del riesgo cardiovascular

En 2008, Fowkes publicó un metanálisis con el objetivo de analizar la utilidad del ITB en la predicción de eventos cardiovasculares y mortalidad. Se incluyeron 16 estudios de 1980 a 2008 con un total de 24.955 varones y 23.339 mujeres. Durante el seguimiento, se observó que el riesgo de mortalidad seguía una curva con forma de “J”, donde el valor de ITB de 1.1 a 1.40 se asoció a un bajo riesgo de mortalidad mientras que valores superiores o inferiores incrementaban su riesgo de forma significativa. La mortalidad a los diez años en varones con  $ITB \leq 0.90$  fue de 18.7% (13.3-24.1%) respecto al 4.4% (2.2%-5.7%) en ITB normal (1.11-1.40), lo que suponía un aumento del RR 4.2 (3.3-5.4). En las mujeres la mortalidad fue de 12.6% (6.2-19%) respecto al 4.1% (2.2-6.1) en el ITB normal, RR 3.5 (2.4-5.1). Tras el análisis multivariante por los FRCV, el RR para varones fue de 2.9 (2.3-3.7) y en las mujeres 3.0 (2.0-4.4). (451).

Un  $ITB \leq 0.90$  se asoció con el doble de mortalidad global a los 10 años y mortalidad cardiovascular, así como el doble de tasa de eventos coronarios. La inclusión del ITB a la estimación del riesgo vascular, permitió reclasificar al 19% de los hombres y 36% de las mujeres (451).

Ramos analizó el valor del ITB para la estratificación del RCV, en un estudio observacional realizado en una población española de Girona que incluyó a 6.262 pacientes de 35-79 años. La prevalencia de un  $ITB < 0.90$  fue de 4.5%. Entre los pacientes sin ECV establecida, un 6.1% mostraron un moderado a alto RCV a los 10 años que al añadir el ITB se incrementaba a un 8.7%. En el análisis de género, este aumento de riesgo se observada de 11.4 a 13.5% de los hombres y 1.6 a 4.6% de las mujeres, al usar el ITB (452).

En la cohorte española ARTPER, Alzamora realizó el seguimiento durante cuatro años de 3.307 pacientes de 28 centros de atención primaria de Barcelona. Tras medir el ITB, los sujetos fueron clasificados según su valor en: normal (0.90-1.4), EAP ( $< 0.90$ ) y calcificación arterial periférica ( $> 1.40$ ). Durante el seguimiento se produjeron 260 eventos cardiovasculares con una incidencia de 2.117 casos por cada 1000 personas/año y 124 muertes con una incidencia de 978 casos por cada 1000 personas/año. Los pacientes con  $ITB < 0.90$  tuvieron un riesgo dos veces mayor de sufrir un EC (RR 2 (1.3-3.2), una mortalidad con RR 1.8 (1.3-3.2). Los pacientes con  $ITB > 1.40$  tuvieron un RR 1.9 (1.0-3.5) de sufrir

## 3. 2. Índice Tobillo-Brazo en la estratificación del riesgo cardiovascular

un evento cerebrovascular, sin relacionarse con la cardiopatía isquémica (453). Un análisis posterior de esta cohorte evaluó la utilidad del ITB en la clasificación del RCV de los pacientes. En varones, la utilización del ITB supuso un aumento en la categoría de riesgo al 5,8% de los pacientes con la estimación del RCV por la ecuación de Framingham, del 19,1% con REGICOR y el 4,4% con SCORE. En mujeres fue del 78,6% con Framingham, el 151,6% con REGICOR y el 50% con SCORE (454).

En el estudio VITAMIN, Manzano evaluó a 493 pacientes de una edad media de 67.9 años y de los que el 35% eran diabéticos. En la evaluación del RCV el 16% tenían bajo, 37% intermedio y 47% alto riesgo. Al analizar el ITB, el 27.4% (N=135) tuvieron un ITB<0.90 y 7.3% (n=37) un ITB >1.40. De los pacientes con ITB bajo, la estimación de riesgo vascular era bajo e intermedio en el 12.8% y 20.6% respectivamente. Mientras que en el ITB elevado, un 11.5% y 4.4% tenían un RCV bajo e intermedio. Esta técnica permitió reclasificar al 24.5% (N=64) de los 261 pacientes con RCV bajo e intermedio (455).

Posteriormente, este mismo autor analizó, en el estudio MERITO, una cohorte de 1519 sujetos de las consultas de medicina interna. La edad media fue 66.2±8.3 años, un 61% fueron diabéticos y aunque ninguno tenía ECV establecida, la estimación de riesgo por la ecuación SCORE fue en el 52% (N=790) de alto riesgo. Dentro del grupo de los no diabéticos con un RCV intermedio (SCORE 3-5%) el 21% tenía un ITB<0.90 lo que permitía reclasificarlos en un RCV alto. Al analizar el ITB, el 26.19% de la población tenía un ITB bajo, sin encontrarse diferencias entre ser o no diabéticos (26.22% vs 26.15%), siendo interesante la observación de que en este grupo, solo el 20% estaba antiagregado, menos de un 20% tenía un adecuado control de PA y solo 25% tenía los parámetros lipídicos con un buen control (456).

*Por todo esto, la determinación del ITB es una herramienta muy útil en la estratificación del riesgo cardiovascular ya que identifica sujetos con arteriosclerosis subclínica y alto riesgo cardiovascular. Aunque su eficiencia va a depender del riesgo de la población que se va a evaluar. Su moderada sensibilidad y alta especificidad, hace que su valor predictivo positivo sea mayor en sujetos con alto riesgo cardiovascular.*



## 3. 2. Índice Tobillo-Brazo en la estratificación del riesgo cardiovascular

La guía terapéutica de la sociedad americana de cardiología para el manejo de la EAP recomendó en el 2011 el uso del ITB para la valoración de pacientes de alto riesgo como: a) adultos mayores de 65 años, b) adultos mayores de 50 años con historia de tabaquismo o DM c) adultos de cualquier edad con síntomas en miembro inferiores con el ejercicio o úlceras en la piel (457).

En 2010, esta misma sociedad publicó sus recomendaciones para la valoración del RCV en adultos asintomáticos, donde consideraba razonable el uso de esta técnica en pacientes de riesgo intermedio (458).

La sociedad Europea de Cardiología e Hipertensión publicaron en 2013 una actualización de las recomendaciones para el control y seguimiento de la hipertensión arterial, donde se recomienda con un nivel de evidencia B y un grado de recomendación IIA, la evaluación del ITB en los pacientes con HTA por: a) su papel en el diagnóstico de la EAP, b) asociación a la aterosclerosis avanzada, c) valor predictivo de complicaciones cardiovasculares y d) su asociación con tasa de mortalidad a 10 años y eventos coronarios graves (459). De hecho, la versión previa de esta guía clínica publicada en 2007 ya reconocía el valor del ITB en la estimación del RCV, considerando un valor  $\leq 0.90$  como una lesión subclínica de un órgano diana al igual que la hipertrofia ventricular izquierda, el engrosamiento de la pared carotídea o el aumento ligero de la creatinina, y con ello un RCV alto (460).

Finalmente, la guía más reciente para la evaluación del RCV de la sociedad americana del corazón, incluye al ITB dentro de los nuevos marcadores de la evaluación del riesgo como biomarcadores (PCRhs, ApoB, Creatinina o estimación del FG, microalbuminuria) o estimadores de enfermedad cardiovascular subclínica (Calcio Coronario, GIMc e ITB). Recomendándose el uso de alguno de estos nuevos marcadores, si la valoración cuantitativa mediante los FRCV tradicionales no es concluyente y es preciso tomar una decisión para el inicio de tratamiento (461).

Respecto al ITB, reconoce la asociación de esta técnica con la ECV y su papel en la reclasificación del RCV, sin embargo el tamaño y fuerza de la evidencia de los estudios que han evaluado la reclasificación la considera reducida, sobre todo al respecto de la calibración y coste-eficacia por lo que la

3. 2. Índice Tobillo-Brazo en la estratificación del riesgo cardiovascular

recomienda estudios prospectivos más amplios que permitan evaluar su relevancia (461).

**Fig. 50. Opinión de expertos para el uso de pruebas de detección opcionales cuando las decisiones basadas en la estimación del riesgo es incierto para el inicio del tratamiento farmacológico. Goff DC, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(25 Pt B):2935-59.**

Measure	Support Revising Risk Assessment Upward	Do Not Support Revising Risk Assessment
Family history of premature CVD	Male <55 years of age Female <65 years of age (first-degree relative)	Occurrences at older ages only (if any)
hs-CRP	≥2 mg/L	<2 mg/L
CAC score	≥300 Agatston units or ≥75th percentile for age, sex, and ethnicity*	<300 Agatston units and <75th percentile for age, sex, and ethnicity*
ABI	<0.9	≥0.9

\*For additional information, see <http://www.mesa-nhlbi.org/CACReference.aspx>.  
ABI indicates ankle-brachial index; CAC, coronary artery calcium; CVD, cardiovascular disease; and hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

### 3.3. Índice Tobillo Brazo en el VIH

El primer estudio que evaluó la aterosclerosis vascular periférica en una cohorte de VIH fue publicado por Depairon en 2001. Analizó, mediante ecografía de alta resolución, la existencia de placas ateroscleróticas a nivel femoral y carotideo de 168 pacientes infectados por VIH de la cohorte suiza del estudio Swiss HIV Cohort (SHCS) que comparó con 68 sujetos no infectados. Dentro de las características clínicas, el grupo de VIH fue significativamente más mayor (39.0 vs 37.5 años,  $p<0.04$ ), con un menor IMC (22.6 vs 23.5,  $p=0.04$ ), mayor consumo de tabaco (61% vs 46%,  $p<0.03$ ) y con mayores alteraciones en el metabolismo lipídico (media CT 6.4 vs 5.8 mmol/l,  $p=0.003$ ; media TG 2.4 vs 1.1,  $p<0.001$ ). En el grupo de VIH, 136 pacientes (80.95%) habían estado en tratamiento con IPs durante una media de  $26.8\pm 8.9$  meses. Al comparar estos grupos, se observó una mayor proporción de pacientes infectados con aterosclerosis periférica (55 vs 38%,  $p=0.02$ ). En el análisis de factores de riesgo asociados a la existencia de placas ateroscleróticas periféricas en el VIH, se encontró una asociación estadísticamente significativa con: Edad (OR 36 (6.5-200.1) para edad 46-50 años), LDL (OR 2.8 (1.0-7.7) para  $>154.68$  mg/dl) y Tabaquismo (OR 3.4 (1.5-7.7) (462).

Posteriormente, el interés científico creciente por esta enfermedad llevó al uso de técnicas no invasivas y fiables como el ITB para la evaluación la prevalencia de esta enfermedad en las distintas cohortes de VIH.

En 2009 Olalla publicó una revisión de los estudios observacionales que habían utilizado esta técnica en la población VIH (463). *Se remite a la lectura de la publicación número 2 para una lectura más profunda.*

Como resumen, hasta ese momento seis cohortes habían utilizado el ITB para el estudio de la prevalencia de EAP y/o la valoración del riesgo cardiovascular en individuos infectados por el VIH (464-469).

Sharma realizó un estudio de casos y controles, en el que comparó el ITB de 238 mujeres infectadas con 97 mujeres no infectadas del estudio Women's Interagency HIV Study (WIHS). En toda la muestra, sólo tres casos tuvieron un  $ITB<0.90$ , lo que no permitió un análisis estadístico entre grupos ni de asociación de riesgo. Lo inesperado fue la elevada prevalencia de  $ITB >1.40$  que alcanzó el 6.9% ( $N=23$ ), siendo la una edad media de las pacientes de 38.67 años. No se observaron diferencias entre grupos (VIH 7.2% ( $n=17$ ) vs no-VIH 6.3% ( $n=6$ )).

p=0.84). En el análisis multivariante los factores de riesgo que se asociaron con un elevado ITB fueron el tabaquismo (OR 2.53 (1-6.43)) y tanto el bajo peso (OR 11.0 (1.81-75.63) para IMC<18) como el sobrepeso (OR 5.4 (1.13-25.89) para IMC 25-29.9) (469).

Periard analizó a 92 pacientes infectados con una edad media de 49.5±7.4 años que eran esencialmente varones (76.1%) y formaban parte de la cohorte suiza del estudio Swiss HIV Cohort (SHCS). Para mejorar la sensibilidad a del ITB se midió en reposo como tras el ejercicio, considerando una caída >25% sobre el valor de reposo como diagnóstico de la EAP. Un 15.2% refirieron claudicación mediante el cuestionario de Edimburgo. La EAP se diagnosticó en el 20.7% de la cohorte, un 9.8% en reposo y 10.9% tras el ejercicio. De estos el 84.2% se confirmó mediante ecografía vascular la existencia de placas ateroscleróticas de >1.2 mm de grosor con o sin calcificación en los territorios de arterias ilíacas o femorales. No se describió ningún caso de ITB elevado. Entre los factores de riesgo asociados a la EAP, la edad (OR 1.09 (1.00-1.18)), el tabaquismo (OR 1.70 (1.17-2.46) por cada 10 paquetes/año), la DM (OR 13.5 (1.32-138.34)) y los niveles de CD4<200 células/μl (OR 27.2 (2.55-286-01)) alcanzaron una significación estadística (465).

Bernal analizó una población de 91 pacientes infectados del Hospital de Elche en Alicante, que como criterio de inclusión debían tener 2 o más FRCV. Se incluyó al 81.2% (N=112) de la población de riesgo. El 36.3% tenía tres FRCV y 28.6% cuatro FRCV. La EAP fue diagnosticada en 4 pacientes (4.39% (1.41-11.49%)) aunque no se describió un elevado ITB en los pacientes evaluados. En el análisis estadístico no se aportaron medidas de asociación de riesgo, quizás por el número de casos diagnosticados. Sin embargo, los pacientes con ITB<0.90 se describieron de mayor edad (mediana 55.1 años (48-73)) aunque no se aporta mediana del otro grupo). De los cuatro casos con ITB<0.90, dos tenían un RCV según Framingham moderado (10-20%) y uno elevado (>20%), lo que demostraría el ITB reclasificaría el RCV al 75% de los casos diagnosticados de EAP. Tras la evaluación, dos de estos casos sufrieron un EC (468).

Gutierrez evaluó el ITB y GIMc en 139 pacientes infectados del Hospital de Elche. El GIMc es un marcador subrogado de riesgo que se ha relacionado con la aterosclerosis coronaria y con el riesgo de IAM y ACV en grandes estudio

poblacionales (470, 471). Mediante el ITB solo ocho pacientes (5.8%) tuvieron un ITB patológico, cuatro (2.9%) con  $ITB < 0.90$  y cuatro (2.9%) con  $ITB > 1.40$ . El GIMc fue patológico ( $> 0.8\text{mm}$ ) en 30 pacientes (21.58%) y mostró correlacionarse con la edad, HTA, DL, tabaquismo, ITB, RCV de Framingham ( $r^2=0.362$ ,  $p < 0.001$ ). Todos los pacientes con un  $ITB < 0.90$  tuvieron un GIMc elevado, sugiriéndose que este punto de corte pueda ser un buen marcador subrogado de aterosclerosis subclínica, aunque su sensibilidad sea muy baja. Sin embargo, el  $ITB > 1.40$  no se correlacionó con un GIMc patológico, de los 4 pacientes lo presentaba solo uno tenía incrementado esta medición (467).

Palacios estudió de una cohorte malagueña de 750 pacientes, atendida en el Hospital Clínico Universitario, a un grupo de 99 pacientes (13.2%) y la comparó con 99 pacientes de la población general. El grupo de VIH mostró una mayor prevalencia de DL, DM y EAP que los controles, aunque significativamente menos fumadores. La EAP fue diagnosticada en el 10.1% ( $n=10$ ) de los infectados. El análisis de los factores de riesgo asociados a esta enfermedad no mostró asociación estadística significativa con ningún FRCV, hábito tóxico o existencia de SM (466).

Olalla evaluó el ITB en 147 pacientes de una cohorte de VIH malagueña atendida en Hospital Costa del Sol. Los sujetos eran fundamentalmente varones (82.3%), con una edad media de  $43.92 \pm 1.45$  años. Dentro de los FRCV, tabaquismo, DL e HTA fueron los más prevalentes; con un 59.9%, 18.4% y 4.1% respectivamente. Se destacó en un 8.8% de los casos ECV en el pasado. Este autor consideró un ITB patológico a los valores inferiores a 0.90 o superiores a 1.3, como recomendaban las guías americana para el manejo de la EAP de 2005 (472). Un ITB patológico lo presentó el 22.45% ( $n=33$ ) de la cohorte. Este factor fue asociado en el modelo de regresión logística con la DL (OR 2.68 (1.06-6.91)) el uso de IPs (OR 2.79 (1.15-6.54)) (464).

*Para una lectura más detallada de este estudio se remite a las publicaciones "3 y 4" incluidas en la sección de resultados, en las que se describe este estudio y la respuesta al Dr. Gutierrez por su preocupación con los valores umbrales adoptados en el estudio.*

Fig 51. Resumen de las características clínica de los estudios que utilizan el ITB en VIH hasta 2009.

Estudios	Tipo estudio	Tamaño	Edad x y Sexo	DM	HTA	DL	HTG	Tabaco	AF CPI	ITB≤ 0.90	ITB≥ 1.30	ITB≥ 1.40
Sharma (469) 2007	Casos y controles. Cohorte WIHS	335 (238 VIH vs 97 no-VIH)	VIH 39.6 vs no-VIH 36.4 años (p=0.002). 100% mujeres	VIH 9.7% vs No-VIH 5.2% (p=0.18)	VIH 23.4% vs No-VIH 20.6% (p=0.58)	<b>CT≥240mg/dl:</b> VIH 5.9% vs No-VIH 5.2% (p=0.79). <b>HDL&lt;35mg/dl:</b> VIH 26.2% vs No-VIH 5.2% (p=0.001) <b>LDL&gt;160:</b> VIH 6.0% vs No-VIH 4.2% (p=0.51)	TG>200 mg/dl: VIH 13.4% vs No-VIH 5.2% (p=0.03)	VIH 43.5% vs No-VIH 37.1% (p=0.29)	ND	0.9% (n=3) en toda la cohorte de estudio. ND por grupos de infección	ND	VIH 7.2% vs No-VIH 6.3% (p=0.84)
Periard (465) 2008	Transversal Cohorte SHCS	92 VIH	49.5±7.4 años 76.1 % varones	4.3%	27.2%	Colesterol no HDL>190mg/dl: 13.0% HDL<40mg/dl: 17.4%	TG>200mg/dl: 35.9%	62%	22.8%	20.7% (9.8% en reposo y 10.9% tras el ejercicio)	ND	ND
Bernal (468) 2008	Transversal (Cohorte de H. Elche)	91 VIH	50±9 años 87.9% varones	17.6%	57.1%	69.2%	x:174.17±126.7 mg/dl	72.5%	19.8%	4.39% (n=4)	ND	ND
Gutierrez (467) 2008	Transversal (Cohorte de H. Elche)	139 VIH	45.8±10.6 años. 72.7% varones	10.1%	28.8%	<b>37.41%</b> x LDL: 122.2±37.36 mg/dl x HDL: 46.5±15.3 mg/dl	ND	61.1%	10.8%	2.9% (n=4)	ND	2.9% (n=4)
Palacios (466) 2008	Casos y Controles. Cohorte malagueña HCUVV	99 VIH vs 99 no-VIH	VIH 58.6 vs no-VIH 57.8 años (p=0.37) 82.8% varones en ambos grupos	VIH 31.2% vs No-VIH 12.2% (p=0.002)	VIH 36.7% vs No-VIH 39.4% (p=0.77)	<b>≈70%</b> <b>CT (mg/dl):</b> VIH 196 vs No-VIH 215 (p=0.001). <b>HDL (mg/dl):</b> VIH 50 vs No-VIH 52 (p=0.29) <b>LDL (mg/dl):</b> VIH 109 vs No-VIH 136 (p=0.0001)	TG (mg/dl): VIH 202 vs No-VIH 121 (p=0.03)	VIH 30.3% vs No-VIH 46.5% (p=0.02)	VIH: 15.2% No-VIH: ND	10.2% (n=10)	ND	ND
Olalla (473) 2009	Transversal Cohorte malagueña HCS	147 VIH	43.92±1.45 años. 82.3% varones	2%	4.1%	18.4%	ND	59.9%	2.7%	2.7%(n=4)	19.7% (n=29)	5.4% (n=8)

Desde 2009 a la actualidad, se han publicado trece artículos en poblaciones infectadas por el VIH en las que se utiliza esta técnica para el diagnóstico de EAP.

En 2010, Johns realizó un estudio transversal en una cohorte canadiense de 167 pacientes infectados por el VIH. En el análisis excluyó a los pacientes con diagnóstico previo de EAP, enfermedades vasculares que provocaran incompresibilidad vascular o problemas cognitivos que afectaran a la comprensión del consentimiento informado. La edad media de esta cohorte fue de  $52 \pm 8.4$  años y destacaba una importante prevalencia del género masculino (97.6%), con una baja prevalencia de fumadores 31.7% respecto a otras series. En la evaluación de la estimación del RCV mediante la ecuación de Framingham, hubo una alta prevalencia de pacientes con un RCV bajo o moderado, 47.3% y 34.7% respectivamente. Once casos (6.4%) tuvieron un ITB > 1.30, que no fue correlacionado con el TAR ni con otro FRCV. Sólo cuatro pacientes (2.4%) fueron diagnosticados de un EAP que formaban parte del grupo de alto RCV, tres de ellos ya tenían antecedentes coronarios o ACV y el diagnóstico no se correlacionó con otro factor de riesgo de EAP. Es por esto, por lo que el autor concluyó que esta técnica tiene una limitada utilidad en este grupo de estudio (474).

En New York, un estudio transversal analizó un grupo de 102 pacientes infectados de una población de 1800 VIH atendidos en el Centro Médico Mount Sinai. Su autor realizó un interesante análisis de una cohorte relativamente joven ( $\bar{x}$  48.4 años), con una adecuada paridad de género (57% varones) y baja prevalencia de FRCV a excepción del tabaquismo que se presentó en tres cuartas partes de la población. La prevalencia de la EAP fue 11% ( $n=11$ ) y se asoció significativamente con un mayor nivel de PCRhs (54.2 vs 47.3,  $p<0.05$ ), una mayor edad (54.2 vs 47.3 años,  $p<0.05$ ) y un aumento de la ECV (55% vs 7%,  $p<0.05$ ) respecto al grupo con ITB normal (1.0-1.30) (475). Un 15% ( $n=15$ ) de los pacientes presentó un ITB > 1.30 que fue asociado con mayor nivel de Osteoprotegerina (3565.9 vs 1428.9,  $p<0.05$ ) (475), que es un receptor de una citoquina inflamatoria y que en población general se ha asociado con un aumento de la incidencia de la ECV, SCA y mortalidad CV (476).

En Pekín, Ye llevó a cabo un estudio de casos y controles en el que comparó tres grupos de pacientes: 41 VIH en TAR, 41 VIH Naïves y 43 sujetos

no infectados con similar edad, sexo, hábito tabáquico y antecedentes familiares coronarios. Al analizar el ITB, observó que los sujetos infectados tenían un valor estadísticamente significativo menor que el grupo control, media  $1.00 \pm 0.14$  vs  $1.07 \pm 0.07$  ( $p < 0.001$ ), que tras ajustarse por otras variables de riesgo solo se asoció con el hecho de tener la infección. Sin embargo, el ITB no se correlacionó con parámetros inmunológicos, como niveles de CVP o CD4. Otro parámetro que analizó fue la velocidad de la onda de pulso que en el grupo de infectados naïves fue significativamente mayor que en los otros dos y que en estudio (477). Los resultados de este estudio son interesantes, aunque la presentación de los datos hace difícil su interpretación y comparación con otras cohortes, debido a que no se describe las prevalencias de DM, DL, HTA, o el uso de fármacos antihipertensivo o hipolipemiantes, si no que se aportan valores cuantitativos medios de grupo tras su estimación. Además, no se realiza interpretación de los valores de ITB ni se describe la prevalencia de EAP, únicamente se aporta la comparación de valores medios de grupo lo que limita su confrontación con otras series.

En 2011, Canalejo realizó un estudio transversal en una población de madrileña con 205 pacientes de  $41 \pm 9$  años de media y predominantemente masculina (66.8%), en la que hubo una proporción significativa de población Subsahariana (30.2%). Dentro de los factores de riesgo destacó el tabaquismo (63.9%) y la dislipemia (60.1%), siendo una población de un RCV elevado ya que el 27.8% tenía  $\geq 3$  FRCV. A nivel inmunológico el 52% tenía un nadir de  $CD4 < 200$  cel/ml aunque la mediana de CD4 fue de 424 cel/ml y la CVP media  $2.6 \pm 1.4$  Log<sub>10</sub> copias/ml. La prevalencia de EAP fue de 6.3% ( $n=13$ ) y sólo un caso tuvo un  $ITB > 1.40$ . En 10 de los 13 casos de ITB bajo se realizó una ecografía vascular identificándose en todos los casos placas ateroscleróticas mayores a 1.2mm. Al realizar el análisis multivariante los siguientes factores de riesgo fueron asociados con la EAP: hipercolesterolemia, HTA, DM, obesidad, exposición al TAR, estadio clínico C de la CDC y el nadir  $CD4 < 200$  cel/ml. Sin embargo en el análisis multivariante los únicos factores que se asociaron independiente con esta enfermedad fueron el sobrepeso (OR 4.21 (1.00-18.78)), obesidad (OR 5.76 (1.17-28.37)), estadio C de la infección por el VIH (OR 2.95 (1.00-9.83)) (478).

La cohorte del Hospital Costa del Sol, fue ampliada y analizada en dos publicaciones posteriores a la de 2009, ambas con un total de 231 pacientes infectados por el VIH de una población de 550 pacientes y fueron incluidos en el estudio entre abril de 2007 a abril de 2009. *Se remite a la sección de resultados a las publicaciones número 5 y 6 para una lectura más detallada.*

La primera de estas publicaciones, se centró en el análisis de los factores de riesgo asociados a un valor de ITB alterado ( $<0.90$  o  $\geq 1.30$ ). El global de la población tenía una media de edad de  $44.4 \pm 1.18$  años, siendo el 80.1% varones, con una evolución media de la infección de 8.92 años. De los pacientes analizados, 58 pacientes mostraron una alteración del ITB, aunque solo 3 casos fueron diagnósticos de EAP. El grupo con ITB patológico tuvo una edad media mayor que en los pacientes con ITB normal, aunque no alcanzaba la significación estadística (46.36 vs 43.72,  $p > 0.05$ ). Tampoco se observó diferencia de grupos en cuanto al género, IMC, perímetro de cintura y/o cadera, hábito tabáquico o criterios de lipodistrofia. Sin embargo, este grupo tenía un mayor uso de hipolipemiantes (24.1% vs 9.9%,  $p = 0.006$ ), mayor prevalencia de HTA (17.2 vs 5.8%,  $p = 0.008$ ), mayor proporción de DM aunque no estadísticamente significativo (8,6 vs 2.9,  $p > 0.05$ ), mayor tiempo de evolución de su enfermedad (10.54 vs 8.31 años,  $p = 0.036$ ), mayor proporción de casos de SIDA (58.6 vs 42.4%,  $p = 0.033$ ) y menor Nadir de CD4 (207 vs 279,  $p = 0.02$ ). En cuanto al tratamiento, los pacientes con ITB patológico estuvieron más expuestos a los IPs (67.2 vs 45.9%,  $p = 0.005$ ). En el análisis mediante regresión logística sólo el uso de hipolipemiantes y el de IPs permanecieron en el modelo, el primero como factor protector (OR 0.29 (0.16-0.94)) y el segundo como un factor de riesgo (OR 2.59 (1.33-5.05)) (479).

En la segunda publicación, Olalla analizó la utilidad del ITB en la reclasificación del RCV de los pacientes VIH. Para esto, se calculó el RCV en base a tres ecuaciones de riesgo: Framingham, SCORE y la escala de riesgo de la National Cholesterol Education Program III (NCEP III), y se correlacionó con el valor de ITB. Según la escala SCORE, el RCV bajo (lo tenía el 90.47% ( $n=209$ ), intermedio el 4.32% ( $n=10$ ) y alto 5.2% ( $n=12$ ), asociando el ITB se reclasificaba con un RCV alto al 22.94% ( $n=53$ ) de los pacientes. Según la escala de Anderson de 1991, el RCV bajo lo tenía el 58.87% ( $n=126$ ), intermedio

34.63% (n=80) y alto 6.5% (n=15) y asociando el resultado del ITB se reclasificaba con RCV alto al 21.64% (n=50) de los pacientes. Según la escala de la NCEP III, el RCV bajo lo tenía el 74.45%(n=172), intermedio 25.58% (n=36) y alto 9.95% (n=23) y utilizando el ITB se reclasificaba al 20.77%(n=48) de los pacientes (480). Al analizar el grupo de pacientes con ITB alterado(n=58), el 75%(n=43) tenían un SCORE de riesgo bajo, 53.5%(n=31) un RCV bajo según Framingham y 68.9%(n=40) un RCV bajo según la NCEP (479).

**Fig. 52. Tabla de resumen de la distribución de los casos resultados según RCV y valor de ITB. Realizada en base a los resultados de la publicación 6 de la sección de resultados.**

	SCORE			Framingham			NCEP III		
	Bajo (<3%)	Medio (3-5%)	Alto (≥5%)	Bajo (<10%)	Medio (10-20%)	Alto (≥20%)	Bajo (<10%)	Medio (10-20%)	Alto (≥20%)
<b>ITB normal (N=173)</b>	166	0	7	105	61	7	132	28	13
<b>ITB alterado (N=58)</b>	<b>43</b>	10	5	<b>31</b>	19	8	<b>40</b>	8	10

Entre 2011 y 2012, Ashraf Y. Qaqa lideró dos estudios en pacientes infectados por el VIH de Nueva Jersey. El primero de ellos analizó el papel del ITB de esfuerzo en un grupo de 113 pacientes que tenía un ITB normal en reposo. Tras realizar una prueba de esfuerzo mediante el uso de una cinta rodante a 10° de inclinación, a una velocidad de 2 millas/horas y durante 5 minutos, o ejercicios de flexión plantar (50 flexiones plantares del tobillo mientras se está en bipedestación) repitió la medición del ITB y consideró un criterio diagnóstico de EAP a la caída de 20 mmHg de la PAS del tobillo o una reducción del ITB mayor del 15% sobre el valor basal. La edad media de los pacientes fue de 47.1±8.7 años y en el 26.5% (n=30) se produjo es diagnóstico de la EAP. De estos, 8 casos (27%) tuvieron una clínica de claudicación a pesar de tener un ITB normal en reposo y en un 50% de los casos la afectación aterosclerótica fue bilateral. Al comparar ambos grupos ninguno de los FRCV tradicionales fue asociado a esta enfermedad (481). Mediante este estudio, el autor pone de manifiesto la utilidad de la evaluación de esta técnica con el esfuerzo para desenmascarar casos de EAP no diagnosticada en sujetos infectados por el VIH con un ITB en reposo normal.

Posteriormente, analizó la prevalencia de EAP mediante un estudio prospectivo que incluyó a 173 pacientes infectados por el VIH de consultas externas e ingresados en el centro médico St. Michael de Newark. Midió el ITB en reposo y para el análisis tomó como umbrales patológicos a valores <0.90 o >1.30. La mediana del grupo fue de 49 años (42.5-54), la mayoría de la población eran hombres (63.4%) y afroamericanos (80.34%). El ITB fue patológico en 47 pacientes (27.2%), de los que 24 (13.9%) tenían una EAP y 23 (13.3%) un valor elevado. En el análisis multivariante, la EAP se asoció con la DM (OR 4.19 (2.13-8.27)) y una edad superior a los 49 años (OR 3.96 (1.56-10.0)). Sin embargo, el ITB elevado se relacionó con el sexo masculino (OR 3.94 (1.23-12.70) y la DM (OR 2.80 (1.01-5.04)). En el análisis de las curvas ROC, el punto de corte para el diagnóstico de la EAP fue los 49 años, mientras que para un ITB elevado fue 45 años (482). Este autor comparó su prevalencia con la cohorte de población general del estudio ARIC en la que la prevalencia de la EAP fue del 1% y 3% en entre los 50 y 60 años respectivamente, concluyendo en la alta prevalencia de esta enfermedad en la población VIH.

En 2012, un estudio realizado en Brasil, evaluó la aterosclerosis vascular periférica mediante la cuantificación del GIMc y el ITB en una población de 70 personas infectadas. Metodológicamente, consideró un engrosamiento de la íntima media carotídea a un valor  $>0.8\text{mm}$  y la existencia de placa aterosclerótica a un valor  $>1.5\text{mm}$ ; en cuanto al ITB el rango de normalidad que asumió fue de  $>0.90$  a  $<1.30$ . La edad media de la población fue  $40.5\pm 6.0$  años, siendo 60% hombres y con una baja prevalencia de FRCV, sobre todo de tabaquismo (17.1%). Al analizar a esta población no encontró ningún caso de aterosclerosis carotídea y solo un caso de elevación del ITB (483). Por estos resultados concluyó que en sujetos jóvenes con TAR de cinco años de media, no existe evidencia del aumento de la arterosclerosis vascular periférica encontrada en otros estudios.

En 2014, en Polonia se llevó a cabo un estudio observacional que comparó 111 pacientes infectados por el VIH seguidos en consulta externas, de una población aproximada de 2000 VIH, con un grupo control de 40 pacientes sanos emparejados por edad y sexo. En el grupo de casos se exigió que los sujetos tuvieran entre 20-60 años, excluyéndose a pacientes con una enfermedad aguda, diagnósticos recientes, disfunciones renales con creatinina  $>2\text{ mg/dl}$  o hipertransaminasemia ( $>5$  veces el límite normal de GPT (40 UI/ml)). Al comparar las características de ambos grupos, los infectados mostraron diferencias significativas en cuanto a una mayor prevalencia de tabaquismo (77.5 vs 43.0%,  $p=0.0001$ ), mayor HTA (42.3 vs 25.0%,  $p=0.0031$ ), mayores antecedentes familiares de CPI (33.3 vs 15.0%,  $p=0.046$ ), mayor TG (129 vs 101 mg/dl,  $p=0.008$ ), menor HDL (50 vs 58.5,  $p=0.037$ ), menor IMC (23.0 vs 25.7,  $p=0.0001$ ), mayor homocisteína (12.6 vs 11.3  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0.026$ ) y menor fibrinógeno (2.6 vs 2.9 g/l,  $p=0.0001$ ). Como variables independientes de este estudio, se comparó el GIMc y el ITB. El primero fue significativamente mayor en el grupo de VIH (0.648 vs 0.541 mm,  $p=0.0001$ ). Para el segundo, se analizó una variable conjunta (ITB alterado) que incluía valores desde  $\leq 0.99$  a  $>1.30$  y que fue similar en ambos grupos (20.7 vs 15%,  $p>0.05$ ). Un análisis estratificado de este valor, mostró que en el grupo de estudio la EAP se diagnosticó en dos casos (1.8%) mientras que ninguno en el grupo control, para valores borderline (0.91-0.99) aparecieron seis casos (5.5%) en el grupo VIH pero ninguno en el control, no se observaron diferencias en cuanto a valores de ITB elevado ( $>1.30$ ) (15.3

vs 15.0,  $p>0.05$ ), sin embargo registros  $>1.40$  sólo aparecieron en el grupo de estudio en 5 casos (4.6%) (484). Se realizó un análisis multivariante en el que se correlacionó de forma independiente las siguientes variables con el ITB alterado: Historia familiar de CPI (OR 2.61 (1,12-6.05)), PCRhs (OR 1.11 (1.0009-1.21195)), Fibrinógeno (OR 1.84 (1.054-3.208)), GIMc (OR 8.41 (0.959-73.8),  $p=0.055$ ), RCV NCEP III (OR 1.06 (1.0005-1.129) (484). Por estos datos, este autor concluye que, en pacientes infectados jóvenes, la prevalencia de la EAP es comparable a la observada en la población general.

En Eslovenia en 2014, Pirs llevó a cabo un estudio observacional en el que comparó una cohorte de 86 pacientes VIH con 25 pacientes no infectados en los que midió el ITB y GIMc. Como criterios de inclusión se exigió una evolución de la enfermedad mayor de un año, ser varón y tener menos de 55 años. Dentro de los criterios de exclusión se incluyó la existencia de ECV, DM tipo 1, enfermedades oportunistas activas o malignas. Dentro de la metodología consideró el diagnóstico de aterosclerosis carotídea a aquella lesión que invadía más de 0.5mm, circunda el 50% del grosor de la íntima media y al engrosamiento mayor de 1.5mm medida desde la íntima a la adventicia. En cuanto al ITB, sólo consideró los casos  $<0.90$  como valor asociado con la morbimortalidad. La edad media del grupo de pacientes infectados fue 39 años, el 30.95% ( $n=26$ ) eran naïve para el tratamiento y la mayoría tenían un bajo RCV (74%) según escala de Framingham. Al comparar los pacientes naïves con los que estaban con TAR, estos últimos tuvieron mayores niveles de CT (6.3 mmol vs 4.6 mmol,  $p<0.05$ ), mayores HDL (1.2 vs 1.1,  $p<0.05$ ) y mayor RCV (23.7% vs 4.2%,  $p<0.05$ ). En cuanto al ITB, la prevalencia de EAP fue 5.8% ( $n=5$ ), sin encontrarse diferencias en la prevalencia entre los pacientes naïve y TAR (5 vs 7%,  $p=0.636$ ). Todos los pacientes naïve ( $n=2$ ) tenían un RCV bajo; mientras que en TAR, dos casos tenían un RCV bajo y uno medio. Ninguno de los pacientes tratados había recibido IPs a lo largo de su evolución. En cuanto al GIMc, lo tenía elevado ( $>0.8$ mm) el 50% ( $n=43$ ) de los pacientes infectados, sin observarse diferencias entre los pacientes naïve y TAR (55 vs 38.5%,  $p=0.240$ ), ni se observó correlación en cuanto al régimen terapéutico (IPs vs no-IPs). Sin embargo, los pacientes con mayor GIMc fueron más viejos (44.03 vs 34.26 años,  $p<0.0001$ ), mas HTA (9.3% vs 0%,  $p=0.058$ ), tenían mayor uso de hipolipemiantes (39.5 vs 16.3%.  $p=0.029$ ) y un RCV elevado (10.6 vs 4.6%,  $p<0.0001$ ). En la regresión

logística, únicamente la edad se correlacionó con  $GIMc > 0.8mm$ , mientras al analizar el número de placas, la edad y el tabaquismo fueron las únicas variables que se mantuvieron en el modelo,  $p=0.010$  y  $p=0.032$  respectivamente. Todos los pacientes con  $ITB < 0.90$  tuvieron un  $GIMc$  elevado (485). El autor concluyó que la prevalencia de la arterosclerosis es mayor de la esperada por la edad del grupo de VIH, lo que justificaría una implementación de la evaluación del RCV mediante técnicas no invasivas, mediante las que se apoyara un uso agresivo de tratamiento preventivo.

En Barcelona, Pont llevó a cabo un estudio en dos poblaciones de VIH, una de consultas externas hospitalaria del Hospital de Tarrasa ( $n=32$ ) y otra del Centro Penitenciario Brians I ( $n=39$ ). La edad media de la población fue de 50.6 años y era fundamentalmente masculina (86%). Dentro de los FRCV, los más importantes fueron el tabaquismo y la dislipemia, 80.2% y 63.3% respectivamente. La evolución de la enfermedad fue significativa (13.1 años de media), aunque inmunológicamente fue una cohorte bien controlada (media  $CD4 459 \pm 2276$  célula/ $\mu l$  y CVP indetectable en la mayoría de los pacientes (77.4%). Estaban correctamente tratado en prevención primaria más de la mitad de los sujetos (59.1%). Al comparar ambas cohortes, los que estaban reclusos presentaron una edad media menor (48.4 vs 53.3%,  $p < 0.01$ ), mayor prevalencia de tabaquismo (97.4% vs 59.3%,  $p < 0.01$ ), mayor evolución de la enfermedad (17,3 vs 8.9 años,  $p < 0.01$ ) y con una alimentación menos cardiosaludable (4 vs 14 puntos en escala de dieta sana,  $p < 0.01$ ). El  $ITB$  fue patológico en 8 pacientes (11.2%), 7 (9.8%) con diagnóstico de EAP y un caso (1.4%) por incompresibilidad vascular ( $ITB \geq 1.30$ ). De estos 6 recibían tratamiento con AZT, d4T o IPs y solo dos refirieron una clínica sugestiva de claudicación intermitente. Al comparar ambos grupos no se encontraron diferencias en cuanto a la prevalencia de aparición de la EAP (10.2 vs 9.3%,  $p=0.6$ ) (486). Como conclusión, se evidencia una mayor prevalencia de EAP de la esperada por el RCV de los pacientes, donde el tabaquismo y la dislipemia son los FRCV más relevantes que a su vez se acentúan en los sujetos reclusos.

Finalmente, para concluir este capítulo, el estudio más reciente publicado en una cohorte de pacientes infectados por el VIH en el que se evalúa aterosclerosis vascular periférica, es el de Andreas Knudsen de 2015. Analizó una cohorte de 102 VIH de un total de una población de 1500 atendidos en

consulta externas del Hospital Universitario de Copenhague. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años y se excluyeron aquellos incapaces para la realización de una flexión plantar del pie, abusos de drogas o incapacidad para evaluación carotídea. Se midió tanto el ITB como el GIMc, considerando como umbrales patológicos a un valor de 0.90 y  $>0.9\text{mm}$  respectivamente. La edad media de la población fue de 52 años, con una mayor prevalencia del género masculino (75%) y una evolución de la enfermedad media de casi 13 años, con prácticamente la totalidad de los pacientes tratados con ARV (94%) y siendo el uso de IPs del 30% (23% asociado a ITIAN, 4% en monoterapia y 3% con INSTI). La mayoría de la población tenía un bajo RCV (63%) según Anderson. Al analizar el ITB, la EAP fue diagnosticada el 3.92% de la cohorte ( $n=4$ ), en un caso basalmente y en tres, tras 50 flexiones plantares del pie estando de pie, en los que se produjo una caída del valor basal  $\geq 15\%$ . En este grupo se observó una correlación con la edad ( $r=0.2$ ,  $p=0.03$ ) y el peso ( $r=0.2$ ,  $p=0.03$ ); así como una tendencia a un mayor RCV ( $r=0.2$ ,  $p=0.07$ ) y un ITB menor en los fumadores ( $p=0.06$ ). Solo 3 casos en reposo y 3 tras esfuerzo tuvieron un  $\text{ITB} \geq 1.30$ , sin embargo, este valor no fue incluido en el análisis del estudio. Al analizar el valor del GIMc, se observó que el 15% de los pacientes tenía un valor patológico y que se correlacionó significativamente con el RCV de Framingham ( $r=0.6$ ,  $p<0.005$ ), CT ( $r=0.2$ ,  $p<0.05$ ), HDL ( $r=-0.3$ ,  $p<0.05$ ), PAS ( $r=0.4$ ,  $p<0.005$ ) y la edad ( $r=0.6$ ,  $p<0.005$ ). No se observó correlación entre el ITB y el GIMc (487). Se concluye que la prevalencia de la EAP es baja en este grupo, sin observarse correlación entre la evaluación de aterosclerosis carotídea con la de miembros inferiores y sugiriéndose que el ITB pueda no ser una herramienta válida para el screening de la ECV en los pacientes VIH.

*En las siguientes páginas se resumen las características clínicas de los pacientes incluidos en estos estudios observacionales descritos en este capítulo ordenados según fecha de publicación.*

Fig 53. Resumen de las características clínica de los estudios que utilizan el ITB en VIH desde 2009.

Estudios	Tipo estudio	Tamaño	Edad $\bar{x}$ y Sexo	DM	HTA	DL	HTG	Tabaco	Antecedentes CPI	RCV	TAR GA	CVP/CD4	ITB
<b>Johns (474) 2010</b>	Transversal Ruedy Immunodeficiencia y Clinic. Vancouver (Canadá)	167 VIH <u>Evolución Infección:</u> ND	52.0 $\pm$ 8.4 años 97.6% varones	26.3%	40.7%	77.8% <u>Estatinas:</u> 48.5%	TG ( $\bar{x}$ ): 138.8 mg/dl	Activo: 31.7% Exfum: 13.8%	Personales: 11.4% Familiares: ND	<b>Framingh</b> Bajo: 47.3% Mod: 34.7% Alto: 18.0%	TAR 97.7% IPs: 85%	ND/ND	<b><math>\leq 0.90</math>:</b> 2.4% (n=4) <b><math>\geq 1.30</math>:</b> 6.4% (n=11)
<b>Jang (475) 2010</b>	Transversal Mount Sinai (New York)	102 VIH <u>Evolución Infección:</u> 11.75 años	48.4 $\pm$ 9.1 años 57% Varones	DM: 12% SM: 25%	28%	23%	TG ( $\bar{x}$ ): 189.2 $\pm$ 111 mg/dl	Fumadores 75%	Personales: 23% Familiares: 23%	ND	IPs: 52.7 $\pm$ 56.6 meses	<b>CVP(<math>\bar{x}</math>):</b> 10856 cop/ml <b>CD4(<math>\bar{x}</math>):</b> 565.4 cel/ml	<b><math>\leq 0.90</math>:</b> 11% <b>0.9-0.99:</b> 18% <b>1.0-1.30:</b> 56% <b>&gt;1.30:</b> 15%
<b>Ye (477) 2010</b>	Casos y controles Pekín (China)	41 VIH Naïve 41 VIH TAR <u>Evolución Infección:</u> ND 43 controles	<b>VIH Naïve:</b> 37.4 años y 63.4% varones <b>VIH TAR:</b> 39 años y 58.5% varones <b>Controles:</b> 39.3 años y 67.4% varones	ND	<b>VIH Naïve:</b> PAS( $\bar{x}$ ) 134.1mmHg PAD( $\bar{x}$ ): 79.2 mmHg <b>VIH TAR:</b> PAS( $\bar{x}$ ) 126.1mmHg PAD( $\bar{x}$ ): 75.9 mmHg <b>Controles:</b> PAS( $\bar{x}$ ) 116.8 mmHg PAD( $\bar{x}$ ): 71.7 mmHg	<b>VIH Naïve:</b> CT:148.11mg/d LDL:83.14mg/dl, HDL:42.92 mg/dl <b>VIH TAR:</b> CT:152.74mg/d LDL:78.49mg/dl, HDL:46.40 mg/dl <b>Controles:</b> CT: 193.35mg/dl LDL:107.89mg/ HDL:53.75 mg/dl	<b>VIH Naïve:</b> TG( $\bar{x}$ ) 110.72mg /dl <b>VIH TAR:</b> TG( $\bar{x}$ ) 152.34mg /dl <b>Controles:</b> TG( $\bar{x}$ ) 191.32mg /dl	<b>VIH Naïve:</b> 53.7% <b>VIH TAR:</b> 46.3% Controles:5 1.2%	<b>Familiares:</b> <b>VIH Naïve:</b> 12.2% <b>VIH TAR:</b> 14.6% Controles: 14.0%	ND	<b>ITIAN</b> 100% <b>ITINN</b> 98% IPs 7.3%	VIH Naïve: CVP 3.21xLog10 cop/ml CD4 429.3 cel/ml VIH TAR: CVP 2.11xLog10 cop/ml CD4 380.1 cel/ml Controles: ND	<b>VIH Naïve:</b> <b>1.02<math>\pm</math>0.09</b> <b>VIH TAR:</b> <b>1.0<math>\pm</math>0.14</b> <b>Controles:</b> 1.08 $\pm$ 0.07 ( <b>p&lt;0.01</b> )
<b>Canalejo (478) 2011</b>	Transversal Hospital Fuenlabrada Madrid	205 VIH <u>Evolución Infección:</u> 6.0 años	41.0 $\pm$ 9 años 66.8% varones	5.9%	10.2%	60.1%	20%	63.9%	<b>Familiares:</b> 21.3%	ND	IPs: 49.3%	<b>CVP(<math>\bar{x}</math>):</b> 2.6xLog10 cop/ml <b>CD4(<math>\bar{x}</math>):</b> 424 cel/ml	<b>&lt;0.90:</b> 6.3% (n=13) <b>&gt;1.40:</b> 0.487% (n=1)

Capítulo 3. Índice Tobillo Brazo  
3. 3. Índice Tobillo-Brazo en el VIH

Estudios	Tipo estudio	Tamaño	Edad x y Sexo	DM	HTA	DL	HTG	Tabaco	Anteced CPI	RCV	TARGA	CVP/ CD4	ITB
<b>Olalla y Salas (479, 480) 2010 y 2011</b>	Transversal del Sol Marbella (Málaga)	<b>231 VIH</b> <u>Evolución Infección:</u> 8.92 años	44.4 años 80.1% varones	<b>DM:</b> 4.3% <b>SM:</b> 24.7%	9.1%	19.5%	TG(x) 155.38 mg/dl	56.3%	<b>Familiares:</b> 6.9% <b>Personales:</b> 5 ECV	<u>SCORE</u> Bajo: 90.47% Alto: 5.2% <u>Framingham</u> Bajo: 58.87% Alto: 6.5% <u>NCEP III</u> Bajo: 74.45% Alto: 9.95%	<u>TAR:</u> 85.7% <u>IPs:</u> 37.2%	<u>ITB alterado:</u> CVP(x): 1.289cop/ml CD4(x): 558.21 cel/ml <u>ITB normal</u> CVP(x): 13.942 cop/ml CD4(x): 586.41 cel/ml	<b>&lt;0.90:</b> 1.3% (n=3) <b>≥1.30:</b> 23.81% (n=55) <b>&gt;1.40:</b> 6.1% (n=14)
<b>Qaqa (482) 2012</b>	Transversal Nueva Jersey	<b>173 VIH</b> <u>Evolución Infección:</u> 12.28 años	Mediana 49 años (42.5-54) 63.4% varones (80.34% afroamericanos)	<b>17.91% (n=31)</b> <u>&lt;0.9:</u> 46% (N=11) <u>0.9-</u> <u>1.3:</u> 11% (N=14) <u>≥1.3:</u> 26% (N=6)	<b>39.3% (n=68)</b> <u>&lt;0.9:</u> 58% (N=14) <u>0.9-</u> <u>1.3:</u> 34% (N=43) <u>≥1.3:</u> 48% (N=11)	<b>17.91%(n=31)</b> <u>&lt;0.9:</u> 17% (N=4) <u>0.9-1.3:</u> 34% (N=23) <u>≥1.3:</u> 17% (N=4)	ND	<b>64.73% (n=112)</b> <u>&lt;0.9:</u> 75% (N=18) <u>0.9-</u> <u>1.3:</u> 64% (N=81) <u>≥1.3:</u> 57% (N=13)	<b>Personales:</b> 7.5%(n=13) <u>&lt;0.9:</u> 17% (N=4) <u>0.9-1.3:</u> 6%(N=8) <u>≥1.3:</u> 4%(N=1) <b>Familiares</b> ND	<b>Framingham</b> Medianas: <u>&lt;0.9:</u> 7 (3-20) <u>0.9-1.3:</u> 3 (1-8) <u>&gt;1.3:</u> 6 (1-9)	<b>91.23%</b> <u>&lt;0.9:</u> 92% (N=22) <u>0.9-1.3:</u> 93% (N=116) <u>≥1.3:</u> 87% (N=20)	<b>CVP</b> <u>indetectable:</u> <0.9: 45% 0.9-1.3: 43% 1.3-48% <b>Nadir CD4</b> <u>&lt;200 cel/ml:</u> <u>&lt;0.9:</u> 35% 0.9-1.3: 48% <u>&gt;1.3:</u> 32%	<b>&lt;0.90:</b> 13.9% (N=24) <b>0.90-1.30:</b> 72.83 % (N=126) <b>≥1.30:</b> 13.29% (N=23)
<b>Godoi (483) 2012</b>	Transversal Brasil Hospital Federal de Pernambuco	70 VIH <u>Evolución Infección:</u> 8.74 años	40.5±6.0 años 60% varones (22.9% afroamericanos)	ND	15.7%	35.7%	45.7%	17.1%	<b>Familiares:</b> 41.4%	ND	70% IPs	<b>CVP</b> <u>indetectable:</u> 85.7% <b>CD4(x):</b> 670.6 cel/ml	<b>&lt;0.90:</b> 0%(n=0) <b>≥1.30:</b> 0.7% (n=1)
<b>Kwiatkowska (484) 2014</b>	Casos y controles Silesia (Polonia)	<b>111 VIH</b> <u>Evolución infección:</u> 9 año (5-14) <b>40 controles</b>	<u>VIH:</u> Edad 41.1±9.4 años <u>Sanos:</u> Edad (x) 42.3±11.1 años. 65% varones	<b>DM</b> <u>VIH:</u> 2.7% <u>Sanos:</u> 2.5% <b>SM</b> <u>VIH:</u> 19.8% <u>Sanos:</u> 10%	<u>VIH:</u> 42.3% <u>Sanos:</u> 25%	<u>VIH:</u> 69.4% <u>Sanos:</u> 55%	<u>TG (x)</u> <u>VIH:</u> 129 mg/dl <u>Sanos:</u> 101 mg/dl	<b>(%) Fumadores y Exfumadores:</b> <u>VIH:</u> 77.5% <u>Sanos:</u> 43.0%	<b>Familiares:</b> <u>VIH:</u> 33.3% <u>Sanos:</u> 15.0% <b>Personales:</b> <u>VIH:</u> 3.6% <u>Sanos:</u> 0%	<b>RCV NCEP III</b> <u>VIH:</u> 2 (1-6.76) <u>Sanos:</u> 2 (0.99-5.99)	<b>TAR</b> 6 años media. <b>IPs</b> ND	<b>CVP</b> <u>indetectable:</u> 74.8% <b>CD4(x):</b> 546 cel/ml	<b>VIH:</b> <u>&lt;0.9:</u> 1.8% <u>0.91-0.99:</u> 5.5% <u>≥1.30:</u> 15.3% <u>≥1.40:</u> 4.6% <b>Sanos:</b> <u>&lt;0.9:</u> 0% <u>0.91-0.99:</u> 0% <u>≥1.30:</u> 15% <u>&gt;1.40:</u> 0%

Capítulo 3. Índice Tobillo Brazo  
3. 3. Índice Tobillo-Brazo en el VIH

Estudios	Tipo estudio	Tamaño	Edad x y Sexo	DM	HTA	DL	HTG	Tabaco	Antecedentes CPI	RCV	TARG A	CVP/ CD4	ITB
<b>Pirs (485) 2014</b>	Casos y controles Departamento de Enfermedades infecciosas de universidad Ljubljana (Eslovenia)	<b>86 VIH</b> Evolución VIH: $\leq 5$ años (31.4%), 5-10a (17.4%), 10-15a (19.8%), $\geq 15a$ (16.3%)  <b>Controles 25 Sanos</b>	<b>VIH</b> 39.3 $\pm$ 8.537 años. 100% varones  <b>Controles (Sanos):</b> 42.2 $\pm$ 4.92 años. 100% varones	<b>VIH:</b> 10.5%  <b>Sanos:</b> 8.0%	<b>VIH:</b> 4.7%  <b>Sanos:</b> 0%	<b>VIH:</b> Naïve: 0% TAR: 41.7%  <b>Sanos:</b> 0%	<b>TG (x) VIH Naïve:</b> 141. mg/dl <b>TAR:</b> 301.16 mg/dl  <b>Sanos:</b> 132.86 mg/dl	<b>VIH:</b> 57%  <b>Sanos:</b> 20%	<b>Familiares:</b> <b>VIH:</b> 3.5%  <b>Sanos:</b> 8.0%	<b>Framingham VIH:</b> Bajo: 77.1% Medio: 18.1% Alto: 8.4%  <b>Sanos:</b> Bajo: 84.0% Medio: 16.0% Alto: 0%	<b>69.8% TAR</b>  <b>TAR (x):</b> 3.3 (3.22) años  <b>CD4:</b> 323.2 cel/ml	<b>CVP:</b> Indetectable 60.5%  <b>CD4:</b> 323.2 cel/ml	<b>&lt;0.90 VIH:</b> 5.8%(n=5) <b>Naïve:</b> 7.7% (n=2) <b>TAR:</b> 5.0% (n=3)  <b>Sanos:</b> <b>8% (n=2)</b>
<b>Pont (486) 2014</b>	Transversal Hospital Tarrasa C.P. Brians I (Barcelona)	<b>71 VIH</b> 32 C. Externas 39 Internos (Prisión) <b>Evolución VIH:</b> 13.1 años	50.6 $\pm$ 6.9 años  86% varones	8.4%	7.0%	80.2%	21.1%	80.2%	<b>Familiares:</b> 9.8%  <b>Personales :</b> 12.6%	<b>SCORE</b> Bajo: 21.1% Medio: 59.1% Alto: 7.0%	<b>TAR</b> 83.1% <b>IPs:</b> 43.6% <b>AZT o d4T:</b> 29.5%	<b>CVP:</b> <50 cop/ml: 77.4% <b>CD4:</b> 459.5 $\pm$ 27 6.6 cel/ $\mu$ l	<b><math>\leq 0.90</math>:</b> 9.8% (n=7) <b>0.91-1.29:</b> 88.7% (n=63) <b><math>\geq 1.30</math>:</b> 1.4% (n=1)
<b>Knudsen (487) 2015</b>	Transversal Hospital Universitario de Copenhague (Dinamarca)	102 VIH consultas externas  <b>Evolución enfermedad</b> 12.5 $\pm$ 0.6 años	52 $\pm$ 1 años 75% varones	7%	28% (39% con PAS el día examen)	50% HCT $\uparrow$ 12% HDL $\downarrow$ 2% LDL $\uparrow$	ND	Activo: 33%  Exfumador: 25%	<b>Personales</b> 7%  <b>Familiares:</b> ND	<b>Framingham</b>  <b>Bajo:</b> 63% <b>Medio:</b> 18% <b>Alto:</b> 19%	94% en TAR. 30% IPs	<b>CVP (mediana)</b> 19 copia/ml  <b>CD4 (x):</b> 644 cel/ml	<b>Total &lt;0.90:</b> 3.92%(n=4) <b><math>\leq 0.9</math> basal:</b> 0.98% (n=1) <b>&lt;0.9 tras esfuerzo:</b> 2.94%(n=3) <b>ITB<math>\geq 1.30</math> basal:</b> 2.9% (n=3) <b>ITB<math>\geq 1.30</math> tras ejercicio:</b> 2.9% (n=3)

### **Conclusión**

*La evidencia existente en el estudio de la arterosclerosis vascular periférica en el VIH mediante el uso del ITB u otros marcadores subrogados de riesgo CV está basada en estudios observaciones de cohortes relativamente pequeñas.*

*La comparación de estas cohortes con poblaciones autóctonas de similares características clínicas, muestran en la mayoría de los estudios un incremento de la prevalencia EAP o del riesgo CV.*

*Los sujetos en los que se ha evidenciado un resultado patológico en esta técnica, suelen asociar un conglomerado de factores de riesgo que favorecen la prevalencia de eventos cardiovasculares.*

*En la mayoría de los estudios, el tabaquismo es el factor de riesgo que más se ha relacionado con la EAP, al igual que en la población general.*

*Es previsible que, en el futuro, el aumento de la expectativa de vida de estos pacientes lleve a un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares si no se toman actitudes de prevención más agresivas en esta población.*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Objetivos





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## OBJETIVOS

Los objetivos del estudio presentado para la tesis fueron:

1. Objetivo Principal:

**Determinar el valor medio del Índice Tobillo-Brazo en una población de pacientes infectados por el VIH-1.**

2. Objetivos Específicos:

2.1. Determinar la relación del Índice Tobillo-Brazo alterado con la duración del tratamiento antirretroviral.

2.2. Determinar la relación del Índice Tobillo-Brazo alterado con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos.

2.3. Determinar la relación del Índice Tobillo-Brazo alterado con la reclasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes VIH-1



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Publicaciones



Es esta publicación se describió detalladamente el procedimiento técnico para la evaluación del ITB.

Este método se caracteriza por ser una técnica no invasiva, sencilla, rápida y eficaz para el diagnóstico de la EAP y la estratificación del RCV.

Se define como un índice que relaciona la PAS maleolar con la PAS en el brazo y su valor es considerado como normal cuando se encuentra en los valores de 0.9 a 1.30.

Su sensibilidad y especificidad se acepta que está entre el 95% y 99% respectivamente.

Para su medición, es preciso un Doppler vascular con una sonda de entre 5-10 MHz, siendo la de 8 MHz la más utilizada. Además de este dispositivo, es necesario un esfigmomanómetro, que permita registrar la presión aplicada al miembro estudiado para su evaluación. Debe adaptarse el tamaño del brazalete del esfigmomanómetro al perímetro de la extremidad medida, siendo el valor de 25-35 cm el más usado.

Se recomienda unas condiciones ambientales tranquilas, confortables y con una temperatura de 20-25°. El sujeto debe estar durante un mínimo de 3-5 minutos en decúbito. Tras esto, se debe evaluar la PAS de ambas extremidades inferiores, midiendo tanto la presión sistólica de la arteria pedia como la tibial posterior. Se escogerá la mayor de estas mediciones como referencia de cada extremidad. Más tarde se evaluará la PAS de las arterias braquiales de ambos miembros, tomando como referencia para el cálculo del ITB a la mayor de ambos registros.

De esta forma, el valor del ITB se calcula dividiendo el mayor valor de la PAS de los registros de la extremidad inferior, respecto a la PAS mayor entre ambos brazos.

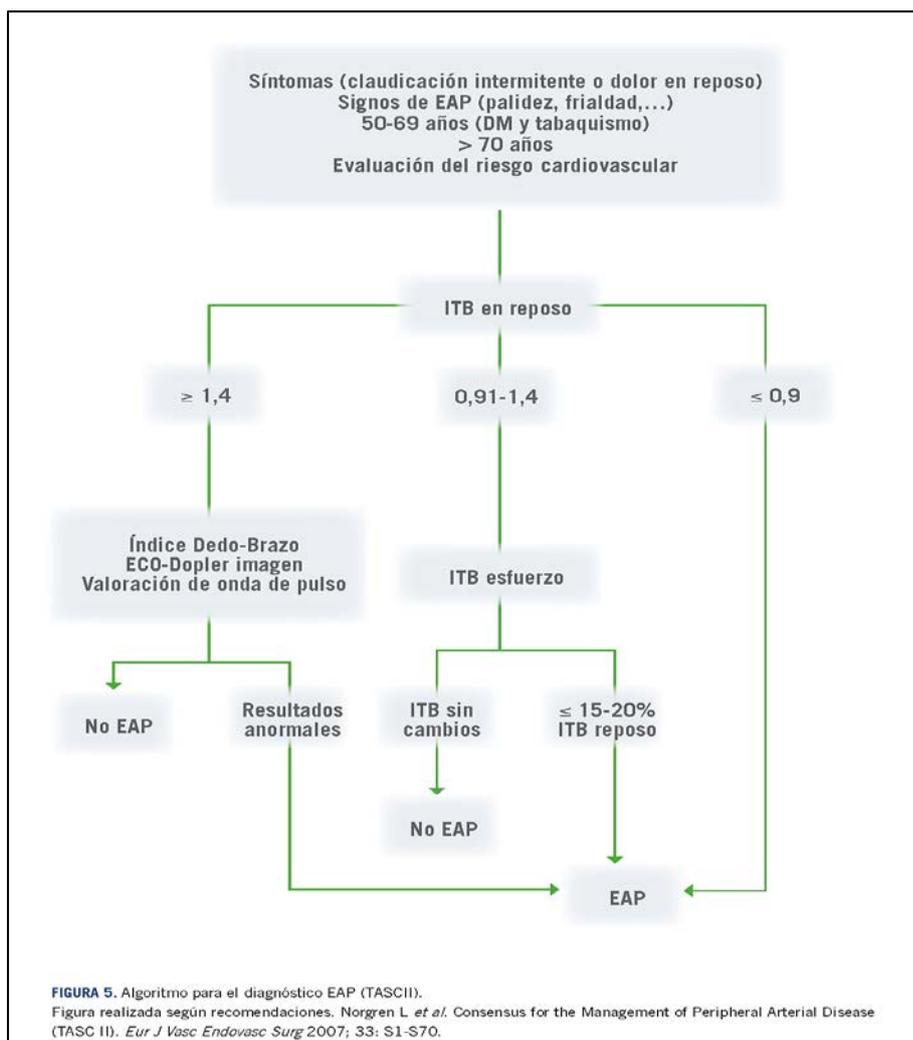
$$ITB = \frac{\text{PAS más elevada entre arteria pedia y/o tibial posterior}}{\text{PAS más elevada entre las arterias}}$$

La interpretación de su resultado es la siguiente:

$\geq 1.30$	Vasos no compresibles
1-1.29	Valor normal
0.91-0.99	Limite
0.71-0.90	EAP limite
0.70-0.41	EAP moderada
$\leq 0.40$	EAP severa

Los valores de ITB  $<0.9$  y  $>1.4$  se han asociado con un aumento del riesgo relativo de la mortalidad de causa cardiovascular. En los paciente DM, ERC y ancianos el ITB  $>1.30$  se ha relacionado tanto con un aumento del riesgo de mortalidad global como con el riesgo de amputación de extremidades.

El consenso intersociedades para el manejo de la EAP, TASC II, recomendó en 2007 el siguiente algoritmo diagnóstico.



Según el consenso TASCII sus indicaciones son:

- ✚ Síntomas de esfuerzo en MMII: claudicación intermitente o dolor en reposo.
- ✚ Signos clínicos de EAP: Palidez, frialdad, pérdida de vello en las extremidades, piel fina y brillante, y ausencia de pulsos periféricos.
- ✚ Sujeto con una edad entre los 50 y 69 años con factores de riesgo cardiovasculares clásicos.
- ✚ En sujetos mayores de 70 años sin factores de riesgo clásico
- ✚ Evaluación del riesgo cardiovascular.

Las contraindicaciones técnicas según TASCII son:

- ✚ La existencia de celulitis o heridas infectadas
- ✚ Trombosis venosa profunda
- ✚ Angioplastia de la zona de exploración
- ✚ Úlcera vascular activa

En esta publicación, describió el primer análisis de nuestra cohorte de estudio.

Su objetivo fue estudiar la relación del TAR y los FRCV con el valor alterado del ITB.

Se analizaron aquellos pacientes que acudieron a las consultas externas de medicina interna durante los meses de abril de 2007 a julio de 2007 y dieron su consentimiento para la realización de esta técnica.

Se consideró como un valor patológico a aquel valor menor o igual a 0.90 o mayor o igual a 1.30.

Para el análisis de las características clínicas y la exposición al tratamiento médico, se realizó un examen exhaustivo de la historia clínica del paciente.

Como resultado, de los 147 pacientes que fueron incluidos en el estudio, el 82.3% eran varones.

La distribución de los factores de riesgo cardiovasculares se resume en la siguiente tabla tomada de dicho artículo:

Risk factor	n (%)
Tobacco use	88 (59.9)
Diabetes	3 (2)
High blood pressure	6 (4.1)
Dyslipidaemia	27 (18.4)
Family history of cardiovascular events	4 (2.7)
Past medical history of cardiovascular events	13 (8.8)

El 22.45% mostraron un ITB alterado que se relacionó con las siguientes variables clínicas: Nadir de CD4, dislipemia y uso de IPs. Al realizar un análisis multivariante mediante regresión logística, únicamente la dislipemia y el uso de los IPs se mantuvieron en el modelo con una OR 2.68 (1.06-6.91) y OR 2.79 (1.15-6.54) respectivamente.

Se concluyó que el valor alterado del ITB se asociaba con el uso de los IPs y la dislipemia. Probablemente, este sea un marcador de alto riesgo cardiovascular que no sea identificado con las escalas de riesgo tradicionales.

En esta publicación se responden las inquietudes expresada por el Dr. Gutierrez y Bernal, en relación a la metodología adoptada en nuestro estudio.

Estos autores expresaron su interés en cuanto a los límites tomados como normales en nuestra serie.

Consideraron que los resultados de nuestro estudio podrían haber sido afectados por el límite superior que adoptamos (1.30), en lugar del 1.40 del estudio que estos autores habían utilizado en su estudio y que habían relacionado con un valor patológico del grosor de la íntima media carotídea.

Nuestro grupo justificó este límite, por las recomendaciones que la Sociedad Americana de Cardiología para el manejo del paciente con enfermedad arterial periférica que consideraba como un valor normal al que estaba entre 0.90 y 1.30.

Además, se destacó la ausencia de estudios que validaran los límites patológicos para esta técnica en este grupo poblacional, por lo que se decidió adoptar los recomendados para la población general.

En esta publicación se realizó una revisión de los estudios publicados en la población VIH hasta ese momento.

Se compararon los resultados preliminares de nuestra cohorte con las de cinco series publicadas anteriormente.

Se destacaron los siguientes datos:

- a) Heterogeneidad epidemiológica de las distintas series. En cuanto al sexo, la serie de Sharma incluyó únicamente mujeres con una alta prevalencia de raza afroamericana. En el resto, la mayoría de los pacientes fueron varones. La edad media de estos pacientes también fue muy dispar, siendo destacable la mayor edad de los pacientes en el estudio de Palacios (58.6 años) respecto a los de Sharma y Olalla que fueron de 39.6 y 43.9 años respectivamente. En cuanto a los FRCV, la DM fue mucho más significativa en la serie de Palacios que en el resto, 31.3% respecto a la media de las otras series que estaba en torno al 10%. La HTA fue muy significativa en la cohorte de Bernal (57.7%) respecto a menos del 20% en la mayoría de las series. La dislipemia fue publicada solo en tres series, siendo mayor en las de Bernal y Palacios (69.2 y 69.4%) respecto al 18.4% de Olalla. El tabaquismo fue el FRCV más prevalente, siendo menos prevalente en las series de Palacios y Sharma, 30.3 y 43.5% respectivamente, respecto al 60% de media de otras series.
- b) Técnicamente, el único estudio que realizó la medición del ITB tanto en reposo como con el esfuerzo, fue el de Periard, que además confirmó mediante una ecografía vascular la existencia de placas ateroscleróticas. El resto de los estudios, utilizaron la medición del ITB en reposo. Esta diferencia metodológica, favoreció un mayor diagnóstico de la EAP en este grupo de pacientes. La serie de Gutierrez fue la única que evaluó tanto el grosor de la íntima media carotídea como el valor del ITB, objetivando una correlación positiva entre esta técnica con el valor del ITB bajo.
- c) Otro dato metodológico significativo, fue el punto de corte considerados como patológico. El valor del ITB elevado fue publicado solo en tres series. De estas Sharma y Gutierrez consideraron como límite superior a un valor mayor o igual a 1.40 mientras que Olalla utilizó un valor mayor o igual a 1.30.
- d) La prevalencia de EAP difirió mucho entre las distintas series. Fue baja en las series de Olalla, Gutierrez y Sharma (2.7, 2.88 y 0.9% respectivamente), respecto a los estudios de Periard o Palacios (20.7% y 10.2% respectivamente).

Los resultados de estas comparaciones se resumieron en las siguientes tablas tomadas de este artículo:

**Table 1: Prevalence of abnormal ABI in each series**

Study	Type of patients	N	Male (%)	Age in years (mean)	ABI $\leq$ 0.9 N (%)	ABI $\geq$ 1.3 N (%)	ABI $\geq$ 1.4 N (%)
Sharma et al. [25]	Women (73.9% black)	238	0	39.6	3 (0.9) <sup>a</sup>	NM	17 (7.2)
Periard et al. [22]	Age >40 years	92	76.1	49.5	19 (20.7) <sup>b</sup>	NM	NM
Bernal et al. [24]	With $\geq$ 2 CVRF	91	87.9	50	4 (4.39)	NM	NM
Gutiérrez et al. [26]	Consecutive patients	139	72.7	45.8	4 (2.88)	NM	4 (2.88)
Palacios et al. [23]	Age $\geq$ 50 years	99	82.8	58.6	10 (10.2)	NM	NM
Olalla et al. [27]	Consecutive patients	147	82.3	43.9	4 (2.7)	29 (19.7)	8 (5.4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: the prevalence of 0.9% refers to the joint cohort of women with and without HIV (total of 335 patients). No report is given of the separate prevalence for each group.  
 NM: not mentioned.  
<sup>b</sup>: the prevalence includes ABI <0.9 at rest and after exercise (9.8% and 10.9%, respectively).  
 CVRF: cardiovascular risk factors  
 NM: not mentioned.  
<sup>c</sup>: data not published; the report only refers to the total number of patients with ABI <0.9 or >1.3.

**Table 2: Prevalence of traditional vascular risk factors in each series.**

Risk factor (prevalence in %)	Sharma et al [25]	Periard et al [22]	Bernal et al [24]	Gutiérrez et al [26]	Palacios et al [23]	Olalla et al [27]
Diabetes	9.7	4.3	17.6	10.1	31.3	2
Hypertension	23.4	27.2	57.1	28.8	36.4	4.1
Dyslipidaemia	NM	NM	69.2	NM	69.4	18.4
Hypertriglyceridemia	13.4	35.9	NM	NM	NM	NM
High LDL cholesterol	6	17.4	NM	NM	NM	NM
Low HDL cholesterol	26.2	13	NM	NM	NM	NM
Cigarette smoking	43.5	62	72.5	61.1	30.3	59.9
Family history of cardiovascular events	NM	22.8	19.8	10.8	15.2	2.7

NM: not mentioned.

Se concluyó que la prevalencia de ITB anormal es mayor de la esperada en las cohortes de pacientes infectados por el VIH, sobre todo a expensas de un valor de ITB elevado.

En resumen, el ITB se ha asociado con distintos factores según los estudios analizados. Algunas series han sugerido una posible relación entre un ITB patológico con el grado de inmunodepresión, como niveles de CD4 < 20 clas/microlitro o mayor CVP, lo que favorecería la hipótesis de que la inflamación mantenida tiene un papel fisiopatológico relevante en este grupo de pacientes. Otros han relacionado este valor con marcadores subrogados de aterosclerosis como el GIMc, lo que apoyaría a su utilización en el screening de esta patología con esta técnica. En nuestra serie y la Periard se observó una asociación

Publicación 4. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Martos F, et al.  
Ankle-brachial index in HIV infection. AIDS Res Ther. 2009;6:6

entre la exposición a IPs con el ITB patológico, lo que parece ser plausible por los cambios metabólicos asociados a este grupo terapéutico.

En 2009, se alcanzó el tamaño muestral se había estimado como representativo de la cohorte de pacientes infectados por el VIH atendidos en las consultas externas de medicina interna.

En 2010 publicamos un segundo análisis de nuestra muestra en la revista española Medicina Clínica.

Se analizó un total de 231 sujetos, de un total de 550 pacientes atendidos en las consultas. De estos, el 25% mostró un ITB alterado, aunque solo en tres casos, se cumplieron criterios para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica.

Se analizó la asociación de los parámetros analíticos con el valor del ITB alterado, pero ninguno alcanzó un nivel de significación estadística, como se muestra en la siguiente tabla tomada del artículo:

**Tabla 1**  
Parámetros analíticos en sangre de los pacientes según tuvieran índice de tobillo-brazo alterado o normal

Parámetro	ITB alterado (media)	ITB normal (media)	Valor p
Glucosa (mg/dl)	101,93	99,47	ns
Colesterol total (mg/dl)	195,79	185,13	ns
cLDL (mg/dl)	116,07	107,94	ns
cHDL (mg/dl)	49,72	47,23	ns
Triglicéridos (mg/dl)	163,78	154,53	ns
Creatinina (mg/dl)	0,98	0,93	ns
Urea (mg/dl)	34,57	34,10	ns
Albúmina (mg/dl)	4,46	4,35	ns
Filtrado glomerular (MDRD4)	88,28	93,27	ns
Linfocitos CD4 (células/ $\mu$ l)	558,21	586,41	ns
Carga viral VIH (copias/ml)	1.289	13.942	0,006

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ITB: índice tobillo-brazo; ns: no significativo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Las siguientes variables mostraron una asociación estadística con el ITB alterado fueron:

- ✓ Prevalencia de hipertensión arterial
- ✓ Uso de hipolipemiantes
- ✓ Riesgo cardiovascular estimado por la ecuación de Framingham
- ✓ Proporción de pacientes con sida
- ✓ Nadir de CD4
- ✓ Antigüedad de la infección
- ✓ Uso de IPs.

Publicación 5. Salas D, Olalla J, Del AA, De La Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. [Factors associated with an abnormal ankle-braquial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. MedClin(Barc). 2010;135(12):533-6.

Al realizar el análisis multivariante, las únicas variables que permanecieron en el modelo, asociados al ITB alterado, fueron el uso de los IPs con una OR 2.59 (1.33-5.05) y el uso de hipolipemiantes con una OR 0.39 (0.16-0.94).

Se concluyó que el uso de los IPs se asociaron como un factor de riesgo para tener un ITB alterado mientras que los hipolipemiantes se comportaron como un factor protector, sobre todo a expensas de valores de ITB superiores a 1.3.

En 2011, se publicó en la revista Médica de Chile un análisis de la utilidad del ITB en la reclasificación del RCV de los infectados por el VIH.

A los 231 pacientes de nuestro estudio, además de evaluar el ITB, se les evaluó el RCV por tres ecuaciones de riesgo: Framingham, SCORE y ATPIII.

Las características de la población de estudio se resumen en la siguiente tabla tomada del artículo.

**Tabla 1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en los participantes en el estudio (%)**

Características basales	Valor
Edad (años)	44,4 (43,22-45,56)
Varones n (%)	185 (80,1)
Eventos vasculares previos:	5
Cardíaco	2
Cerebral	3
Vascular periférico	0
Duración infección VIH en años	8,92 (8,03-9,81)
Caso Sida, n (%)	108 (46,8)
Peso (kg)	73,74 (72,00-75,47)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	24,90 (24,39-25,41)
Presión arterial sistólica (mmHg)	125,76 (123,52-128,01)
Presión arterial diastólica (mmHg)	75,27 (73,70-76,85)
Filtrado glomerular < 60 ml/min, n (%)	7 (3)
Microalbuminuria	9 (3,8)
Diabetes n (%)	10 (4,3)
Hipertensión arterial n (%)	21 (9,1)
Hipertrofia ventricular izquierda n (%)	10 (4,3)
Fumador/ex fumador n (%)	130/3 (56,3/1,3)
Dislipemia n (%)	45 (19,5)
Dislipemia de acuerdo a los criterios ATP III n (%)	56 (24,2)
Historia familiar de eventos vasculares precoces n (%)	16 (6,9)
Síndrome metabólico n (%)	57 (24,7)
Tratamiento antirretroviral actual, n (%):	
Análogos de nucleósido/nucleótido	198 (85,7)
No análogos de nucleósido	120 (51,9)
Inhibidores de la fusión	2 (0,9)
Inhibidores de la integrasa	3 (1,3)
Bloqueadores del correceptor CCR5	1 (0,4)
Uso de Inhibidores de la proteasa	86 (37,2)
Glucemia (mg/dl)	101,50 (97,84-105,12)
Colesterol (mg/dl)	190,39 (183,12-197,65)
LDL colesterol (mg/dl)	110,14 (105,36-114,93)
HDL colesterol (mg/dl)	47,95 (45,82-50,08)
Triglicéridos (mg/dl)	155,38 (141,27-169,48)
Creatinina (mg/dl)	0,95 (0,92-0,98)
Albumina (g/dl)	4,38 (4,31-4,45)

La distribución del RCV según las distintas escalas se resumió en la siguiente tabla tomada del artículo.

**Tabla 2. Estratificación del RV de los pacientes con las diferentes escalas utilizadas**

	Bajo	Intermedio	Alto
Anderson 1991	136	80	15
SCORE	209	10	12
NCEP III	172	36	23

La distribución de la prevalencia de los FRCV según el resultado del ITB se resume en la siguiente tabla tomada del artículo:

**Tabla 3. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos según el valor del ITB (%)**

Factor de riesgo cardiovascular	ITB < 0,9 n = 3 n (%)	ITB Normal n = 173 n (%)	ITB ≥ 1,3 n = 55 n (%)	p
Diabetes	1 (33,3)	5 (2,9)	4 (7,3)	0,01
Hipertensión arterial	2 (66,7)	10 (5,8)	8 (14,5)	< 0,0005
Fumador	2 (66,7)	100 (58,1)	28 (51,9)	NS
Dislipemia	3 (100)	27 (15,7)	14 (25,5)	< 0,0005
Dislipemia de acuerdo a los criterios ATP III	3 (100)	37 (21,5)	15 (27,3)	0,001
Síndrome metabólico	2 (66,7)	39 (22,7)	15 (27,3)	NS
Historia familiar de eventos vasculares precoces	1 (33,3)	11 (6,4)	4 (7,3)	NS

Mediante este estudio se concluyó con dos ideas fundamentales. La primera, que no se disponía de una escala específica para la valoración del riesgo cardiovascular de los pacientes VIH y las que están disponibles infraestimaban este valor; y la segunda, que la utilización del ITB nos permitió reclasificar a casi un 30% de los pacientes, lo que justificaría un manejo más agresivo de los FRCV en prevención primaria.

# Discusión



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## Discusión

### 5.1. Principales hallazgos descriptivos de la cohorte

#### 5.1.1. Factores clínicos y demográficos

En nuestra cohorte hubo una prevalencia significativa de varones (80.1%) con una edad media de 44.4 años con un rango entre los 23 a los 82 años.

La evolución media de infección fue de casi nueve años (8.92), con un rango de 8.03 a 9.81 años. El 46.8%(n=108) de la población cumplió criterios de SIDA, con un nadir medio de CD4 de 260,92 células/ $\mu$ l y un CVP indetectable en 63.1%(n=145). La cifra media de CD4 en el momento del estudio fue 579,32 células/ $\mu$ l.

La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con ARV (81.3%=187), de los que los ITIAN, ITINN e IPs fueron los más prevalentes; 85,7%, 51.9% y 37.2% respectivamente.

La principal causa de transmisión de la infección fueron los contactos heterosexuales (35.1%), seguidos de los homosexuales (28.1%) y los UDVP (27.7%).

#### 5.1.2. Factores de riesgo cardiovasculares

En cuanto a los factores clásicos de riesgo cardiovascular, el más significativo fue el tabaquismo que lo sufría el 56.3% (n=130) de población.

Tras este, la dislipemia ocupaba el segundo lugar con un 19.5%(n=45). Destacando una baja prevalencia de DM e HTA, con un 4.3 y 9.1% respectivamente.

El IMC medio de la población fue de 24.90 Kg/m<sup>2</sup> (24.39-25.41) aunque un 13.9% tenía un valor superior a 29 Kg/m<sup>2</sup>.

Los antecedentes de familiares de cardiopatía isquémica fueron referidos por el 6.9% (n16).

Solo 5 pacientes refirieron antecedentes de ECV previa.

En cuanto a posibles lesiones subclínicas, el 24.24% (n=56) de los casos se pudo evaluar mediante un electrocardiograma o ecocardiograma la posible

existencia de una hipertrofia ventricular izquierda, que fue evidenciada en diez casos (4.3%). En ningún caso, se observó una disfunción renal severa, pero en 8 casos (3.4%), cuatro hombres y 4 mujeres, tuvieron un aclaramiento de creatinina  $<60\text{ml/min}$  según la ecuación de Cockcroft-Gault.

### **5.1.3. Evaluación del riesgo cardiovascular**

En nuestra cohorte, la estimación de RCV fue en la mayoría de los pacientes bajo, un 90.47% de los casos mediante la ecuación de SCORE, 74.45% NCEP III y 58.87% con Framingham.

### **5.1.4. Evaluación del Índice Tobillo-Brazo y los factores asociados a su valor patológico**

Nuestra cohorte mostró una elevada prevalencia de pacientes con ITB alterado (25%), fundamentalmente a expensas de una elevación de su valor (23.81%).

Es significativa la baja proporción de sujetos que fueron diagnosticados de EAP, únicamente tres casos (1.3%) presentaron un ITB fue menor o igual al 0.9.

En el primer análisis de esta cohorte de estudio en 2009 se analizaron los factores de riesgo que en otros estudios se han relacionados con la EAP y el RCV como el sexo, la edad, obesidad, uso de tabaco, hipertensión arterial, o antecedentes personales o familiares de cardiopatía isquémica, sin embargo, ninguno de esos factores mostró una asociación estadísticamente significativa.

A pesar de esto, otro factor de riesgo comúnmente asociado al RCV y a la EAP como es la dislipemia, mostró una fuerte asociación con el ITB patológico (OR 2.48 (1.01-6.13)).

La media de nadir de linfocitos CD4 fue menor en aquellos pacientes con un ITB patológico que en los que tenían un valor normal, 185.64 vs 266.67 células/ $\mu\text{l}$  ( $p=0.03$ ). Además, el tiempo medio de uso de IPs fue significativamente mayor en el grupo patológico, 44.24 vs 25.98 ( $p=0.049$ ) y al comparar los pacientes que estaban en tratamiento con este grupo farmacológico, encontramos que la proporción de pacientes con un ITB alterado era significativamente mayor, 72.79 vs 50.87% ( $p<0.05$ ).

En el análisis de regresión logística, tanto la dislipemia como el uso de IPs se mantuvieron en el modelo con un OR 2.68 (1.06-6.91) y OR 2.79 (1.15-6.54) respectivamente, a diferencia del nadir de linfocitos CD4 que desapareció.

Esto podría sugerir que tanto la dislipemia como el uso de los IPs pudieran estar relacionados con la patología vascular periférica.

Unos años más tarde y con una serie algo mayor se realizó un nuevo análisis. Respecto al corte anterior, las características de la población cambiaron ligeramente. La edad media se incrementó de 43.9 a 44.4 años, reduciéndose la proporción de varones de 82.3 a 80.1%. En cuanto a los FRCV, la DM se incrementó de 2 a 4%, HTA de 4.1 a 9.1%, dislipemia de 18.4 a 19.5% y los antecedentes familiares de 2.7 a 6.9%, sin embargo, el tabaquismo se redujo del 59.9 al 56.3%.

En cuanto a nuestra variable principal de estudio el ITB alterado se incrementó de 33 (22.44%) a 58 casos (25.1%).

Al analizar a esta cohorte, se observó que los pacientes con un ITB patológico era más probable que usaran hipolipemiantes, 24.1 vs 9.9% ( $p=0.006$ ). Tenían una proporción mayor de hipertensos, 17.2 vs 5.8% ( $p=0.008$ ), así como una tendencia a tener más diabetes 8.6 vs 2.9% ( $p>0.05$ ).

En el análisis de los parámetros analíticos, aunque la mayoría de los parámetros no alcanzaron una significación estadística, se observó un peor perfil metabólico en los pacientes con ITB alterado: mayor glucemia (101.93 vs 99.47 mg/dl), mayor CT (195.79 vs 185.13 mg/dl), mayor LDL (116.07 vs 107.94 mg/dl), menor HDL (49.72 vs 47.23 mg/dl), mayores niveles de TGL (163.78 vs 154.53 mg/dl).

En el análisis de la infección, los pacientes con el ITB alterado demostraron tener una mayor evolución de la enfermedad (10.54 vs 8.37 años,  $p=0.038$ ), aunque el uso de TAR fue similar en cuanto al tiempo (6.81 vs 6.09 años,  $p>0.05$ ), el uso de IPs fueron usados con mayor prevalencia en este grupo (67.2 vs 45.9%,  $p=0.005$ ).

Todas estas variables fueron evaluadas mediante un análisis de regresión logística en el que solo se mantuvieron los IPs y el uso de hipolipemiantes, el primero con un factor de riesgo (OR 2.59 (1.33-5.05)) y el segundo como un factor protector (OR 0.39 (0.16-0.94)).

Un enfoque muy interesante del análisis del ITB, fue su utilidad en la reclasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes. Como hemos descrito, el RCV evaluado por tres ecuaciones de riesgo fue fundamentalmente bajo. Sin embargo, esto llama la atención si se observamos la prevalencia de tabaquismo, dislipemia y eventos cardiovasculares sufridos en esta población. Utilizando el ITB, se consiguió reclasificar el RCV a 53 pacientes clasificados como de RCV bajo (n=43) y moderado (n=10) mediante la escala SCORE; 50 pacientes de RCV bajo (n=31) y moderado (n=19) según la ecuación de Anderson; y finalmente 48 pacientes de RCV bajo (n=40) y moderado (n=8) según la ecuación de la NCEP III.

Esto supone, en el mejor de los casos, que el 22.94% (n=53) de los pacientes son reclasificados de un bajo o moderado a un alto riesgo y con ello un cambio en las estrategias de control de los factores de riesgo, fundamentalmente del tabaquismo y de la dislipemia que fueron muy prevalente en esta serie de pacientes.

## 5. 2. Limitaciones del estudio

### 5.2.1. Error aleatorio

El error aleatorio surge por la incapacidad del investigador para estudiar la totalidad de la población y por consiguiente del hecho de trabajar con muestras.

Este error se es debido a la falta de representatividad de la muestra y puede estar ocasionado por el propio azar. No afecta a la validez interna del estudio, pero puede llevar a conclusiones erróneas.

Se hace evidente cuando se intentan extrapolar los hallazgos de una muestra a una población, principalmente si el objetivo del estudio es confirmar una hipótesis de causalidad.

Este error se reduce con el aumento del tamaño de la muestral, llegando incluso a desaparecer si estudiamos a la totalidad de la población.

Dentro de sus características está el que es incorregible, impredecible y estimable estadísticamente.

Para intentar controlar este error, se utilizan métodos de estadística inferencial como el cálculo del tamaño muestral, muestreo de la población de estudio y el contraste de hipótesis o el cálculo de los intervalos de confianza.

Para el presente estudio, sabiendo que el tamaño aproximado de la población infectada por el VIH atendida en nuestra área de asistencia era de 550 individuos, asumiendo un nivel de confianza o seguridad del 95%, una precisión del 3% y una proporción de pacientes con ITB alterado entre 9 y 10%, se calculó un tamaño muestral de aproximado de 220 personas. Si estimamos un 4% de perdidas aproximada, la muestra final debería contener a 230 sujetos de la población de estudio.

Para el muestreo se planteó un muestreo aleatorio simple. La consulta dedicada a la atención de esta enfermedad, se realizan los miércoles por dos médicos simultáneamente.

Durante el periodo de estudio, cada médico sin conocer previamente el RCV del paciente, propuso la participación en el estudio que únicamente se difirió de los protocolos recomendados en la medición del ITB.

Esta técnica que como se ha explicado no es invasiva y ni tiene inconvenientes para el paciente, más allá del tiempo requerido para su medición.

Finalmente, para el cálculo de medias, proporciones y comparación de media, se utilizaron intervalos de confianza al 95% y contraste de hipótesis.

### 5.2.2. Error Sistemático

A diferencia del error aleatorio, el error sistemático es provocado por un problema en la elaboración del diseño o durante el proceso de ejecución del estudio.

No dependen del tamaño de la muestra, por lo que no se corregirá aumentando su volumen a pesar de que se estudiará la totalidad de la población.

Dentro de sus características están el que es predecible, corregible y controlable por la epidemiología.

Este tipo de error es conocido como sesgo y cuando no se controlan afectan a la validez interna del estudio.

Se reconocen tres tipos de sesgo:

- **Sesgos de selección:** Es un error que se produce cuando se elige un individuo con una característica significativa que lo diferencia de la población de estudio.
- **Sesgos de información o clasificación:** Es el error provocado por la medición equivocada de alguna variable relevante del estudio. Cuando los sesgos son provocados por el investigador o los participantes del estudio, se pueden utilizar técnicas de enmascaramiento para su control.

Este tipo de error se clasifica según la probabilidad de afecte de forma similar o distinta a la medición cada sujeto de estudio en sesgo de **clasificación incorrecta diferencial o no diferencial**. En el primero, la probabilidad es distinta para cada sujeto y como ejemplo tenemos el sesgo de memoria, en el que según esté motivado el sujeto así recordará la exposición al factor de riesgo. El segundo, afectará por igual a todos los sujetos del estudio, provocando una infra o sobrestimación del valor; como ejemplo el uso de un cuestionario para evaluar una variable de salud que tenga un defecto

de medición, afectará por igual a toda la muestra y su resultado será erróneo.

- **Sesgos de confusión:** Es una variable ajena al estudio que modifica los resultados obtenidos. Para ser un factor de confusión debe cumplir tres características: ser un factor de riesgo de la enfermedad de estudio, estar relacionado con la exposición y no ser un paso intermedio entre la enfermedad y la exposición.

Para evitar o corregir los sesgos de confusión se pueden utilizar varias técnicas según la fase del estudio en que nos encontremos. En la fase de diseño, se puede utilizar el apareamiento, la restricción y la aleatorización. En la fase de análisis, se puede utilizar un análisis estratificado de los datos (por grupos o existencia del sesgo) y el análisis multivariante.

#### 5.2.2.1. Sesgo de selección

El sesgo de selección puede aparecer en cualquier tipo de estudio de investigación, pero es particularmente relevante en los estudios transversales y en aquellos con un carácter retrospectivo.

El proyecto de la presente tesis sigue un diseño transversal, por lo que el riesgo de incurrir en este tipo de error era significativo.

En nuestro estudio no se exigió ningún criterio de inclusión a excepción del hecho de estar infectado por el VIH. Cualquier sujeto que acudió a consulta durante el periodo de estudio, tuvo las mismas probabilidades de ser incluido.

Para evitar que los médicos que atendieron a estos pacientes sesgaran la muestra, no se estimó el riesgo cardiovascular de los pacientes hasta que fueron incluidos en el estudio.

Se detectaron dos posibles sesgos de selección en este estudio:

- a) *Sesgo de autoselección o del voluntario:* Es posible que los sujetos un mayor grado de motivación o interés por su salud hayan accedido a participar mientras que aquellos con un mayor RCV hubieran decidido no participar.
- b) *Sesgo de no respuesta:* Al ser el técnico, un evaluador ajeno al equipo sanitario habitual y por tanto desconocido, es posible que algunos

sujetos por miedo al estigma de esta enfermedad decidieran no participar.

Para controlar este sesgo, se analizaron las características de sexo, edad y media de CD4 y carga viral de los pacientes que no aceptaron formar parte del estudio, siendo similares en estas características.

La muestra incluida en el estudio formó parte la población atendida en consultas externas. Los pacientes ingresados y por consiguiente con un peor estado de salud se excluyeron del estudio y aquellos que no acudieron a consulta porque se ausentaron o no estuvieran citadas fueron pérdidas no cuantificadas.

#### **5.2.2.2. Sesgo de Clasificación**

En nuestro estudio identificamos dos tipos de sesgos de clasificación, el primero de la exposición (TAR) y el segundo del efecto (estimación del ITB).

Para la realización del presente estudio fue esencial un análisis de la historia clínica del paciente. El Hospital Costa del Sol tiene, prácticamente desde su apertura, un sistema de registro de historias clínicas informatizado llamado HP-HCIS, que integra pruebas complementarias de imagen y análisis clínico, lo que facilitó la adquisición de datos fiables y redujo su pérdida.

Uno de los puntos más importantes de nuestro estudio, fue la cuantificación de la exposición al TAR. Para ello, se creó una “Calculadora Exposición al TAR” mediante la aplicación de “Microsoft Excel” y se analizaron cada una de las hojas de atención clínica del servicio de Medicina Interna, de forma que la recomendación posológica a cada fármaco fue calculada de forma independiente.

Una posible controversia de nuestro estudio fue la adherencia al tratamiento. En las consultas médicas de la unidad de infeccioso, una de las evaluaciones más importantes es la adherencia al tratamiento. Para ello se pregunta al paciente por olvidos en la última semana y en el último mes, estimándose un porcentaje de adherencia al tratamiento.

Este porcentaje fue utilizado en la cuantificación del tiempo de exposición a cada fármaco.

A pesar de esto, somos conscientes de que es una variable que puede haber sido afectada por circunstancias ajenas a nuestro control, como un efecto secundario aislado o una enfermedad intercurrente (gastroenteritis...) que no se haya registrado en la historia clínica y que haya limitado la exposición temporal al fármaco.

Otro problema que identificamos en dos casos de nuestra cohorte, fueron los pacientes desplazados de otros centros. Al no estar incluidos en nuestro sistema informático, tuvimos que hacer un especial énfasis en la historia clínica del paciente, analizando informes de traslado, historia de intolerancia o abandonos y de fracasos virológicos.

Es posible que este caso haya existido un sesgo de memoria y los pacientes según su grado de motivación hayan recordado mejor la exposición a cada fármaco. A pesar de ello, y asumiendo que hubiera existido, la proporción de pacientes que incluyó nuestra muestra no fue relevante como para afectar al conjunto de nuestros resultados.

En cuanto a la prevalencia de FRCV, se intentó paliar mediante un procedimiento estandarizado en el que se analizaba la historia clínica, pruebas de laboratorio y exploración física.

En el análisis de la historia clínica fuimos muy sensibles en cuanto al registro de los antecedentes del paciente, tratamientos coadyuvantes al TAR (antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos orales o insulina) y de la exploración clínica del paciente.

Los especialistas que formaron parte del estudio, estaban sensibilizados en el control y prevención de FRCV, más aún en este grupo de riesgo en el que la evidencia del momento mostraba un aumento de la incidencia de estos factores de riesgo y de la morbimortalidad. Además, el hecho de que los pacientes fueran derivados desde la propia consulta garantizaba un mayor interés en la realización de la buena práctica clínica que iba a ser analizada.

El análisis de las pruebas de laboratorio incluyó tres analíticas separadas por tres meses cada una. La previa a día de estudio, la del estudio y finalmente la siguiente a la evaluación del paciente.

De esta forma se consideró, siguiendo las recomendaciones de la ATP III, que un sujeto sufría Dislipemia si en dos determinaciones consecutivas se repetían alguno de estos criterios:  $CT \geq 240$  mg/dl,  $LDL \geq 160$  mg/dl,  $HDL < 40$  mg/dl, o  $TG > 200$  mg/dl; o si estaba en tratamiento con hipolipemiantes (fibratos o estatinas) (535).

Al mismo tiempo, para determinar si un sujeto era diabético debía cumplir en al menos dos analíticas que su glucemia basal fuera  $\geq 126$  mg/dl o que estuviera en tratamiento con antidiabéticos orales o administrándose insulina, criterios recomendados por la ADA en 2007 (536).

Para considerar a un paciente hipertenso, se exigió que en al menos dos determinaciones separadas por tres meses, los pacientes tuvieran una PA mayor de 140/90 mmHg o estuvieran en tratamiento con antihipertensivos según recomendaciones Europeas de la Sociedad de Cardiología de 2007 (460). En el caso de que el día de valoración del ITB se determinara un control de cifras tensionales superiores a este valor, se recomendó un despistaje por su médico de familia.

Respecto al sesgo del efecto o determinación del ITB, el método utilizado la estimación del ITB fue el recomendado en las guías europeas para el manejo de la EAP que es un método sencillo, rápido y económico (472). Se basa en la medición de la PAS a nivel braquial y en las arterias pedias y tibial posterior mediante una sonda Doppler Vascular y un esfigmomanómetro. Este método está ampliamente explicado en la publicación 1 de la sección de resultados.

Esta técnica tiene una sensibilidad discreta y variable según los distintos estudios analizados que está en torno al 69-79%, aunque su especificidad es razonablemente elevada, 83-99%. Un valor de  $ITB \leq 0.90$  se ha correlacionado en ocho estudios con el diagnóstico de una estenosis significativa de al menos el 50% al compararlo con otras técnicas de imagen (418).

La variabilidad intra e interobservador es variable según los estudios y se encuentra en torno al 4.7-13.0% (10% de media) y 6.3-24.0% (13% de media) respectivamente (418).

Para intentar controlar el sesgo del efecto, el estudio fue realizado por un solo técnico con una amplia y reconocida experiencia en la evaluación de la técnica.

Para confirmar los resultados obtenidos en el estudio, todos los pacientes fueron reevaluados una segunda vez antes de publicar los datos del estudio.

Es de reseñar que esta técnica no ha sido validada en este grupo de pacientes y que se asumieron los umbrales recomendados para la población general. Hasta la fecha ningún estudio prospectivo ha evaluado esta técnica ni los límites que deben ser asumidos como normales.

### **5.2.2.3. Sesgo de confusión**

Es probable que en nuestro estudio hayan existido sesgos de confusión que no hayamos detectados. Sin embargo, esperamos que mediante el análisis multivariante y la regresión logística se hayan podido controlar.

### 5.3. Comparación con el resto de estudios

Hasta la fecha, un total de dieciocho publicaciones han analizado el uso del ITB en la población VIH. De estas, tres publicaciones han sido llevadas a cabo por nuestro grupo de trabajo durante un periodo de dos años. Es por esto, por lo que un total de 15 series de VIH han evaluado el uso del ITB en esta cohorte de pacientes.

#### 5.3.1. Comparación de las técnicas de diagnóstico de aterosclerosis vascular periférica en las series de VIH

Si analizamos técnicamente estos estudios, seis de ellos difieren de las recomendaciones generales para la evaluación del ITB (465, 469, 475, 477, 487).

Sharma, Knudsen y Ye utilizaron un método oscilométrico automatizado para la evaluación del valor del ITB (469, 477, 487). El primero, utilizó un oscilómetro de la marca DINAMAP®, que fue validado por Bechimol en 2004 mediante un estudio con 219 pacientes, en los que pacientes con un ITB >1.35 fueron excluidos en el análisis. La precisión al compararlo con un ITB medido por un Doppler vascular fue del 89%, con una sensibilidad y especificidad del 76% y 95% respectivamente, y un valor predictivo positivo y negativo del 86% y 90% respectivamente (537). Esto puede haber alterado la prevalencia real de EAP de su serie en hasta un 11% de los casos y los resultados de ITB>1.40 habría que cuestionarlos ya que este método no ha sido evaluado en este tipo de pacientes. El segundo utilizó un oscilómetro automatizado de la marca A&D Co Ltd., Saitama® (487) que fue comparado por Mehlsen con un pletismógrafo de la marca Medimatic DM2000®, obteniéndose una sensibilidad y especificidad respecto a esta prueba del 97% y 62%. El pletismógrafo analiza los cambios de volumen vascular de un segmento de la extremidad, por lo que es probable que estos métodos hayan aportado resultados distintos a los obtenidos con una técnica convencional.

Ye utilizó un método automatizado no invasivo que analizaba la forma de la onda de pulso, de la marca Nihon Colin modelo BP-203RPE ® (477). Mediante esta técnica se obtuvo el ITB y la velocidad de la onda de pulso que es un buen marcador de la rigidez arterial y predictor independiente de ECV. Este método

fue estudiado por Munakata en 2003 en el que analizó 89 pacientes normotensos la velocidad de onda de pulso braquial y femoral (538). Este método validado, puede haber determinado valores distintos a los que se habrían obtenido realizando la técnica estandarizada.

Periard utilizó un oscilómetro de la marca Omron HEM-907® para el registro de la PAS braquial, al tiempo que midió con un Doppler vascular la PAS de arterial tibiales y pedias (465). Esta técnica no es la descrita en el procedimiento estandarizado para la evaluación de ITB. Probablemente al ser menos sensible el valor registrado en comparación con el Doppler vascular, se haya reducido el valor del denominador y con se haya incrementado en valor final del ITB. Esto reduciría la sensibilidad del diagnóstico de la EAP aunque es una hipótesis del doctorando.

Jang técnicamente realizó una medición estandarizada del ITB, sin embargo, en la evaluación de los miembros inferiores, únicamente midió la arteria tibial posterior. (475). La repercusión en el valor final, probablemente sea mínima, ya que para en el cálculo del ITB, se toma como referencia el valor mayor entre la arteria tibial posterior y/o pedia, que por experiencia del doctorado suele ser el primero.

De las series publicadas, tres analizan el ITB tanto en reposo como tras el esfuerzo (465, 481, 487). Periard consideró como un ITB diagnóstico de EAP, tanto al valor en reposo menor a 0.90 como a una caída mayor de 25% respecto al del valor basal. Para esto, hizo a 92 pacientes realizar 20 sentadillas antes de volver a medir el ITB. De este modo mejoró la sensibilidad de la técnica de un 9.8% (n=9) basal a 20.7% (n=19) tras el ejercicio. Lo que supone un incremento de 2.11 veces el valor en reposo (465). Knudsen evaluó el ITB en reposo y tras la realización de 50 flexiones plantares, mientras los sujetos estaban en bipedestación. Consideró un descenso significativo a una reducción del valor basal mayor del 15% (487). Mediante esta técnica incrementó la sensibilidad del diagnóstico de la EAP de uno a 4 casos, lo que supone un aumento de la sensibilidad en un 75%. Qaqua evaluó a 113 pacientes con ITB normal en reposo, a los que sometió a un esfuerzo caminando en un ergómetro durante 5 minutos a una velocidad de 3.2 Km/h y 10° de inclinación o mediante 50 flexiones

plantares del pie estando en bipedestación, objetivando en 30 casos (26.5%) una reducción mayor del 15% del basal y/o una caída de la presión del tobillo de más de 20 mmHg (481).

Por estos resultados, se puede estimar que la evaluación del ITB con el esfuerzo mejora la sensibilidad para el diagnóstico de la EAP de 26.5% a 75%.

La confirmación de existencia de placas ateroscleróticas mediante ecografía Doppler fue realizada en dos series (465, 478). En el estudio de Periard, los pacientes que fueron diagnosticados de EAP (n=19), nueve en reposo y diez tras esfuerzo, se les propuso una ecografía Doppler. De estos, diecisiete accedieron, los nueve diagnosticados en reposo y siete tras el esfuerzo. Todos mostraron placas ateroscleróticas a distintos niveles (465). El estudio de Canalejo, analizó a 205 pacientes, de los que 13 (6.3%) tuvieron un  $ITB < 0.90$ . Diez de ellos accedieron a ser estudiado mediante ecografía Doppler y todos presentaron aterosclerosis significativa a nivel vascular periférico (478).

*Aunque la evidencia es reducida, estos estudios muestran que el valor del  $ITB < 0.90$  tendría una correlación perfecta para el diagnóstico del aterosclerosis en MMII en el paciente infectado por el VIH.*

En la evaluación de la arteriosclerosis vascular periférica, el ITB se ha comparado con el diagnóstico por ecografía de aterosclerosis carotídea. El GIMc se ha evaluado en cuatro de las series publicadas. En la mayoría de ellas, se observa una sensibilidad mayor que el ITB en el diagnóstico de la vasculopatía periférica. De los 139 pacientes analizados por Gutiérrez, 30 (21.58%) tuvieron un GIMc patológico (mayor de 0.8 mm), respecto a 4 casos (2.87%) con  $ITB < 0.90$  y 4 casos (2.87%) con  $ITB > 1.40$  (467). De los 70 pacientes analizados por Godoi, ninguno tuvo un GIMc patológico y sólo en un caso se describió un ITB elevado ( $> 1.30$ ) (483). De los 86 pacientes estudiados por Pirs, 43 (50%) tenían un GIMc  $> 0.8$  respecto a 5 casos (5.8%) que tuvieron un  $ITB < 0.90$  (485). De los 102 pacientes analizados por Knudsen, un 15% (n=15) tuvieron un GIMc  $> 0.9$  mm respecto a cuatro casos de  $ITB < 0.90$  (3.9%) y tres (2.94%) con  $ITB > 1.30$  (487).

De las 15 series, seis analizaron clínicamente la existencia de claudicación intermitente mediante el cuestionario de Edimburgo (465, 466, 481, 484, 486, 487). De la serie de Periard, de los 92 pacientes, el 15.2% (n=14) tenía una claudicación intermitente, de estos el 6.5% (n=6) tenía un ITB normal en reposo, un 6.5% (n=6) un ITB bajo en reposo, y 2.2% (n=2) tuvo un ITB reducido tras ejercicio (465). En el estudio de Palacios de los 99 VIH analizados, en cinco casos (5.05%) tenían clínica significativa de los diez pacientes diagnosticados de EAP, lo que supone un 50% de los casos diagnosticados (466). En la serie de Qaqa, de los 113 pacientes, de los 30 pacientes (26.5%) diagnosticados de EAP, ocho (27%) tuvieron una clínica compatible aunque su ITB en reposo fue normal (481). En el estudio de Kwiatkowska, de los 111 pacientes VIH, el 22.5% (n=25) tuvieron un ITB bajo (<0.90), limítrofe (0.9-0.99) o elevado (ITB>1.30). De estos, solo dos pacientes (1.8%) tuvieron el ITB bajo y ambos mostraron una clínica compatible con claudicación, el resto (n=109) estaban asintomáticos (484). En el estudio de Pont de los 71 infectados analizados, 7 casos (9.85%) tuvieron un ITB bajo. Solo, tres casos mostraron un clínica positiva en el cuestionario, aunque solo dos casos tenían un ITB<0.90, lo que supone un 28.57% de los pacientes diagnosticados de EAP (486). De los 102 pacientes analizados por Knudsen, cuatro casos (3.92%) fueron diagnosticados de EAP. Seis casos contestaron positivamente al cuestionario de Edimburgo, pero solo uno tenía un ITB<0.90 (25% de los diagnosticados) (487).

*Como se puede deducir de los resultados, la mayoría de los pacientes infectados por VIH con EAP, son asintomáticos en la mayoría de los estudios que analizan la prevalencia de esta enfermedad con el ITB. El cuestionario de Edimburgo, muestra por lo tanto una sensibilidad y especificidad, discreta y variable, de un 25-50% y 16.6-50% respectivamente.*

En nuestra serie, evaluamos el ITB mediante el método estandarizado, a diferencia de los métodos oscilométricos y similar a la técnica usada por estudios como Palacios, Qaqa, Kwiatkowska, Bernal, John, Canalejo o Pont (466-469, 478, 482, 486, 539). Utilizamos una sonda Doppler de 8 MHz al igual que las series de Jang, Johns, Canalejo, Kwiatkowska, Pirs (475, 478, 484, 539, 540) y

a diferencia Qaqa o Periard que utilizaron sondas de 5 MHz (465, 482). Aunque esto no deberían haber afectado a los resultados finales de las series analizadas.

La evaluación del ITB se realizó en reposo en todos los pacientes por lo que la sensibilidad para el diagnóstico de la EAP puede haber sido menor que la referida en otros estudios.

No se dispuso de otras técnicas diagnósticas para la evaluación de la arterosclerosis vascular periférica como la medición del GIMc, la velocidad de la onda de pulso o la ecocardiografía, que métodos podría haber diagnosticado una lesión subclínica de órganos y con ello mejorar la clasificación del RCV de los pacientes infectados por el VIH.

### 5.3.2. Comparación del diseño del estudio

Hasta la fecha, todos los estudios realizados en sujetos infectados por el VIH en los que se ha evaluado el ITB son observacionales, por lo que sus objetivos son describir las características de un problema de salud y servir de base a estudios analíticos.

En ellos, no se produce intervención por parte del investigador y dependiendo del momento en que se llevan a cabo y el método de recogida de la información se clasifican en: transversales, en los que la evaluación se desarrolla en un momento determinado y longitudinales en los que el seguimiento se realiza en un periodo de tiempo definido. Este último se divide a su vez en estudios de casos y controles en los que la evaluación de las variables es retrospectiva y/o de estudio de cohortes en los que hay un seguimiento prospectivo de los pacientes.

Dentro de las series de pacientes publicadas, destacan cinco estudios con un diseño distinto al resto ya que incluyen un grupo control, generalmente emparejado según edad y sexo, y que es usado en la comparación de sus hallazgos.

Sharma comparó su cohorte de 238 mujeres infectadas por el VIH de un estudio multicéntrico longitudinal realizado en EEUU (WIHS Women's Interagency HIV Study), con 97 mujeres no infectadas de Brooklyn (469).

Palacios comparó 99 pacientes VIH mayores de 50 años malagueña, con 99 pacientes sanos del mismo área de atención clínica y con similar edad y sexo (466).

Ye comparó a una población de 82 VIH de Pekín, 41 tratados y 41 naïve, con 43 personas no infectadas sin diferencias en cuanto a edad, sexo y perfil de riesgo cardiovascular (477).

Kwiatkowska comparó a 111 sujetos infectados por el VIH, con una edad comprendida entre los 20 a 60 años, con un grupo control 40 sujetos sanos reclutados de la región del grupo de estudio y con características similares en cuanto a edad, sexo, proporción de factores de RCV (484) .

Pirs analizó a 86 pacientes infectados por el VIH varones de menos de 55 años en los que excluyó a DM tipo 1, enfermedades oportunistas y malignas y que comparó con 25 sujetos varones sanos de similar edad y RCV (540).

El diseño de nuestro estudio, como el del resto de las series, fue transversal y con un carácter fundamentalmente exploratorio. Sus ventajas son el reducido coste, su reproductibilidad y utilidad en enfermedades crónicas de la población. Sin embargo, no son útiles para comprobar hipótesis o evaluar el mecanismo de producción de una enfermedad.

Reconocemos que habría tenido un interés científico la disposición de un grupo control local de similares características para la comparación de nuestros hallazgos, así como haber realizado un seguimiento de esta cohorte. Sin embargo, la disponibilidad de recursos para haberse llevado a cabo el estudio y los costes se habrían incrementado y no se disponían.

### **5.3.3. Comparación de las características de las poblaciones de estudio de ITB**

#### **Tamaño muestral**

Al comparar nuestra cohorte con otras series, es relevante su tamaño, ya que es la segunda en cuanto a volumen de sujetos estudiados.

Cuando concluimos el estudio, un total de 231 pacientes infectados, de una población aproximada de 550, formaron parte de nuestra serie.

El estudio con el mayor tamaño muestral fue el de Sharma con un total de 238 VIH (469). Otro estudio relevante en cuanto a su tamaño es el de Canalejo con un total de 205 pacientes madrileños (478). El resto, incluyen en torno al centenar de pacientes.

#### **Edad**

La edad media de nuestro estudio fue de 44.4 años, que es significativamente más joven que otras series. Por ejemplo, en el estudio de Palacios la edad media fue 58.6 años (466), Johns y Knudsen 52 años (487, 539) o Bernal 50 años (468). Sin embargo, las series de Pekín o Eslovenia tuvieron una edad significativamente menor que la nuestra, 37.4 y 39.3 años respectivamente (477, 540). La edad es un factor de riesgo para la EAP y ECV, por lo que esta característica puede ser muy relevante en la comparación de los resultados obtenidos en las distintas cohortes.

#### **Características de la infección**

Si comparamos la evolución de la enfermedad, en nuestra serie la media fue de casi nueve años (8.92) que es similar a las cohortes de Godoy y Kwiatkowska o Palacios; 8.7, 9.0, 9.1 años respectivamente (483, 484). Sin embargo, otras cohortes tuvieron una evolución mayor: Jang 11.75, Qaqa 12.28, Pont 13.1, Knudsen 12.5 años (475, 481, 486, 487). La serie que menor evolución de la enfermedad describió fue la de Canalejo, con una media de 6.0 años (478). No se pudo comparar este dato en las series de Ye, Periard, Bernal o Sharma ya que no estaban publicados (465, 468, 469, 477).

Si analizamos la situación inmunológica, en nuestra cohorte los niveles medios de CD4 fueron mayores de 550 células/ml (558.21 células/ml en grupo de ITB alterado vs 586.41 células/ml en ITB normal). Al comparar con otras cohortes nuestros datos son similar a Kwiatkowska (546 célula/ml), Jang (565,4 célula/ml). Bernal (507 célula/ml), Gutierrez (503 célula/ml) (467, 468, 475, 484).

Sin embargo, otras cohortes mostraron un peor estado inmunológico. Por ejemplo, el en el estudio de Pirs, la media de CD4 fue 323.2 células/ml, Canalejo 424 células/ml, Pont 459.5 células/ml, Palacios 482 células/ml, Sharma 437 células/ml (466, 469, 478, 486, 540). Los estudios de Knudsen y Godoi mostraron un nivel inmunológico mejor que nuestra serie, con medias de 644 y 670 respectivamente. No pudimos comparar nuestros datos con las series de Johns porque este dato no fue publicado y en el estudio de Periard se dan porcentajes en los que se encontraban los sujetos (55.4% con más de 500 CD4 y 5.4% con menos de 200 CD4).

En nuestro estudio el nadir de CD4 de nuestra serie fue de 207 células/ml en el grupo de ITB alterado y 279 células/ml en el ITB normal. Este dato estaba publicado en dos estudios, en de Palacios cuyo resultado fue 146 células/ml mientras que Qaqa aportó los datos en porcentajes de pacientes con menos de 200 células/ml según el ITB, de forma que el 35% de los pacientes con ITB<0.90 lo tenían por debajo de este límite, respecto al 48% con ITB normal y 32% en ITB>1.30 (466, 482).

Si analizamos la CVP, en nuestro estudio la media de CVP fue 10.645 copias/ml (13.942 copias/ml ITB normal vs 1288 ITB patológico,  $p=0.003$ ). Esta media es similar a la de la serie de Jang (10.856 copias/ml) (475) y mucho mayor que las medias de las cohortes de Canalejo (407 copias/ml) (478) o Knudsen (19 copia/ml) (487).

En otros estudios este valor se presenta como indetectable, como en Palacios que fue el 91.9% de la población, Godoi 85.7%, Pont 77.4%, Kwiatkowska 74.8%, Pirs 65%, Gutierrez el 57.3%, Bernal 52.71%, Sharma el 50.6% (466-469, 483, 484, 486, 540). Qaqa presentó estos datos según el valor del ITB, de forma que el 45% de los pacientes con ITB <0.90 tuvieron CVP indetectable respecto a 43% (0.90-1.30) y 48% (>1.30) (482).

Si comparamos estos datos con nuestra serie, el 63.1% de la cohorte tuvo una CVP indetectable, 73.7% en grupo ITB alterado respecto al 59.4% ITB normal ( $p < 0.054$ ).

### **Tratamiento**

Si analizamos la exposición de nuestra serie al uso de TAR, observamos que el 85.7% de los pacientes estuvo con estos tratamientos y un 37.2% con IPs.

En otras series, las exposiciones al TAR más significativas ocurrieron en las cohortes de Palacios (99% de la población de estudio), Johns (97.7%), Knudsen (94%) y Bernal (89%) (466, 468, 487, 539). A diferencia de los anteriores, los estudios de Sharma y Pirs destacaron por su baja prevalencia de pacientes tratados, 68% y 69.8% respectivamente (469, 540).

Respecto al uso de IPs, varias series han mostrado una exposición mayor a los IPs que la nuestra: Johns (85%), Godoi (70%), Canalejo (49.3%), Bernal (44%), Pont (43.6%) (468, 478, 483, 486, 539). Otros estudios han valorado la exposición media de IPs en el tiempo, por ejemplo Jang y Palacios describieron medias de 4.39 y 4.15 años (466, 475).

### **Factores de riesgo cardiovasculares**

Nuestra cohorte destacaba por la baja prevalencia de FRCV. Solo un 4.3% padecían DM, los que fue similar a la registrada por estudios como el de Canalejo (5.9%), Periard (4.3%) o Kwiatkowska (2.7%) (465, 478, 484). A diferencia de estos, la carga de diabéticos fue muy significativa en las series de Palacios (31.2%), Johns (26.3%), Qaqa (17.91%), Bernal (17.6%), Jang (12%), Gutierrez (10.1%) o Pirs (10.5%) (466-468, 482, 485, 539).

La hipertensión arterial estuvo presente en el 9.1% de nuestra cohorte. Esta prevalencia es similar a las cohortes de Canalejo (10.2%), Pont (7%) o Godoi (15.7%) (483, 486, 541) y algo mayor que la cohorte de Pirs que fue de un 4.7% (540). Sin embargo, este FRCV fue muy significativo en los siguientes estudios: Bernal (57.1%), Kwiatkowska (42.3%), Johns (40.7%), Qaqa (39.3%), Knudsen (28% previamente diagnosticada y 39% durante el estudio), Gutierrez (28.8%), Jang (28%), Periard (27.2%), Sharma (23.4%) (465, 467-469, 475, 484, 487, 539).

Si analizamos la dislipemia, el 19.5% de nuestra serie la presentó. Esta variable fue similar a la registrada por Jang (23%) (475) o Qaqa (17.91%) (481), aunque mucho menor que la mayoría de los estudios: Pont (80%), Johns (77.8%), Kwiatkowska (69.4%), Bernal (69.2%), Canalejo (60.1%), Pirs (41.7%), Godoi (35.7%) (468, 478, 483-486, 539). Otras series han presentado esta variable según el porcentaje de valores que supera a unos límites establecidos, como por ejemplo hipercolesterolemia (CT>240mg/dl) que en el caso de Knudsen lo alcanzaba el 50% de su población o un HDL reducido (<35%) que en esta serie fue del 12% de la población (487).

El factor de riesgo cardiovascular más significativo de nuestra población fue el tabaquismo (57.6%), con un consumo activo en el 56.3% y un consumo en el pasado del 1.3% de la población. Esta prevalencia fue bastante parecida a la descrita por Gutierrez (61.1%), Periard (62%) o Pirs (57%) (465, 467, 485). A pesar de la relevancia de este FRCV en nuestra cohorte, otras series han presentado una prevalencia mucho mayor: Pont (80.2%), Kwiatkowska (77.5%), Jang (75%), Bernal (72.5%), Qaqa (64.73%), Canalejo (63.9%) (468, 475, 478, 481, 484, 486). Las cohortes con una menor exposición fueron: Godoi (17.1%), Palacios (30.3%), Knudsen (33%), Johns (31.7%), Sharma (43.5%) (466, 469, 483, 487, 539).

La carga familiar es un FRCV que favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En nuestro estudio, la prevalencia de los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica lo describió el 6.9%. Si comparamos este valor con el de otras series, es parecido a la observada por Gutierrez (10.8%), Pont (9.8%), Palacios (15.2%) o Pirs (3%) (466, 467, 486, 540). Sin embargo, fue significativamente menor que los descritos por: Godoi (41.4%), Kwiatkowska (33%), Jang (23%) o Canalejo (21.3%) (462, 475, 483, 484, 541).

Finalmente, si analizamos los eventos cardiovasculares sufridos por las diferentes series, observamos que tanto nuestra serie (2.16%) como la de Kwiatkowska (3.6%) fueron significativamente menores que las descritas por Jang (23%), Pont (12.6%), Johns (11.4%), Qaqa (7.5%) o Knudsen (7%) (475, 481, 486, 487, 539).

*Como se puede observar, al comparar nuestra cohorte de estudio con el resto de las series publicadas, es una destacable menor prevalencia de la mayoría de los FRCV. Esto puede haber afectado a los hallazgos de nuestra variable de estudio ya que la probabilidad de la existencia de una vasculopatía periférica es directamente proporcional a la exposición de los factores de riesgo de nuestra población.*

### **Estimación del RCV**

La estimación del RCV se realizó en 9 cohortes de las 15 analizadas. Siete de ellas estimaron el RCV en base a la ecuación de Anderson, una mediante las recomendaciones europeas (SCORE) y otra mediante la ecuación de National Cholesterol Education Program III (NCEP III).

Nuestra serie estimó el RCV mediante las tres ecuaciones.

Según la ecuación de Framingham, nuestra serie tenía un RCV bajo (<10%) en la mayoría de los pacientes (58.87%) y elevado (>20%) en el 6.5%. Si comparamos este valor con el resto, la mayoría de las series mostraron un prevalencia mayor de sujetos con FRCV elevado (>20%) que la nuestra: Palacios (29.5%), Gutierrez (17.99%), Johns (18%), Knudsen (19%)(466, 487, 539, 542). La población con RCV similar al nuestro fue Pirs que describía un RCV bajo (77.1%) y alto (8.4%)(540).

Qaqa aportó los datos como medianas de riesgo según valor de ITB por lo que no es posible comparar este parámetro con el nuestro.

En nuestra serie, la estimación de riesgo según la ecuación SCORE, demostró que la mayoría de los sujetos (90.47%) tenían un RCV bajo (<3%) respecto a 5.2% que lo tuvieron elevado (>5%). El único estudio que usó esta ecuación a excepción del nuestro fue el de Mauri Pont, cuya población tuvo mayoritariamente un RCV moderado (59.1%) y algo más que nuestra población en cuanto al RCV elevado (7%)(486).

Finalmente, el estudio de Kwiatkowska analizó el RCV mediante la ecuación de la NCEP III, la mediana de riesgo de su población fue de un 2% con un rango intercuartil de 1.6-6.76, lo que significa que el 75% de su población tuvo un RCV

<6.76% y con ello bajo. Nosotros presentamos nuestro resultado, como la proporción de pacientes que tuvieron un nivel de riesgo, por lo que el 74.45% de la población tuvo un RCV bajo (<10%) y 9.95% un RCV elevado (>20%)

*La cuantificación del RCV se realiza en base a parámetros analíticos lipídicos, fundamentalmente HDL y CT, PAS, hábito tabáquico y género. Es por ello, por lo que, si nuestra serie mostró una baja prevalencia de FRCV, el resultado en la estimación del RCV haya sido fundamentalmente bajo.*

*El bajo riesgo cardiovascular de nuestra cohorte la diferencia de la mayoría de los estudios publicados.*

#### **5.3.4. Comparación entre los límites del ITB usado en los estudios en la población VIH**

Hasta la fecha, no existe ningún estudio publicado que haya validado el valor del ITB en el diagnóstico de la EAP o haya definido su relación con un aumento de la mortalidad mediante una cohorte prospectiva en población VIH.

Los estudios que han aplicado esta técnica en este grupo poblacional, han adoptado los hallazgos de series prospectivas de sujetos no infectados con edad media superior a las cohortes estudiadas y con mayor prevalencia de FRCV clásicos. Por ejemplo, en la cohorte Offspring la edad media fue 59 años, en Cardiovascular Health Study  $\geq 65$  años y Rotterdam Study  $\geq 55$  años (363, 364, 448).

Todos los estudios publicados en sujetos infectados por el VIH han adoptado un límite inferior o igual a 0.90 como diagnóstico de EAP, aunque solo Periard y Canalejo confirmaron mediante ecografía Doppler la existencia de placas ateroscleróticas a nivel vascular periférico, que fueron diagnosticadas en el 100% de los casos estudiados (465, 478).

Los estudios de Jang y Kwiatkowska consideraron como anormal a un valor entre 0.99-0.90 (475, 484). Esto se apoya en el metanálisis de Fowkes publicado en 2008 en JAMA, en el que se observó un aumento de la mortalidad global (RR

1.61 (1.47-1.77)), mortalidad de causa cardiovascular (RR 1.68 (1.40-2.00)) y la incidencia de eventos coronarios (RR 1.43 (1.23-1.66)) (451).

El debate científico surge con el límite superior del valor del ITB. Las guías Americanas de Cardiología en 2005 para el manejo de la EAP, consideraban como un valor normal a aquel valor que se encontrara entre 0.91-1.30. Un ITB por encima de 1.30, hacía considerar los vasos incompresibles y se recomendaba realizar un índice dedo brazo o el análisis de la Onda de Pulso para el diagnóstico de la EAP (472). El impacto de un ITB elevado (>1.30) en la mortalidad global, se ha estudiado recientemente en el estudio REACH, en el que se asoció con un riesgo dos veces mayor de la mortalidad por todas las causas (RR 2.11 (1.16-3.84)) en la población diabética (543).

En 2011, la actualización de las guías Americanas de Cardiología para el manejo de la EAP, han modificado la interpretación de estos valores. Actualmente se considera como un valor normal a aquel que se encuentra entre 1 a 1.40, borderline o limítrofe a un valor entre 0.91 y 0.99, incompresibilidad vascular a valores superiores a 1.40 y definitorio de EAP al valor  $\leq 0.90$  (544). En el metanálisis de Fowkes, valores superiores a 1.40 fueron relacionados con un aumento del 38% de mortalidad total en varones (RR 1.38 (1.17-1.62)) y un aumento de mortalidad total y cardiovascular en las mujeres del 23% (RR 1.23 (1.00-1.52)) y 48% respectivamente (RR 1.48 (1.00-2.21)) (451).

En los estudios publicados en población VIH, existe una gran variabilidad en cuanto a esta cuestión. Cuatro estudios no han publicado los valores superiores, dos son cohortes españolas, Bernal y Palacios, una sueca (Periard) y otra eslovena (Pirs) (465, 466, 468, 540).

En nuestra serie decidimos tomar como umbral superior al valor de 1.30. Al igual que nosotros, este límite fue adoptado por los estudios de Johns, Jang, Qaqa, Godoi, Pont y Knudsen (475, 483, 486, 487, 539, 545).

Sin embargo los estudios de Sharma, Gutierrez y Canalejo aceptaron como un límite normal hasta el valor de 1.40 (467, 469, 478). El estudio de Polonia, Kwiatkowska, presentó sus resultados con ambos límites (1.30 y 1.40), aunque en el análisis multivariante utilizó una variable conjunta ( $\leq 0.90$  y  $> 1.30$ ) similar a la adoptada en nuestro trabajo (484).

### 5.3.5. Comparación de resultados del ITB

#### Enfermedad Arterial Periférica

Si analizamos el diagnóstico de EAP en nuestra población, la prevalencia fue relevantemente baja, solo tres casos tuvieron un ITB<0.90, lo que supone un 1.3% de nuestra cohorte.

En 2013, Fowkes publicó un metanálisis que incluyó 34 cohortes de distintos países y estimó la prevalencia de la EAP según el nivel de ingresos del país y la edad de los pacientes. En nuestra serie, la edad media fue de 44.4 años, esto debería corresponderse con una prevalencia para varones y mujeres de un 4.47% y 4.58% respectivamente (369).

La mayoría de los estudios realizados en población infectada por el VIH tienen una edad media que se encuentra entre los 39 años y 58 años (466), por lo que se estimaría una proporción de EAP del 3.78% al 7.33% (369).

Al igual que nuestra serie, otros estudios han publicado una prevalencia de la EAP menor de la esperada. Por ejemplo: Godoi (0%), Sharma (0.9%), Kwiatkowska (1.8%), Johns (2.4%), Gutierrez (2.9%) (467, 469, 483, 484, 539).

Sin embargo, hay cinco estudios que destacan por su elevada proporción de EAP diagnóstica en sus cohortes: Periard (20.7%), Qaqa (13.9%), Jang (11%), Palacios (10.2%) y Pont (9.8%) (465, 466, 475, 486). Estos estudios son heterogéneos y difieren significativamente de nuestra serie tanto en características clínicas como en la evaluación técnica para la medición del ITB.

La edad media de nuestra población fue de 44.4 años, que comparada con los estudios de mayor prevalencia de EAP, es significativamente más joven. Por ejemplo, la cohorte de Palacios presentó una edad media de 58 años, Pont 50.6 años, Qaqa 49 años (465, 466, 475, 486).

Metodológicamente, dos estudios de esta serie han evaluado de forma distinta el ITB respecto a nuestra serie. Periard utilizó para la medición de la PAS de los miembros superiores un oscilómetro y además lo evaluó tanto en reposo como en esfuerzo, lo que puede haber afectado a la prevalencia, ya que mediante este método incrementó su sensibilidad de 9.8% a 20.7% (465). Jang

cuantificó únicamente la PAS de la arterial tibial posterior, lo que podría haber aportado datos distintos a los nuestros (475).

Al comparar las características clínicas de nuestra serie, con estudios de mayor prevalencia, se objetiva una mayor carga de FRCV.

La cohorte de Periard mostró el triple de hipertensos (27.2% vs 9.1%) y antecedentes coronarios (22.8% vs 6.9%), así como una mayor proporción de fumadores (62% vs 56.3%). No pudimos comparar la prevalencia de dislipemia de este estudio ya que no fue publicada, aunque en su cohorte la HCT, HTG y las concentraciones bajas de HDL fueron del 13%, 35.9% y 17.4%, lo que probablemente suponga más de un 35% de dislipemia. (465). En nuestra serie esta variable alcanzó el 19.5% que sería significativamente menor que la presentada por Periard.

El estudio de Qaqa presentó una evolución de la enfermedad más prolongada que la nuestra (12.28 vs 8.92 años) y una mayor prevalencia de FRCV: HTA (39.3 vs 9.1%), DM (17.91 vs 4.3%), DL (39.3 vs 19.5%) y tabaquismo (64.73 vs 56.3%) (481).

La serie de Jang mostró los mismos hallazgos que en la anterior: mayor evolución de la enfermedad (11.75 vs 8.9 años) y mayor prevalencia de FRCV: DM (12 vs 4.3%), HTA (28 vs 9.1%), DL (23 vs 19%), tabaquismo (75 vs 56.3%) y antecedentes familiares de CPI (6,9 vs 23%) (475).

La serie malagueña de Palacios respecto a la nuestra presentó una edad significativamente mayor (58.6 vs 44.4 años), con una mayor carga de FRCV: DM (31.2 vs 4.3%), HTA (36.7 vs 9.1%), DL (70 vs 19.5%), mayor carga genética (15.2 vs 6.9%). Con todo esto, la estimación del RCV elevado (>20%), según la ecuación de Framingham, fue significativamente mayor en esta cohorte respecto a la nuestra (19.5 vs 6.5%). Además casi el 100% de la población estaba en tratamiento con ARV respecto a 85.7% de nuestra población (466).

Finalmente, el estudio realizado en Barcelona por Mauri Pons mostró una edad algo mayor que nuestra serie (50.6 vs 44.4 años), una mayor proporción de FRCV: DM (8.4 vs 4.3%), DL (80.2 vs 19.5%), tabaquismo (80.2 vs 56.3%), mayor carga de antecedentes familiares (9.8 vs 6.9%). Esto hace que el volumen de pacientes con alto RCV según SCORE sea mayor que el nuestro (7% vs

5.2%) y correspondiente a esto la proporción de eventos cardiovasculares de su serie fue mayor que la nuestra (12.6 vs 2.16%).

*Como conclusión, nuestra baja prevalencia de EAP está justificada por las características de nuestra población, esto es, una menor edad y menor prevalencia de FRCV.*

### **ITB elevado e Incompresibilidad vascular**

El ITB elevado se ha relacionado con un aumento de la rigidez vascular periférica.

La capa media de las arterias está compuesta fibras musculares y colágeno. Su calcificación es conocida como enfermedad de Mönkeberg y está asociada a la diabetes mellitus y enfermedad renal terminal. Fisiopatológicamente se cree que está provocada por la infiltración vascular de células espumosas junto con el depósito de sales de calcio y fósforo, en un proceso conocido como calcinosis (438).

Esto provoca una reducción de la elasticidad vascular y con ello de su compliancia, provocando una reducción de la perfusión del tejido nutrido por el vaso. Esta incompresibilidad provoca un aumento del valor del ITB, al incrementarse el numerador de la fracción entre la presión del tobillo y el brazo, lo que imposibilita el diagnóstico de la EAP mediante esta técnica.

Entre los estudios que analizan el ITB en sujetos infectados por el VIH, cuatro series no han publicado sus resultados de ITB elevado. Tres de ellos son estudios clásicos, en los que se evidenció una alta prevalencia de EAP, estos son, Periard, Bernal y Palacios (465, 466, 468) y uno más reciente publicado por Pirs en una cohorte de Eslovenia (540).

En el resto, se han adoptado límites distintos para considerar la normalidad de este valor. Ocho estudios tomaron como valor umbral el 1.30, entre los que se encuentra nuestra serie (475, 479-481, 483, 484, 486, 487, 539) y tres usaron como límite superior un resultado mayor de 1.40 (467, 469, 478).

Nuestra serie mostró la mayor proporción de sujetos con un  $ITB > 1.30$ , el 23.81% tuvieron un valor elevado.

De los otros siete estudios, tres mostraron una proporción significativa de ITB elevado: Kwiatkowska un 15.3%, Jang un 15% y Qaqa un 13.29% (475, 481, 484).

Sin embargo, tres estudios mostraron una prevalencia significativamente más baja que la nuestra: Johns (6.4%), Knudsen (5.8%) y Godoi (0.7%) (483, 487, 539). Al comparar las características clínicas de estas tres series con baja prevalencia de  $ITB > 1.30$  con nuestro estudio, el tabaquismo fue el único factor

de riesgo que fue significativamente más prevalente en nuestra serie que en el resto, 56.3% respecto al 31.7% (539), 33% (487) y 17.1% (483).

Aunque nuestros datos fueron publicados con un valor normal hasta 1.30, en nuestra serie un 6.1% (n=14) de los pacientes tuvieron un ITB>1.40.

De los estudios que publicaron un ITB>1.40, Sharma cuantificó una prevalencia del 7.2% (469), Kwiatkowska 4.6% (484), Gutierrez 2.9% (467) y Canalejo 0.487% (478).

La comparación entre las características clínicas de estas series respecto a la nuestra, mostraron globalmente un mayor riesgo cardiovascular y proporción de factores de riesgo y no objetivamos ninguna variable que fuera más relevante en nuestra serie que en otras.

Metodológicamente, el estudio de Sharma difirió significativamente la características de nuestra población en cuanto la proporción de mujeres incluidas en el estudio de Sharma (100% vs 19.9%) y en la medición del ITB tanto Sharma como Kwiatkowska utilizaron un oscilómetro en los estudios (469, 484).

### **Comparación de los factores de riesgo asociados al ITB patológico en los estudios de VIH.**

El primer análisis de nuestra serie fue realizado en 2007, con 147 pacientes y tras realizar un análisis multivariante mediante regresión logística, el ITB patológico (>1.30 y <0.90) fue correlacionado con la dislipemia (OR 2.68 (1.06-6.91) y con el uso de IPs (OR 2.79 (1.15-6.54)).

Dos años más tarde, con un aumento de la cohorte a 231 pacientes, volvimos a correlacionar el ITB alterado con el uso de IPS (OR 2.59 (1.33-5.05)), aunque en esta ocasión, se perdió la significación estadística de con la variable de la dislipemia. A pesar de esto, se encontró una correlación positiva como factor protector el uso de hipolipemiantes (OR 0.39 (0.16-0.94)) (479).

El uso de IPs de forma prolongada se ha relacionado con la HTG, bajos niveles de HDL y aumento de la concentración de LDL (249). Nuestros hallazgos

son, por esta razón, coherentes con la evidencia de estudios en población infectada por el VIH.

En el estudio DAD, IPs como, LPV/r o IDV, fueron se asociaron con un aumento del riesgo de IAM (231). El hecho de que hayamos evidenciado en nuestra serie dicha correlación, apoyaría la hipótesis del efecto deletéreo algunos TAR a nivel vascular.

En el estudio de Periard, el diagnóstico de EAP fue el más significativo de las cohortes analizadas, alcanzando un 20.7%. Estos hallazgos fueron asociados con una mayor edad de los pacientes (OR 1.09), factores de riesgo como tabaquismo (OR 1.70) o DM (OR 13.5) y un estado inmunológico con menos de  $<200$  CD4/ $\mu$ l (OR 27.2) (465).

Al igual que Periard, en la serie de Qaqa, un ITB $<0.90$  se correlacionó con la DM (OR 4.19) y una edad superior a los 49 años (OR 3.96), mientras que el ITB elevado se asoció con la DM (OR 2.80) y con el sexo masculino (OR 3.94) (482)

El estudio de Knudsen evidenció una baja prevalencia de EAP (3.92%), sin embargo esta variable fue correlacionada con la edad ( $r=0.2$ ,  $p=0.03$ ), el peso ( $r=0.2$ ,  $p=0.02$ ) y con una tendencia a un mayor RCV según la ecuación de Anderson ( $r=0.2$ ,  $p=0.07$ ) (487).

En nuestra serie observamos una tendencia a un peor perfil metabólico en los parámetros analíticos, aunque no alcanzaron una significación estadística, que es probable que se hubiera confirmado si el tamaño muestral hubiera sido mayor.

La asociación de estos factores de riesgo se ha observado en cohortes prospectivas en población general, como en el estudio MESA, el tabaquismo y DM tuvieron asociaciones muy significativas, OR de 3.42 y 2.12 respectivamente (371).

En la serie de Sharma, la prevalencia de EAP fue muy baja por lo que no se analizó su asociación a otras variables. Sin embargo, la proporción de ITB elevado fue mayor de la esperada (6.9%) y este hallazgo fue correlacionado con el tabaquismo (OR 2.53), bajo peso (OR 11.0), y sobrepeso de las pacientes (OR 5.4) (469).

En la cohorte de Canalejo, la EAP fue asociada con el sobrepeso (OR 5.76), obesidad (OR 5.76) y un estadio C de la clasificación de clínica de SIDA (OR 2.95). En nuestra serie, estas variables no mostraron una correlación con la presentación de un ITB alterado.

En la población general, el tabaco se ha asociado fuertemente con la EAP (RR 12.89) (372), mientras que la obesidad parece comportarse como un factor protector para esta enfermedad (371).

Algunas series no han encontrado asociación entre ninguna variable de estudio y el valor del ITB patológico. Entre estos estudios encontramos al de Bernal, Gutierrez o Godoi, lo que probablemente esté relacionado con la baja proporción de pacientes con  $ITB < 0.90$ ; 4.39%, 2.9% y 0% respectivamente (467, 468, 483).

A pesar de esto, analizando la serie de Bernal, es interesante reseñar que entre los pacientes que presentaron la EAP ( $n=4$ ), solo uno de ellos mostraba un RCV elevado según la ecuación de Anderson, lo que significaría que hasta un 75% de estos pacientes podrían cambiar su manejo terapéutico con esta técnica (468). En nuestra serie, el ITB alterado permitió reclasificar el RCV según esta ecuación al 21.64% ( $n=50$ ) de la población (479).

En población española no infectada, el estudio ARTPER, demostró que un valor de ITB bajo permitía reclasificar el RCV del 5.8% de los pacientes mediante la ecuación de Framingham (454). Además un ITB elevado ( $>1.40$ ), fue asociado con un mayor riesgo de sufrir un ECB (453). Estos datos apoyarían los hallazgos en nuestra serie.

El estudio de Jang las concentraciones de PCRhs se asociaron con un ITB bajo, mientras que los niveles de osteoprotegerina se relacionaron con un ITB elevado (475). En nuestra cohorte no se evaluaron marcadores inflamatorios, aunque habría sido interesante valorar su asociación con nuestra variable de estudio.

En la serie polaca de Kwiatkowska, el ITB alterado ( $<0.90$  o  $>1.30$ ) se correlacionó con la PCRhs (OR 1.11), GIMc (OR 8.41), historia familiar de cardiopatía (OR 2.61) y un mayor riesgo vascular según la ecuación de la NCEP III (OR 1.06) (484).

A diferencia de este estudio, Gutiérrez no encontró una correlación entre el GIMc y el ITB. Esto puede ser debido a que en el manejo de los datos, analiza únicamente el valor del ITB bajo ( $<0.90$ ) (467).

La serie de Godoi también analizó la aterosclerosis carotídea pero no encontró en ningún caso con  $GIMc > 0.8$  mm (483). Esto puede estar relacionado con el bajo riesgo de la población estudiada y el reducido hábito tabáquico.

El estudio de Knudsen analizó el GIMc en su cohorte, que estuvo elevado en el 15% de la misma y fue correlacionado con la edad ( $r=0.6$ ,  $p<0.005$ ), un mayor RCV ( $r=0.6$ ,  $p<0.005$ ), PAS ( $r=0.4$ ,  $p<0.005$ ) y un perfil lipídico aterogénico, CT ( $r=0.2$ ,  $p<0.05$ ) y HDL ( $r=-0.3$ ,  $p<0.05$ ) (487). Al igual que Gutiérrez, el ITB no fue correlacionado con el GIMc.

Esta técnica no fue evaluada en nuestra serie aunque creemos que hubiera ayudado al diagnóstico de la enfermedad vascular subclínica y con ello a la reclasificación del RCV de los pacientes VIH.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Conclusiones





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## CONCLUSIONES

Las conclusiones del estudio presentado para esta tesis fueron:

1. La prevalencia de ITB alterado en nuestra serie fue del 25%, en su gran mayoría a expensas de un ITB  $>1.3$ , siendo esta prevalencia comparable a la de las series publicadas en la literatura médica.
2. La prevalencia de EAP en nuestra serie fue del 1.3%, siendo menor de la esperada para la edad media de los pacientes. Lo que puede explicarse por la alta prevalencia de ITB elevado y por la baja carga de factores de riesgo cardiovasculares.
3. El uso de IPs se relacionó con un ITB alterado de forma independiente con un valor de ITB alterado.
4. El uso de hipolipemiantes fue asociado de forma independiente como factor protector para la existencia de un ITB alterado.
5. El tabaquismo y la dislipemia fueron los FRCV más destacados de nuestra serie. Esto podría apoyar inicio de medidas de deshabituación tabáquica y un control lipídico más estricto en esta población de riesgo.
6. El RCV en nuestra serie fue bajo según las escalas SCORE, Framingham y NCEP III en un 90.4%, 74.45% y 58.8% respectivamente. Esto puede ser explicado por una incapacidad para la estimación del RCV de estas escalas en la población infectada.
7. El ITB permitió reclasificar al 23% de los pacientes de un RCV bajo o moderado a un RCV elevado, lo que apoyaría a incluir esta técnica en la estimación de riesgo de los pacientes VIH
8. Es preciso la validación de los límites normales y su asociación con la morbimortalidad en esta población.
9. Los resultados presentados deben ser confirmados por estudios más amplios y fundamentalmente prospectivos que reduzcan los sesgos de un estudio transversal y que permitan ratificar la relación entre el IPs y el valor patológico del ITB.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Bibliografía





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

1. Centers for Disease C. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981;30(21):250-2.
2. Drew WL, Mintz L, Miner RC, Sands M, Ketterer B. Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. The Journal of infectious diseases. 1981;143(2):188-92.
3. Walzer PD, Perl DP, Krogstad DJ, Rawson PG, Schultz MG. Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. Annals of internal medicine. 1974;80(1):83-93.
4. Centers for Disease C. Diffuse, undifferentiated non-Hodgkins lymphoma among homosexual males--United States. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1982;31(21):277-9.
5. Centers for Disease C. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981;30(25):305-8.
6. Centers for Disease C. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1982;31(48):644-6, 52.
7. Centers for Disease C. Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): report of inter-agency recommendations. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1983;32(8):101-3.
8. Centers for Disease C. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): precautions for health-care workers and allied professionals. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1983;32(34):450-1.
9. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71.
10. Centers for Disease C. Experimental infection of chimpanzees with lymphadenopathy-associated virus. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1984;33(30):442-3.
11. Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. The New England journal of medicine. 2003;349(24):2283-5.
12. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. The New England journal of medicine. 1984;311(20):1292-7.
13. Sarngadharan MG, DeVico AL, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC. HTLV-III: the etiologic agent of AIDS. Princess Takamatsu symposia. 1984;15:301-8.
14. Richman DD. The treatment of HIV infection. Azidothymidine (AZT) and other new antiviral drugs. Infectious disease clinics of North America. 1988;2(2):397-407.
15. Williams AB. New horizons: antiretroviral therapy in 1997. The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC. 1997;8(4):26-38.
16. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. Nature. 1999;397(6718):436-41.
17. Switzer WM, Garcia AD, Yang C, Wright A, Kalish ML, Folks TM, et al. Coinfection with HIV-1 and simian foamy virus in West Central Africans. The Journal of infectious diseases. 2008;197(10):1389-93.
18. Taylor BS, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. The New England journal of medicine. 2008;359(18):1965-6.
19. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. Nature. 2008;455(7213):661-4.
20. Zhu P, Liu J, Bess J, Jr., Chertova E, Lifson JD, Grise H, et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. Nature. 2006;441(7095):847-52.
21. Delgado R. [Virological characteristics of HIV]. Enfermedades infecciosas y microbiología clinica. 2011;29(1):58-65.

22. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature*. 1998;391(6665):397-401.
23. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature*. 2002;418(6898):646-50.
24. Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature*. 2008;451(7177):425-30.
25. Arenzana-Seisdedos F. [Viral entry as therapeutic target. Current situation of entry inhibitors]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2008;26 Suppl 11:5-11.
26. Geijtenbeek TB, den Dunnen J, Gringhuis SI. Pathogen recognition by DC-SIGN shapes adaptive immunity. *Future Microbiol*. 2009;4(7):879-90.
27. Malfavon-Borja R, Sawyer SL, Wu LI, Emerman M, Malik HS. An evolutionary screen highlights canonical and noncanonical candidate antiviral genes within the primate TRIM gene family. *Genome Biol Evol*. 2013;5(11):2141-54.
28. Coiras M, Lopez-Huertas MR, Perez-Olmeda M, Alcamí J. Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(11):798-812.
29. Alcamí J, Coiras M. [Immunopathogenesis of HIV infection]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2011;29(3):216-26.
30. Pandey KK, Grandgenett DP. HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors: Novel Insights into their Mechanism of Action. *Retrovirology (Auckl)*. 2008;2:11-6.
31. Christ F, Debyser Z. The LEDGF/p75 integrase interaction, a novel target for anti-HIV therapy. *Virology*. 2013;435(1):102-9.
32. Craigie R. The molecular biology of HIV integrase. *Future Virol*. 2012;7(7):679-86.
33. Alcamí J, Lain de Lera T, Folgueira L, Pedraza MA, Jacque JM, Bachelier F, et al. Absolute dependence on kappa B responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes. *EMBO J*. 1995;14(7):1552-60.
34. Chiu YL, Soros VB, Kreisberg JF, Stopak K, Yonemoto W, Greene WC. Cellular APOBEC3G restricts HIV-1 infection in resting CD4+ T cells. *Nature*. 2005;435(7038):108-14.
35. Stopak KS, Chiu YL, Kropp J, Grant RM, Greene WC. Distinct patterns of cytokine regulation of APOBEC3G expression and activity in primary lymphocytes, macrophages, and dendritic cells. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(6):3539-46.
36. Coiras M, Lopez-Huertas MR, Sanchez del Cojo M, Mateos E, Alcamí J. Dual role of host cell factors in HIV-1 replication: restriction and enhancement of the viral cycle. *AIDS Rev*. 2010;12(2):103-12.
37. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, Roos MT, de Wolf F, Hill A, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med*. 1998;4(2):208-14.
38. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*. 2001;410(6831):974-9.
39. Okoye AA, Picker LJ. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev*. 2013;254(1):54-64.
40. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *The Journal of experimental medicine*. 2004;200(6):761-70.
41. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS medicine*. 2006;3(12):e484.
42. Brenchley JM, Ruff LE, Casazza JP, Koup RA, Price DA, Douek DC. Preferential infection shortens the life span of human immunodeficiency virus-specific CD4+ T cells in vivo. *Journal of virology*. 2006;80(14):6801-9.

43. Dreschers S, Gille C, Haas M, Grosse-Ophoff J, Schneider M, Leiber A, et al. Infection-induced bystander-apoptosis of monocytes is TNF-alpha-mediated. *PloS one*. 2013;8(1):e53589.
44. Gil J, Bermejo M, Alcamí J. HIV and apoptosis: a complex interaction between cell death and virus survival. *Prog Mol Subcell Biol*. 2004;36:117-49.
45. Lata S, Ronsard L, Sood V, Dar SA, Ramachandran VG, Das S, et al. Effect on HIV-1 gene expression, Tat-Vpr interaction and cell apoptosis by natural variants of HIV-1 Tat exon 1 and Vpr from Northern India. *PloS one*. 2013;8(12):e82128.
46. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol*. 2008;214(2):231-41.
47. Molina-Pinelo S, Vallejo A, Diaz L, Soriano-Sarabia N, Ferrando-Martinez S, Resino S, et al. Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(3):579-88.
48. Appay V, Almeida JR, Sauce D, Autran B, Papagno L. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Exp Gerontol*. 2007;42(5):432-7.
49. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365-71.
50. Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature*. 2003;422(6929):307-12.
51. Burton DR, Desrosiers RC, Doms RW, Koff WC, Kwong PD, Moore JP, et al. HIV vaccine design and the neutralizing antibody problem. *Nat Immunol*. 2004;5(3):233-6.
52. Gonzalez N, Alvarez A, Alcamí J. Broadly neutralizing antibodies and their significance for HIV-1 vaccines. *Current HIV research*. 2010;8(8):602-12.
53. Zhou T, Georgiev I, Wu X, Yang ZY, Dai K, Finzi A, et al. Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science*. 2010;329(5993):811-7.
54. Simek MD, Rida W, Priddy FH, Pung P, Carrow E, Laufer DS, et al. Human immunodeficiency virus type 1 elite neutralizers: individuals with broad and potent neutralizing activity identified by using a high-throughput neutralization assay together with an analytical selection algorithm. *Journal of virology*. 2009;83(14):7337-48.
55. Scheid JF, Mouquet H, Feldhahn N, Seaman MS, Velinzon K, Pietzsch J, et al. Broad diversity of neutralizing antibodies isolated from memory B cells in HIV-infected individuals. *Nature*. 2009;458(7238):636-40.
56. Virgin HW, Walker BD. Immunology and the elusive AIDS vaccine. *Nature*. 2010;464(7286):224-31.
57. Rodríguez-García M, Climent N, Oliva H, Casanova V, Franco R, Leon A, et al. Increased alpha-defensins 1-3 production by dendritic cells in HIV-infected individuals is associated with slower disease progression. *PloS one*. 2010;5(2):e9436.
58. Gonzalez N, Bermejo M, Calonge E, Jolly C, Arenzana-Seisdedos F, Pablos JL, et al. SDF-1/CXCL12 production by mature dendritic cells inhibits the propagation of X4-tropic HIV-1 isolates at the dendritic cell-T-cell infectious synapse. *Journal of virology*. 2010;84(9):4341-51.
59. Miedema F. T cell dynamics and protective immunity in HIV infection: a brief history of ideas. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2006;1(1):1-2.
60. Thomson MM, Perez-Alvarez L, Najera R. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(8):461-71.
61. Bartolo I, Rocha C, Bartolomeu J, Gama A, Marcelino R, Fonseca M, et al. Highly divergent subtypes and new recombinant forms prevail in the HIV/AIDS epidemic in Angola: new insights into the origins of the AIDS pandemic. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2009;9(4):672-82.
62. Miller CJ, Li Q, Abel K, Kim EY, Ma ZM, Wietgreffe S, et al. Propagation and dissemination of infection after vaginal transmission of simian immunodeficiency virus. *Journal of virology*. 2005;79(14):9217-27.

63. Garcia F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13(11):F79-86.
64. Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, Palmer SE, Gange SJ, Cranmer L, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(23):9403-8.
65. Maldarelli F. Targeting viral reservoirs: ability of antiretroviral therapy to stop viral replication. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2011;6(1):49-56.
66. Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med*. 2009;15(8):893-900.
67. UNAIDS. Global AIDS epidemic facts and figures 2014. 2014.
68. UNAIDS. THE GAP REPORT. [http://www.unaids.org/es/resources/documents/2014/20140716\\_UNAIDS\\_gap\\_report](http://www.unaids.org/es/resources/documents/2014/20140716_UNAIDS_gap_report): UNAIDS; 2014 July 2014, updated September 2014.
69. Delva W, Abdool Karim Q. The HIV epidemic in Southern Africa - Is an AIDS-free generation possible? *Current HIV/AIDS reports*. 2014;11(2):99-108.
70. Epidemiología CNd. Vigilancia Epidemiológica del VIH en España. Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH y registro nacional de casos de Sida. In: VIH AdVd, editor. Madrid: ISCIII; 2014. p. 1-33.
71. Garcia F, Alvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. [Laboratory diagnosis of HIV infection, viral tropism and resistance to antiretrovirals]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2011;29(4):297-307.
72. Alvarez Estevez M, Reina Gonzalez G, Aguilera Guirao A, Rodriguez Martin C, Garcia Garcia F. [Microbiological diagnosis of human immunodeficiency virus infection.]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2014.
73. Lopez-Bernaldo de Quiros JC, Delgado R, Garcia F, Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R. [Microbiological diagnosis of HIV infection]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2007;25(10):632-8.
74. Salmona M, Delarue S, Delaugerre C, Simon F, Maylin S. Clinical evaluation of BioPlex 2200 HIV Ag-Ab, an automated screening method providing discrete detection of HIV-1 p24 antigen, HIV-1 antibody, and HIV-2 antibody. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(1):103-7.
75. Panel de expertos de Ge S, Plan Nacional sobre el S. [GeSIDA/National AIDS Plan: Consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2014)]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2014;32(7):446 e1-42.
76. Expert Panel of G, the National APEaftn. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2015). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2015.
77. Bennett B, Neumann D, Fordan S, Villaraza R, Crowe S, Gillis L. Performance of the new HIV-1/2 diagnostic algorithm in Florida's public health testing population: a review of the first five months of utilization. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2013;58 Suppl 1:e29-33.
78. Centers for Disease C. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1986;35(20):334-9.
79. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. *The New England journal of medicine*. 1986;314(2):131-2.
80. Interim proposal for a WHO Staging System for HIV infection and Disease. *Wkly Epidemiol Rec*. 1990;65(29):221-4.

81. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-17):1-19.
82. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-10):1-12.
83. Centers for Disease C, Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63(RR-03):1-10.
84. Lozano F, Domingo P. [Antiretroviral therapy for HIV infection]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2011;29(6):455-65.
85. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS.* 2006;20(16):2051-64.
86. McComsey G. Update on mitochondrial toxicity of antiretrovirals and its link to lipodystrophy. *AIDS Rev.* 2002;4(3):140-7.
87. Santos Corraliza E, Fuertes Martin A. [Antiretroviral therapy and mitochondrial toxicity]. *Medicina clínica.* 2007;128(8):311-6.
88. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: an update. *Antiviral Res.* 2010;85(1):176-89.
89. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de S, la Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiología C, la Sociedad Espanola de N, la Sociedad Espanola de Bioquímica Clínica y Patología M, Gorris JL, Gutierrez F, et al. [Executive summary of the recommendations on the evaluation and management of renal disease in human immunodeficiency virus-infected patients]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2014;32(9):583-97.
90. Domingo P, Lozano F. [Management of antiretroviral drug toxicity]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2011;29(7):535-44.
91. Ribera E, Tuset M, Martin M, del Cacho E. [Characteristics of antiretroviral drugs]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2011;29(5):362-91.
92. Dando TM, Scott LJ. Abacavir plus lamivudine: a review of their combined use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2005;65(2):285-302.
93. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2006;42(1):126-31.
94. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS one.* 2009;4(3):e4724.
95. Sanford M. Rilpivirine. *Drugs.* 2012;72(4):525-41.
96. Deeks ED, Perry CM. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla(R)): a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2010;70(17):2315-38.
97. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15(10):1261-8.
98. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet.* 2004;363(9417):1253-63.
99. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS.* 2005;19(9):917-25.

100. Towner WJ, Casetti I, Domingo P, Nijs S, Kakuda TN, Vingerhoets J, et al. Etravirine: clinical review of a treatment option for HIV type-1-infected patients with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *Antiviral therapy*. 2010;15(6):803-16.
101. Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;53(1):4-9.
102. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208(1):32-9.
103. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):509-33.
104. Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. *Drugs*. 2003;63(16):1679-93; discussion 94-5.
105. Ribera Pascuet E, Curran A. [Clinical utility of atazanavir]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2008;26 Suppl 17:55-67.
106. Carey D, Amin J, Boyd M, Petoumenos K, Emery S. Lipid profiles in HIV-infected adults receiving atazanavir and atazanavir/ritonavir: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(9):1878-88.
107. Molto J, Valle M, Clotet B. [Pharmacological interactions with darunavir]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2008;26 Suppl 10:43-50.
108. Arvieux C, Tribut O. Amprenavir or fosamprenavir plus ritonavir in HIV infection: pharmacology, efficacy and tolerability profile. *Drugs*. 2005;65(5):633-59.
109. Kitchen VS, Skinner C, Ariyoshi K, Lane EA, Duncan IB, Burckhardt J, et al. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet*. 1995;345(8955):952-5.
110. Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs*. 2003;63(24):2755-66; discussion 67-8.
111. Fletcher CV. Enfuvirtide, a new drug for HIV infection. *Lancet*. 2003;361(9369):1577-8.
112. De Castro N, Braun J, Charreau I, Pialoux G, Cotte L, Katlama C, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(8):1259-67.
113. Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs*. 2007;67(15):2277-88; discussion 89-90.
114. Este JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *Lancet*. 2007;370(9581):81-8.
115. Ramanathan S, Mathias AA, German P, Kearney BP. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(4):229-44.
116. Karmon SL, Markowitz M. Next-generation integrase inhibitors : where to after raltegravir? *Drugs*. 2013;73(3):213-28.
117. Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Raltegravir. *Drugs*. 2008;68(1):131-8.
118. Croxtall JD, Scott LJ. Raltegravir: in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *Drugs*. 2010;70(5):631-42.
119. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2006;43(1):1-5.
120. Desimmie BA, Schrijvers R, Debyser Z. Elvitegravir: a once daily alternative to raltegravir. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):3-5.
121. Deeks ED. Elvitegravir: a review of its use in adults with HIV-1 infection. *Drugs*. 2014;74(6):687-97.
122. Perry CM. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Stribild(R)): a review of its use in the management of HIV-1 infection in adults. *Drugs*. 2014;74(1):75-97.

123. Ribera E, Podzamczar D. [Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2015;33 Suppl 1:2-8.
124. Ballantyne AD, Perry CM. Dolutegravir: first global approval. *Drugs*. 2013;73(14):1627-37.
125. Dow DE, Bartlett JA. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV. *Infect Dis Ther*. 2014.
126. OMS. Enfermedades cardiovasculares <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/#2015> [updated Enero 2015; cited 2015 04/08/2015]. Digital:[Notas de prensa].
127. Jackson R, Kerr A, Wells S. Is estimating lifetime cardiovascular risk useful? *BMJ*. 2010;341:c7379.
128. Payne RA. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3):396-410.
129. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *American heart journal*. 1991;121(1 Pt 2):293-8.
130. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *American heart journal*. 1986;111(2):383-90.
131. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104(4):393-8.
132. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V, Reykjavik Cohort S. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *European heart journal*. 2002;23(21):1655-63.
133. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291(18):2204-11.
134. Forouhi NG, Sattar N. CVD risk factors and ethnicity--a homogeneous relationship? *Atheroscler Suppl*. 2006;7(1):11-9.
135. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
136. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827-38.
137. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
138. Cooper A, O'Flynn N, Guideline Development G. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336(7655):1246-8.
139. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*. 2012;33(13):1635-701.
140. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 2004;141(6):421-31.
141. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2005;353(25):2643-53.

142. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169.
143. Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public health*. 2013;127(5):435-41.
144. Ascaso JF. [Abdominal obesity, insulin resistance and metabolic and vascular risk]. *Medicina clinica*. 2008;131(10):380-1.
145. Barton M, Baretella O, Meyer MR. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):591-602.
146. Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, Souza HA, Caperuto EC, Carnevali LC, Jr., et al. Endotoxin levels correlate positively with a sedentary lifestyle and negatively with highly trained subjects. *Lipids Health Dis*. 2010;9:82.
147. Sanders PW. Vascular consequences of dietary salt intake. *American journal of physiology Renal physiology*. 2009;297(2):F237-43.
148. Rouillier P, Boutron-Ruault MC, Bertrais S, Arnault N, Daudin JJ, Bacro JN, et al. Alcohol and atherosclerotic vascular disease risk factors in French men: relationships are linear, J-shaped, and U-shaped. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(1):84-8.
149. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current atherosclerosis reports*. 2005;7(2):148-54.
150. Cerasola G, Cottone S, Mule G. The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor. *Journal of hypertension*. 2010;28(12):2357-69.
151. Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):251-61.
152. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*. 2008;359(17):1811-21.
153. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *American heart journal*. 2010;159(6):972-8.
154. Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, Gudnason V, Di Angelantonio E, Lennon L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic Peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without pre-existing cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(1):56-64.
155. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Chernova J, Lawlor DA, Kelly A, et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(2):167-75.
156. Chai SB, Sun F, Nie XL, Wang J. Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):3-10.
157. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006;114(7):623-9.
158. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Cushman M, Rohan TE, McGinn AP, et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2011;42(7):1813-20.
159. Venuraju SM, Yerramasu A, Corder R, Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2049-61.

160. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njolstad I, Jorgensen L, et al. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease and mortality in a general population: the Tromso Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(4):638-44.
161. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):321-9.
162. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Revista española de cardiología*. 2003;56(3):253-61.
163. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
164. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1998;338(13):853-60.
165. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm<sup>3</sup>. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007;44(2):179-87.
166. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2006;43(1):27-34.
167. Antiretroviral Therapy Cohort C. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(10):1387-96.
168. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(11):1130-9.
169. Collaboration of Observational HIVEREIE, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$ 500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *International journal of epidemiology*. 2012;41(2):433-45.
170. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS*. 2003;17(7):1017-22.
171. Burgos J, Crespo M, Falco V, Curran A, Navarro J, Imaz A, et al. Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(10):2479-86.
172. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dube MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008;118(2):198-210.
173. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(7):2506-12.
174. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2003;33(4):506-12.
175. So-Armah K, Freiberg MS. Cardiovascular disease risk in an aging HIV population: not just a question of biology. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2014;9(4):346-54.
176. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor

- clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
177. Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Grosskurth H. Is hypertension the new HIV epidemic? *International journal of epidemiology*. 2014;43(1):8-10.
178. Martínez-Lopez MA, García-Puig J, Grupo M-M. [Home blood pressure measurement]. *Medicina clínica*. 2006;126(3):105-9.
179. Sierra C, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, et al. [Ambulatory blood pressure monitoring (CABPM): clinical characteristics of 31,530 patients]. *Medicina clínica*. 2007;129(1):1-5.
180. Aoun S, Ramos E. Hypertension in the HIV-infected patient. *Curr Hypertens Rep*. 2000;2(5):478-81.
181. Data Collection on Adverse Events of Anti HIVdSG, Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS*. 2010;24(10):1537-48.
182. Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19(9):953-60.
183. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2002;30(5):471-7.
184. Antonello VS, Antonello IC, Grossmann TK, Tovo CV, Pupo BB, Winckler Lde Q. Hypertension--an emerging cardiovascular risk factor in HIV infection. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(5):403-7.
185. Schillaci G, Maggi P, Madeddu G, Pucci G, Mazzotta E, Penco G, et al. Symmetric ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure in HIV infection: results of a nationwide cross-sectional study. *Journal of hypertension*. 2013;31(3):560-7; discussion 7.
186. Masia M, Perez-Cachafeiro S, Leyes M, Lopez-Aldeguer J, Lopez M, Segura F, et al. [Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2012;30(9):517-27.
187. Ortiz Marron H, Vaamonde Martin RJ, Zorrilla Torras B, Arrieta Blanco F, Casado Lopez M, Medrano Albero MJ. [Prevalence, degree of control and treatment of hypertension in the adult population of Madrid, Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2011;85(4):329-38.
188. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *Journal of hypertension*. 2003;21(7):1377-82.
189. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(1):130-9.
190. Palacios R, Santos J, García A, Castells E, Gonzalez M, Ruiz J, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV medicine*. 2006;7(1):10-5.
191. Thiebaut R, El-Sadr WM, Friis-Moller N, Rickenbach M, Reiss P, Monforte AD, et al. Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antiviral therapy*. 2005;10(7):811-23.
192. Gutierrez-Misis A, Sanchez-Santos MT, Banegas JR, Zunzunegui MV, Castell MV, Otero A. Prevalence and incidence of hypertension in a population cohort of people aged 65 years or older in Spain. *Journal of hypertension*. 2011;29(10):1863-70.
193. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(7):1019-26.

194. Bernardino de la Serna JI, Zamora FX, Montes ML, Garcia-Puig J, Arribas JR. [Hypertension, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2010;28(1):32-7.
195. Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*. 2010;121(5):651-8.
196. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(5):628-35.
197. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(9):1359-69.
198. Traba Villameytide ML, Fernandez-Guerrero M. [Indinavir and renal lithiasis]. *Actas urológicas españolas*. 2004;28(7):523-6.
199. Myles J. Indinavir-associated renal pathology. *Advances in anatomic pathology*. 2003;10(3):174.
200. Smith CJ, Levy I, Sabin CA, Kaya E, Johnson MA, Lipman MC. Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV medicine*. 2004;5(2):88-92.
201. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV medicine*. 2006;7(6):404-10.
202. Gallego M, Palacios R, Salas D, Hidalgo A, Orihuela F, Roldán J, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del sur de España. *Estudio PREGO. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2009;21(2):62-7.
203. Estrada V, Bernardino JI, Masia M, Iribarren JA, Ortega A, Lozano F, et al. Cardiovascular risk factors and lifetime risk estimation in HIV-infected patients under antiretroviral treatment in Spain. *HIV clinical trials*. 2015;16(2):57-65.
204. Santos J, Palacios R, Gonzalez M, Ruiz J, Marquez M. Atherogenic lipid profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Netar Study). *International journal of STD & AIDS*. 2005;16(10):677-80.
205. 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. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15(2):17426.
206. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(1):111-9.
207. 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*. 2012;26(3):303-14.
208. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1224-9.
209. Moyo D, Tanthuma G, Mushisha O, Kwadiba G, Chikuse F, Cary MS, et al. Diabetes mellitus in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2014;104(1):37-9.
210. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS one*. 2012;7(9):e44575.

211. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(27):20251-4.
212. Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes*. 2003;52(7):1695-700.
213. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2244-9.
214. Betene ADC, De Wit S, Neuhaus J, Palfreeman A, Pepe R, Pankow JS, et al. Interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, and the development of type 2 diabetes among HIV-positive patients taking antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014;67(5):538-46.
215. Safran S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS*. 1999;13(18):2493-505.
216. De Luca A, Nasi M, Di Giambenedetto S, Cozzi-Lepri A, Pinti M, Marzocchetti A, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and incidence of lipodystrophy in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012;59(2):113-20.
217. Tien PC, Cole SR, Williams CM, Li R, Justman JE, Cohen MH, et al. Incidence of lipodystrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2003;34(5):461-6.
218. Grunfeld C, Rimland D, Gibert CL, Powderly WG, Sidney S, Shlipak MG, et al. Association of upper trunk and visceral adipose tissue volume with insulin resistance in control and HIV-infected subjects in the FRAM study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007;46(3):283-90.
219. Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(10):1396-405.
220. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, Fried SK, Inada Y, Ionescu G, et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004;286(2):E261-71.
221. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
222. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
223. Hanley AJ, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Zinman B, Haffner SM. Identification of subjects with insulin resistance and beta-cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2003;52(11):2740-7.
224. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(7):635-43.
225. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676-81.
226. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2390-8.
227. Worm SW, Lundgren JD. The metabolic syndrome in HIV. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(3):479-86.
228. Worm SW, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, Monforte A, Pradier C, et al. Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its

- components in HIV-infected individuals: data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):474-80.
229. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010;53(4):600-5.
230. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
231. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179-93.
232. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(3):318-30.
233. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(8):1074-81.
234. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Lepout C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(2):292-8.
235. Nicholaou MJ, Martinson JJ, Abraham AG, Brown TT, Hussain SK, Wolinsky SM, et al. HAART-associated dyslipidemia varies by biogeographical ancestry in the multicenter AIDS cohort study. *AIDS research and human retroviruses*. 2013;29(6):871-9.
236. Egana-Gorrondo L, Martinez E, Cormand B, Escriba T, Gatell J, Arnedo M. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27(4):529-38.
237. Ramirez-Bello J, Vargas-Alarcon G, Tovilla-Zarate C, Fragoso JM. [Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases]. *Gac Med Mex*. 2013;149(2):220-8.
238. Cassol E, Misra V, Holman A, Kamat A, Morgello S, Gabuzda D. Plasma metabolomics identifies lipid abnormalities linked to markers of inflammation, microbial translocation, and hepatic function in HIV patients receiving protease inhibitors. *BMC Infect Dis*. 2013;13:203.
239. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289(22):2978-82.
240. Grunfeld C, Feingold KR. The role of the cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia and wasting of AIDs. *The Journal of nutrition*. 1992;122(3 Suppl):749-53.
241. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *The American journal of medicine*. 1989;86(1):27-31.
242. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):524-9.
243. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Abbuthalha A, Li XD, Dotterweich W, et al. HIV disease activity as a modulator of lipoprotein(a) and allele-specific apolipoprotein(a) levels. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(2):387-92.
244. Rose H, Hoy J, Woolley I, Tchoua U, Bukrinsky M, Dart A, et al. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*. 2008;199(1):79-86.
245. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, Pushkarsky T, Dubrovsky L, Mukhamedova N, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol*. 2006;4(11):e365.

246. Feeney ER, McAuley N, O'Halloran JA, Rock C, Low J, Satchell CS, et al. The expression of cholesterol metabolism genes in monocytes from HIV-infected subjects suggests intracellular cholesterol accumulation. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(4):628-37.
247. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181 Suppl 3:S462-72.
248. Davidson MH, Toth PP. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets. *The American journal of cardiology*. 2007;100(11 A):n32-40.
249. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):964-75.
250. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(5):511-23.
251. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009;23(9):1109-18.
252. Kelesidis T, Currier JS. Dyslipidemia and cardiovascular risk in human immunodeficiency virus infection. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(3):665-84.
253. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1228-38.
254. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, Stoll M, Esser S, Voigt E, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2005;39(2):174-80.
255. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009;23(13):1679-88.
256. Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naive, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS research and human retroviruses*. 2012;28(10):1184-95.
257. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(12):1842-51.
258. Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, Vernacotola L, Carli F, Lattanzi A, et al. Randomized trial to evaluate cardiometabolic and endothelial function in patients with plasma HIV-1 RNA suppression switching to darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues. *HIV clinical trials*. 2013;14(4):140-8.
259. Menezes CN, Crowther NJ, Duarte R, Van Amsterdam D, Evans D, Dickens C, et al. A randomized clinical trial comparing metabolic parameters after 48 weeks of standard- and low-dose stavudine therapy and tenofovir disoproxil fumarate therapy in HIV-infected South African patients. *HIV medicine*. 2014;15(1):3-12.
260. Group DADS, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, 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*. 2008;371(9622):1417-26.
261. Crane HM, Grunfeld C, Willig JH, Mugavero MJ, Van Rompaey S, Moore R, et al. Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care. *AIDS*. 2011;25(2):185-95.
262. Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antiviral therapy*. 2012;17(6):1011-20.

263. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204(8):1191-201.
264. Saumoy M, Ordonez-Llanos J, Martinez E, Barragan P, Ribera E, Bonet R, et al. Low-density lipoprotein size and lipoprotein-associated phospholipase A2 in HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir. *Antiviral therapy*. 2011;16(4):459-68.
265. Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of first-line use of nucleoside analogues, efavirenz, and ritonavir-boosted protease inhibitors on lipid levels. *HIV clinical trials*. 2009;10(1):1-12.
266. Gotti D, Cesana BM, Albini L, Calabresi A, Izzo I, Focà E, et al. Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naïve patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir. *HIV clinical trials*. 2012;13(5):245-55.
267. Williams P, Wu J, Cohn S, Koletar S, McCutchan J, Murphy R, et al. Improvement in lipid profiles over 6 years of follow-up in adults with AIDS and immune reconstitution. *HIV medicine*. 2009;10(5):290-301.
268. Casado JL, de Los Santos I, Del Palacio M, García-Fraile L, Pérez-Elías MJ, Sanz J, et al. Lipid-lowering effect and efficacy after switching to etravirine in HIV-infected patients with intolerance to suppressive HAART. *HIV clinical trials*. 2013;14(1):1-9.
269. Fatkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, Durant J, Rey D, Schmidt W, et al. Lipid profiles for etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients in the randomized, double-blind SENSE trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(3):685-90.
270. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9787):229-37.
271. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9787):238-46.
272. Bonjoch A, Pou C, Perez-Alvarez N, Bellido R, Casadella M, Puig J, et al. Switching the third drug of antiretroviral therapy to maraviroc in aviraemic subjects: a pilot, prospective, randomized clinical trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(6):1382-7.
273. MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, Sierra-Madero JG, Aberg J, Heera J, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. *HIV clinical trials*. 2011;12(1):24-36.
274. Cipriani S, Francisci D, Mencarelli A, Renga B, Schiaroli E, D'Amore C, et al. Efficacy of the CCR5 antagonist maraviroc in reducing early, ritonavir-induced atherogenesis and advanced plaque progression in mice. *Circulation*. 2013;127(21):2114-24.
275. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2013;63(1):77-85.
276. Monteiro P, Perez I, Laguno M, Martinez-Rebollar M, Gonzalez-Cordon A, Lonca M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(3):742-8.
277. Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, Muret P, Peytavin G, Andre-Garnier E, et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antiviral therapy*. 2014;19(1):117-23.
278. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-35.

279. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2013;62(5):483-6.
280. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379(9835):2439-48.
281. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):27-35.
282. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of pipe versus cigarette smoking. *Tob Control*. 2011;20(2):123-30.
283. Petoumenos K, Worm S, Reiss P, de Wit S, d'Arminio Monforte A, Sabin C, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study(\*). *HIV medicine*. 2011;12(7):412-21.
284. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2004;23(8):625-30.
285. Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van den Berg-Wolf M, Labriola AM, Read TR. Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial. *American journal of public health*. 2010;100(10):1896-903.
286. Mdofo 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. *Annals of internal medicine*. 2015;162(5):335-44.
287. Pacek LR, Latkin C, Crum RM, Stuart EA, Knowlton AR. Current cigarette smoking among HIV-positive current and former drug users: associations with individual and social characteristics. *AIDS and behavior*. 2014;18(7):1368-77.
288. Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, group A-Vs. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in france: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS one*. 2014;9(9):e107451.
289. Siddiqi K, Shah S, Abbas SM, Vidyasagan A, Jawad M, Dogar O, et al. Global burden of disease due to smokeless tobacco consumption in adults: analysis of data from 113 countries. *BMC medicine*. 2015;13:194.
290. Calvo M, Laguno M, Martinez M, Martinez E. Effects of tobacco smoking on HIV-infected individuals. *AIDS Rev*. 2015;17(1):47-55.
291. Cloez-Tayarani I, Changeux JP. Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *J Leukoc Biol*. 2007;81(3):599-606.
292. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res*. 2012;91(2):142-9.
293. Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell*. 2001;106(3):255-8.
294. Vassallo R, Kroening PR, Parambil J, Kita H. Nicotine and oxidative cigarette smoke constituents induce immune-modulatory and pro-inflammatory dendritic cell responses. *Mol Immunol*. 2008;45(12):3321-9.
295. Kroening PR, Barnes TW, Pease L, Limper A, Kita H, Vassallo R. Cigarette smoke-induced oxidative stress suppresses generation of dendritic cell IL-12 and IL-23 through ERK-dependent pathways. *Journal of immunology*. 2008;181(2):1536-47.

296. Park LP, Margolick JB, Giorgi JV, Ferbas J, Bauer K, Kaslow R, et al. Influence of HIV-1 infection and cigarette smoking on leukocyte profile in homosexual men. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;677:433-6.
297. Royce RA, Winkelstein W, Jr. HIV infection, cigarette smoking and CD4+ T-lymphocyte counts: preliminary results from the San Francisco Men's Health Study. *AIDS*. 1990;4(4):327-33.
298. Wewers MD, Diaz PT, Wewers ME, Lowe MP, Nagaraja HN, Clanton TL. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1543-9.
299. Montarroyos UR, Miranda-Filho DB, César CC, Souza WV, Lacerda HR, Albuquerque MdFPM, et al. Factors related to changes in CD4+ T-cell counts over time in patients living with HIV/AIDS: a multilevel analysis. *PloS one*. 2014;9(2):e84276.
300. Jin M, Earla R, Shah A, Earla RL, Gupte R, Mitra AK, et al. A LC-MS/MS method for concurrent determination of nicotine metabolites and role of CYP2A6 in nicotine metabolism in U937 macrophages: implications in oxidative stress in HIV + smokers. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012;7(1):289-99.
301. Zanet DL, Thorne A, Singer J, Maan EJ, Sattha B, Le Champion A, et al. Association between short leukocyte telomere length and HIV infection in a cohort study: No evidence of a relationship with antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(9):1322-32.
302. Valenti VE, de Abreu LC, Sato MA, Ferreira C, Adami F, Fonseca FL, et al. Sidestream cigarette smoke effects on cardiovascular responses in conscious rats: involvement of oxidative stress in the fourth cerebral ventricle. *BMC cardiovascular disorders*. 2012;12:22.
303. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Cimen A, Nisanci Y. Effect of Cigarette Smoking on Platelet Aggregation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(6):E175-E80.
304. Yufu K, Takahashi N, Okada N, Shinohara T, Hara M, Saikawa T, et al. Influence of systolic blood pressure and cigarette smoking on endothelial function in young healthy people. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73(1):174.
305. Ozaki K, Hori T, Ishibashi T, Nishio M, Aizawa Y. Effects of chronic cigarette smoking on endothelial function in young men. *J Cardiol*. 2010;56(3):307-13.
306. Sairenchi T, Iso H, Nishimura A, Hosoda T, Irie F, Saito Y, et al. Cigarette smoking and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged and elderly Japanese men and women. *American journal of epidemiology*. 2004;160(2):158-62.
307. Cho NH, Chan JCN, Jang HC, Lim S, Kim HL, Choi SH. Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes: a four-year community-based prospective study. *Clinical endocrinology*. 2009;71(5):679-85.
308. Sobieszczyk ME, Hoover DR, Anastos K, Mulligan K, Tan T, Shi Q, et al. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Women's Interagency HIV Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2008;48(3):272-80.
309. Calvo-Sanchez M, Perello R, Perez I, Mateo MG, Junyent M, Laguno M, et al. Differences between HIV-infected and uninfected adults in the contributions of smoking, diabetes and hypertension to acute coronary syndrome: two parallel case-control studies. *HIV medicine*. 2013;14(1):40-8.
310. Fitch KV, Looby SE, Rope A, Eneh P, Hemphill L, Lee H, et al. Effects of aging and smoking on carotid intima-media thickness in HIV-infection. *AIDS*. 2013;27(1):49-57.
311. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, Miller M, Von Birgelen C, Volbracht L, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients - part III: age differences. *Eur J Med Res*. 2004;9(5):267-72.
312. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(7):909-16.

313. Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A, et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS patient care and STDs*. 2007;21(7):452-7.
314. Mocroft A, Ledergerber B, Zilmer K, Kirk O, Hirschel B, Viard JP, et al. Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score. *AIDS*. 2007;21(14):1867-75.
315. Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2010;17(5):491-501.
316. Kowalska JD, Kirk O, Mocroft A, Hoj L, Friis-Moller N, Reiss P, et al. Implementing the number needed to harm in clinical practice: risk of myocardial infarction in HIV-1-infected patients treated with abacavir. *HIV medicine*. 2010;11(3):200-8.
317. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas dISdPNseSydGdEdS, Polo Rodríguez R, Galindo Puerto MJ, Duenas C, Gomez Candela C, Estrada V, et al. [Consensus statement on metabolic disorders and cardiovascular risks in patients with human immunodeficiency virus]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2015;33(1):40 e1- e16.
318. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003;349(21):1993-2003.
319. Group DADS, Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2007;356(17):1723-35.
320. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2012;12:234.
321. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2011;57(3):245-53.
322. Nuesch 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). *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2013;62(4):396-404.
323. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614-22.
324. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28(8):1181-91.
325. Instituto-Nacional-de-Estadística. Defunciones por causa de muerte 2015 [cited 2015 07/08/2015]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>.
326. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy I, Groups DADS. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22(14):F17-24.
327. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PloS one*. 2013;8(3):e59551.
328. Ribaldo HJ, Benson CA, Zheng Y, Koletar SL, Collier AC, Lok JJ, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-

term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(7):929-40.

329. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(1):84-91.

330. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2009;51(1):20-8.

331. FDA notifications. Large study suggests heart attack risk from use of abacavir or didanosine. *AIDS Alert*. 2008;23(5):58-9.

332. FDA notifications. Ongoing safety review of abacavir, possible MI risk. *AIDS Alert*. 2011;26(5):58-9.

333. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012;61(4):441-7.

334. Lang S, Boccarda F, Mary-Krause M, Cohen A. Epidemiology of coronary heart disease in HIV-infected versus uninfected individuals in developed countries. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(3):206-15.

335. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2283-96.

336. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS medicine*. 2008;5(10):e203.

337. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PloS one*. 2012;7(9):e44454.

338. Ramiro-Puig E, Perez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. [The bowel: a key component of the immune system]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100(1):29-34.

339. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(6):780-90.

340. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, Maher MC, Albright RG, Broadhurst MJ, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 2013;5(193):193ra91.

341. Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, Shive C, Clagett B, Funderburg N, et al. Gut Epithelial Barrier Dysfunction and Innate Immune Activation Predict Mortality in Treated HIV Infection. *The Journal of infectious diseases*. 2014.

342. Armah KA, McGinnis K, Baker J, Gibert C, Butt AA, Bryant KJ, et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(1):126-36.

343. Aristoteli LP, Moller HJ, Bailey B, Moestrup SK, Kritharides L. The monocytic lineage specific soluble CD163 is a plasma marker of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):342-7.

344. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012;308(4):379-86.

345. Hsue PY, Ordovas K, Lee T, Reddy G, Gotway M, Schnell A, et al. Carotid intima-media thickness among human immunodeficiency virus-infected patients without coronary calcium. *The American journal of cardiology*. 2012;109(5):742-7.

346. Luc G, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, Ferrieres J, Bard JM, et al. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2003;170(1):169-76.
347. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M, Swiss HIVCS. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *The Journal of infectious diseases*. 2002;185(4):456-62.
348. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS*. 2009;23(8):929-39.
349. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Melbourne K, et al. Inflammation markers after randomization to abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with efavirenz or atazanavir/ritonavir. *AIDS*. 2012;26(11):1371-85.
350. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *European heart journal*. 2014;35(21):1373-81.
351. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
352. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-26.
353. Cassar K. Intermittent claudication. *BMJ*. 2006;333(7576):1002-5.
354. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286(13):1599-606.
355. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bulletin of the World Health Organization*. 1962;27:645-58.
356. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1101-9.
357. Tew GA, Nawaz S, Humphreys L, Ouedraogo N, Abraham P. Validation of the English version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH) questionnaire in patients with intermittent claudication. *Vascular Medicine*. 2014;19(1):27-32.
358. Leeper NJ, Myers J, Zhou M, Nead KT, Syed A, Kojima Y, et al. Exercise capacity is the strongest predictor of mortality in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):728-33.
359. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *The American journal of the medical sciences*. 1950;220(2):117-26.
360. Johnston KW. Role of Doppler ultrasonography in determining the hemodynamic significance of aortoiliac disease. *Can J Surg*. 1978;21(4):319-20, 25.
361. Flinn WR, Flanigan DP, Verta MJ, Bergan JJ, Yao JS. Sequential femoral-tibial bypass for severe limb ischemia. *Surgery*. 1980;88(3):357-65.
362. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *American journal of epidemiology*. 2001;153(7):666-72.
363. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American heart journal*. 2002;143(6):961-5.
364. Hoes A, Bots M, Grobbee D, Hofman A, Meijer W, Rutgers D. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(2):185-92.
365. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *International journal of epidemiology*. 1996;25(2):282-90.

366. Gallotta G, Iazzetta N, Milan G, Ruocco A, Napoli C, Postiglione A. Prevalence of peripheral arterial disease in an elderly rural population of southern Italy. *Gerontology*. 1997;43(5):289-95.
367. Alzamora MT, Fores R, Baena-Diez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC public health*. 2010;10:38.
368. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, Allison MA, McDermott MM, Goff DC, Jr., et al. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg*. 2007;45(2):319-27.
369. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
370. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):44-9.
371. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1190-7.
372. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308(16):1660-7.
373. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevic WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(6):1565-71.
374. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
375. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(19):2934-8.
376. Powell TM, Glynn RJ, Buring JE, Creager MA, Ridker PM, Pradhan AD. The relative importance of systolic versus diastolic blood pressure control and incident symptomatic peripheral artery disease in women. *Vascular Medicine*. 2011;16(4):239-46.
377. Ubbink DT, Verhaar EE, Lie HK, Legemate DA. Effect of beta-blockers on peripheral skin microcirculation in hypertension and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2003;38(3):535-40.
378. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 1991;151(9):1769-76.
379. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia*. 1995;38(1):86-96.
380. Althouse AD, Abbott JD, Forker AD, Bertolet M, Barinas-Mitchell E, Thurston RC, et al. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes care*. 2014;37(5):1346-52.
381. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-7.
382. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, Langer RD, Newman AB, Fabsitz RR, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med*. 2007;32(4):328-33.

383. Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(3):312-4.
384. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *American journal of epidemiology*. 1994;140(5):418-30.
385. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285(19):2481-5.
386. MacGregor AS, Price JF, Hau CM, Lee AJ, Carson MN, Fowkes FG. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 1999;22(3):453-8.
387. Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR, Powell JT. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11(4):402-8.
388. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(21):1925-32.
389. Curb JD, Masaki K, Rodriguez BL, Abbott RD, Burchfiel CM, Chen R, et al. Peripheral artery disease and cardiovascular risk factors in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(12):1495-500.
390. Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, Mukamal KJ, Djousse L, Zieman SJ, et al. Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *American journal of epidemiology*. 2011;174(9):1036-43.
391. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
392. Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A, Meijer WT, van Rooij FJ, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *American journal of epidemiology*. 2002;155(4):332-8.
393. Jepson RG, Fowkes FGR, Donnan PT, Housley E. Alcohol Intake as a Risk Factor for Peripheral Arterial Disease in the General Population in the Edinburgh Artery Study. *European journal of epidemiology*. 1995;11(1):9-14.
394. Guerrero A, Montes R, Munoz-Terol J, Gil-Peralta A, Toro J, Naranjo M, et al. Peripheral arterial disease in patients with stages IV and V chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3525-31.
395. Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;40(3):472-9.
396. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2838-47.
397. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ, Jr. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):1084-9.
398. O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG, Sen S, Chren MM. Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):514-9.
399. Fabsitz RR, Sidawy AN, Go O, Lee ET, Welty TK, Devereux RB, et al. Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. *American journal of epidemiology*. 1999;149(4):330-8.
400. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Gansevoort RT, Bakker SJ, Cooke JP, et al. beta2-microglobulin, cystatin C, and creatinine and risk of symptomatic peripheral artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4).

401. Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(13):1386-92.
402. Murabito JM, White CC, Kavousi M, Sun YV, Feitosa MF, Nambi V, et al. Association between chromosome 9p21 variants and the ankle-brachial index identified by a meta-analysis of 21 genome-wide association studies. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2012;5(1):100-12.
403. Kullo IJ, Shameer K, Jouni H, Lesnick TG, Pathak J, Chute CG, et al. The ATXN2-SH2B3 locus is associated with peripheral arterial disease: an electronic medical record-based genome-wide association study. *Front Genet*. 2014;5:166.
404. Guerchet M, Aboyans V, Mbelesso P, Mouanga AM, Salazar J, Bandzouzi B, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in elder general population of two cities of Central Africa: Bangui and Brazzaville. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44(2):164-9.
405. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005;112(17):2703-7.
406. Hebert K, Lopez B, Michael C, Franco E, Dias A, Trahan P, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in patients with heart failure by race and ethnicity. *Congest Heart Fail*. 2010;16(3):118-21.
407. Kojima I, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Mukai N, et al. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* U6 - ctx\_ver=Z3988-2004&ctx\_enc=info%3Aofi%2Fenc%3AUTF-8&rft\_id=info:sid/summonserialssolutionscom&rft\_val\_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rftgenre=article&rftatitle=A+low+ankle+brachial+index+is+associated+with+an+increased+risk+of+cardiovascular+disease%3A+the+Hisayama+study&rftjtitle=Journal+of+atherosclerosis+and+thrombosis&rftau=Kojima%2C+Iwao&rftau=Ninomiya%2C+Toshiharu&rftau=Hata%2C+Jun&rftau=Fukuhara%2C+Masayo&rftdate=2014-01-01&rftissn=1880-3873&rftvolume=21&rftissue=9&rftspage=966&rft\_id=info:pmid/24727729&rft\_id=info:pmid/24727729&rftexternalDocID=24727729&paramdict=en-US U7 - Journal Article. 2014;21(9):966.
408. Lawson MF. Homocysteine and atherothrombosis. *The New England journal of medicine*. 1998;339(7):477-8; author reply 9.
409. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *The New England journal of medicine*. 2006;354(15):1567-77.
410. Mansoor MA, Bergmark C, Haswell SJ, Savage IF, Evans PH, Berge RK, et al. Correlation between plasma total homocysteine and copper in patients with peripheral vascular disease. *Clinical chemistry*. 2000;46(3):385-91.
411. Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(3):316-22.
412. Schernthaner GH, Plank C, Minar E, Bieglmayer C, Koppensteiner R, Schernthaner G. No effect of homocysteine-lowering therapy on vascular inflammation and haemostasis in peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(5):333-9.
413. Andras A, Stansby G, Hansrani M. Homocysteine lowering interventions for peripheral arterial disease and bypass grafts. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;7:CD003285.
414. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *The British journal of surgery*. 1969;56(9):676-9.
415. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation*. 1968;37(4):624-37.
416. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982;91(6):686-93.

417. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *International journal of epidemiology*. 1991;20(2):384-92.
418. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
419. Allen J, Oates CP, Henderson J, Jago J, Whittingham TA, Chamberlain J, et al. Comparison of lower limb arterial assessments using color-duplex ultrasound and ankle/brachial pressure index measurements. *Angiology*. 1996;47(3):225-32.
420. Premalatha G, Ravikumar R, Sanjay R, Deepa R, Mohan V. Comparison of colour duplex ultrasound and ankle-brachial pressure index measurements in peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients with foot infections. *J Assoc Physicians India*. 2002;50:1240-4.
421. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44(3):531-6.
422. Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2206-10.
423. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(4):391-8.
424. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2006;68(5):788-92.
425. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008;72(4):605-10.
426. Wang JJ, Parker KH. Wave propagation in a model of the arterial circulation. *J Biomech*. 2004;37(4):457-70.
427. Valentin A, Cardamone L, Baek S, Humphrey JD. Complementary vasoactivity and matrix remodelling in arterial adaptations to altered flow and pressure. *J R Soc Interface*. 2009;6(32):293-306.
428. Katz S, Globerman A, Avitzour M, Dolfen T. The ankle-brachial index in normal neonates and infants is significantly lower than in older children and adults. *Journal of pediatric surgery*. 1997;32(2):269-71.
429. Yokoyama H, Hirasawa K, Aoki T, Ishiyama M, Koyama K. Brachial-ankle pulse wave velocity measured automatically by oscillometric method is elevated in diabetic patients with incipient nephropathy. *Diabet Med*. 2003;20(11):942-5.
430. Suominen V, Uurto I, Saarinen J, Venermo M, Salenius J. PAD as a risk factor for mortality among patients with elevated ABI—a clinical study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(3):316-22.
431. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1197-203.
432. Resnick HE, Foster GL. Prevalence of elevated ankle-brachial index in the United States 1999 to 2002. *The American journal of medicine*. 2005;118(6):676-9.
433. Federman DG, Kirsner RS. Prevalence of elevated ankle-brachial index. *The American journal of medicine*. 2006;119(1):96; author reply -7.
434. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(6):709-14.
435. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(13):1292-8.

436. Ix JH, Katz R, Peralta CA, de Boer IH, Allison MA, Bluemke DA, et al. A high ankle brachial index is associated with greater left ventricular mass MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(4):342-9.
437. Arain FA, Ye Z, Bailey KR, Chen Q, Liu G, Leibson CL, et al. Survival in patients with poorly compressible leg arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(4):400-7.
438. Lew E, Nicolosi N, Botek G. Lower extremity amputation risk factors associated with elevated ankle brachial indices and radiographic arterial calcification. *J Foot Ankle Surg*. 2015;54(3):473-7.
439. Carter SA. Response of ankle systolic pressure to leg exercise in mild or questionable arterial disease. *The New England journal of medicine*. 1972;287(12):578-82.
440. Sakurai T, Matsushita M, Nishikimi N, Nimura Y. Effect of walking distance on the change in ankle-brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;13(5):486-90.
441. Hoogetveen EK, Mackaay AJ, Beks PJ, Kostense PJ, Dekker JM, Heine RJ, et al. Evaluation of the one-minute exercise test to detect peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(5):290-5.
442. Amirhamzeh MM, Chant HJ, Rees JL, Hands LJ, Powell RJ, Campbell WB. A comparative study of treadmill tests and heel raising exercise for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;13(3):301-5.
443. McPhail IR, Spittell PC, Weston SA, Bailey KR. Intermittent claudication: an objective office-based assessment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1381-5.
444. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(4):583-9.
445. Yang X, Sun K, Zhang W, Wu H, Zhang H, Hui R. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the patients with hypertension among Han Chinese. *J Vasc Surg*. 2007;46(2):296-302.
446. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
447. Hayashi C, Ogawa O, Kubo S, Mitsuhashi N, Onuma T, Kawamori R. Ankle brachial pressure index and carotid intima-media thickness as atherosclerosis markers in Japanese diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66(3):269-75.
448. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(3):538-45.
449. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131(1):115-25.
450. Ovbiagele B. Association of ankle-brachial index level with stroke. *J Neurol Sci*. 2009;276(1-2):14-7.
451. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
452. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(3):305-11.

453. Alzamora MT, Fores R, Pera G, Toran P, Heras A, Sorribes M, et al. Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. *BMC cardiovascular disorders*. 2013;13:119.
454. Baena-Diez JM, Alzamora MT, Fores R, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. Ankle-brachial index improves the classification of cardiovascular risk: PERART/ARTPER Study. *Revista española de cardiología*. 2011;64(3):186-92.
455. Manzano L, Garcia-Diaz Jde D, Gomez-Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ, Medina-Asensio J, et al. [Clinical value of the ankle-brachial index in patients at risk of cardiovascular disease but without known atherothrombotic disease: VITAMIN study]. *Revista española de cardiología*. 2006;59(7):662-70.
456. Manzano L, Mostaza JM, Suárez C, Cairols M, Redondo R, Valdivielso P, et al. [Value of the ankle-brachial index in cardiovascular risk stratification of patients without known atherothrombotic disease. MERITO study]. *Medicina clínica*. 2007;128(7):241-6.
457. Writing Group M, Writing Committee M, Accf/Aha Task Force M. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124(18):2020-45.
458. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):e584-636.
459. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2013;22(4):193-278.
460. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertension Arterial de la Sociedad E, Sociedad Europea de C, Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, et al. [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Revista española de cardiología*. 2007;60(9):968 e1-94.
461. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt B):2935-59.
462. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15(3):329-34.
463. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS Res Ther*. 2009;6:6.
464. Olalla J, Salas D, Del Arco A, De la Torre J, Prada J, Machin-Hamalainen S, et al. Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals. *HIV medicine*. 2009;10(1):1-5.
465. Periard D, Cavassini M, Taffe P, Chevalley M, Senn L, Chapuis-Taillard C, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(5):761-7.
466. Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sanchez MA, Valdivielso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS research and human retroviruses*. 2008;24(8):1043-6.
467. Gutierrez F, Bernal E, Padilla S, Hernandez I, Masia M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22(11):1369-71.

468. Bernal E, Masia M, Padilla S, Hernandez I, Gutierrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *JAcquirImmuneDeficSyndr*. 2008;47(1):126-7.
469. Sharma A, Holman S, Pitts R, Minkoff HL, Dehovitz JA, Lazar J. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV medicine*. 2007;8(8):555-60.
470. Chang CC, Chang ML, Huang CH, Chou PC, Ong ET, Chin CH. Carotid intima-media thickness and plaque occurrence in predicting stable angiographic coronary artery disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1283-8.
471. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *European heart journal*. 2002;23(12):934-40.
472. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1239-312.
473. Olalla J, Salas D, Del AA, De La Torre J, Prada J, Machin-Hamalainen S, et al. Ankle-brachial index and HIV: the role of antiretrovirals. *HIVMed*. 2009;10(1):1-5.
474. Johns K, Saeedi R, Mancini GBJ, Bondy G. Ankle brachial index screening for occult vascular disease is not useful in HIV-positive patients. *AIDS research and human retroviruses*. 2010;26(9):955-9.
475. Jang JJ, Schwarcz AI, Amaez DA, Woodward M, Olin JW, Keller MJ, et al. Elevated osteoprotegerin is associated with abnormal ankle brachial indices in patients infected with HIV: a cross-sectional study. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13:12.
476. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109(18):2175-80.
477. Ye Y, Zeng Y, Li X, Zhang S, Fang Q, Luo L, et al. HIV infection: an independent risk factor of peripheral arterial disease. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010;53(2):276-8.
478. Canalejo E, Cabello N, Perales I, Allodi S, Sanchez-Purificacion A. [Asymptomatic peripheral arterial disease detected by the ankle-brachial index in HIV-infected patients: prevalence and associated risk factors]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2011;29(9):672-8.
479. Salas D, Olalla J, Del Arco A, De La Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. [Factors associated with an abnormal ankle-brachial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. *Medicina clínica*. 2010;135(12):533-6.
480. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del Arco A, Prada JL, Garcia Alegria J. [Ankle-brachial index in the assessment of cardiovascular risk among HIV infected patients]. *Revista medica de Chile*. 2011;139(8):1039-45.
481. Qaqa AY, DeBari VA, Isbitan A, Mohammad N, Sison R, Slim J, et al. The role of postexercise measurements in the diagnosis of peripheral arterial disease in HIV-infected patients. *Angiology*. 2011;62(1):10-4.
482. Qaqa AY, Debari VA, El-Kersh K, Elkersh K, Sison R, Isbitan A, et al. Epidemiologic aspects of abnormal ankle brachial index in the HIV infected population. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2012;31(3):227-33.

483. Godoi ETAM, Brandt CT, Godoi JTAM, Lacerda HR, Albuquerque VMGd, Zirpoli JC, et al. Efeito da terapia antirretroviral e dos níveis de carga viral no complexo médio-intimal e no índice tornozelo-braço em pacientes infectados pelo HIV. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2012;11:123-31.
484. Kwiatkowska W, Knysz B, Arczyńska K, Drelichowska J, Czarnecki M, Gąsiorowski J, et al. Peripheral arterial disease and ankle-brachial index abnormalities in young and middle-aged HIV-positive patients in lower Silesia, Poland. *PloS one* U6 - ctx\_ver=Z3988-2004&ctx\_enc=info%3Aofi%2Fenc%3AUTF-8&rft\_id=info:sid/summonserialsolutionscom&rft\_val\_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rftgenre=article&rftatitle=Peripheral+arterial+disease+and+ankle-brachial+index+abnormalities+in+young+and+middle-aged+HIV-positive+patients+in+lower+Silesia%2C+Poland&rftjtitle=PloS+one&rftau=Kwiatkowska%2C+Wies%2C%82awa&rftau=Knysz%2C+Brygida&rftau=Arczy%C5%84ska%2C+Katarzyna&rftau=Drelichowska%2C+Justyna&rftdate=2014&rftissn=1932-6203&rftvolume=9&rftissue=12&rftspage=e113857&rft\_id=info:pmid/25503743&rftexternalDocID=25503743&paramdict=en-US U7 - Journal Article. 2014;9(12):e113857.
485. Pirs M, Eržen B, Sabović M, Karner P, Vidmar L, Poljak M, et al. Early atherosclerosis in HIV-infected patients below the age of 55 years: Slovenian national study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(9-10):263-9.
486. Mauri Pont M, Borrillo Almansa RM, Almada Rivas G, Carbo Diez M, Sole Arnau R, Garcia Restoy E. [Peripheral arterial disease and cardiovascular risk factors among patients infected with human immunodeficiency virus: a comparison between hospital out-patients and patients in a prison]. *Clinica e investigación en arteriosclerosis : publicación oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis*. 2014;26(3):115-21.
487. Knudsen A, Malmberg CAE, Kjær A, Lebech A-M. Low prevalence of peripheral arterial disease in a cross-sectional study of Danish HIV-infected patients. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(11):776-82.
488. Arain FA, Cooper LT, Jr. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(8):944-49; quiz 9-50.
489. Aslam F, Haque A, Foody J, Lee LV. Peripheral arterial disease: current perspectives and new trends in management. *South Med J*. 2009;102(11):1141-9.
490. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):e50-103.
491. Herranz L. Índice tobillo brazo para la evaluación de la enfermedad arterial periférica. *Av Diabetol*. 2005;21:224-6.
492. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
493. Olin JW, Allie DE, Belkin M, Bonow RO, Casey DE, Jr., Creager MA, et al. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/SVM/SVN/SVS 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the

Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2147-81.

494. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery*. 1981;89(1):134-7.

495. Bernal E, Masia M, Padilla S, Gutierrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antiretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(7):569-75.

496. Bernal E, Masia M, Padilla S, Hernandez I, Gutierrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(1):126-7.

497. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS*. 2009;23(5):589-96.

498. Gutierrez F, Bernal E, Padilla S, Hernandez I, Masia M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22(11):1369-71.

499. 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*. 2009;23(15):2021-7.

500. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109(13):1603-8.

501. Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, et al. Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4916-24.

502. Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2004;94(7):901-6.

503. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*. 2006;7(4):218-30.

504. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(1):72-7.

505. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21(6):685-92.

506. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med*. 2008;9(2):72-81.

507. Lundgren JR, P.; Worm, SW.; Weber, R.; El-Sadr, W.; De-Wit, S.; Law, M.; d'Arminio; Monforte, A.; Pradier, C.; Sabin, CA. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI NNRTI, and NRTI drug classes: The D:A:D Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Montreal 2009. 2009.

508. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23(1):35-43.

509. 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*. 2008;371(9622):1417-26.

510. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632-41.
511. Zheng ZJ, Rosamond WD, Chambless LE, Nieto FJ, Barnes RW, Hutchinson RG, et al. Lower extremity arterial disease assessed by ankle-brachial index in a middle-aged population of African Americans and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Prev Med*. 2005;29(5 Suppl 1):42-9.
512. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 1998:i-xii, 1-253.
513. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
514. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(4):426-31.
515. Floris-Moore M, Howard AA, Lo Y, Schoenbaum EE, Arnsten JH, Klein RS. Hepatitis C infection is associated with lower lipids and high-sensitivity C-reactive protein in HIV-infected men. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(7):479-91.
516. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *The New England journal of medicine*. 2001;344(21):1608-21.
517. Jain MK, Aragaki C, Fischbach L, Gibson S, Arora R, May L, et al. Hepatitis C is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV-infected persons without traditional risk factors. *HIV Med*. 2007;8(8):491-7.
518. 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*. 2004;45(7):1169-96.
519. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
520. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87(2-3):119-28.
521. Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*. 2006;20(14):1813-21.
522. Rose H, Woolley I, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A, et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism*. 2006;55(1):90-5.
523. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(3):257-75.
524. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1325-32.
525. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104(3):257-62.
526. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993;270(4):465-9.
527. Zhong DS, Lu XH, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, et al. HIV protease inhibitor ritonavir induces cytotoxicity of human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1560-6.
528. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356-62.

529. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
530. Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G, Giger AK, Kjaer A, Lebech AM. Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2009;10(2):79-87.
531. Olalla J, Salas D, de la Torre J, Del Arco A, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS research and therapy*. 2009;6:6.
532. Schmolling Y, Del Valle FJ, Perez de Oteyza C, de Lucas A, Brasero F, Fajardo F. [Ankle-brachial index testing is particularly indicated in patients with metabolic syndrome but without known arterial disease]. *Rev Clin Esp*. 2008;208(4):175-81.
533. Suarez C, Manzano L, Mostaza J, Cairols M, Palma JC, Garcia I, et al. [Prevalence of peripheral artery disease evaluated by ankle brachial index in patients with metabolic syndrome. MERITO I study]. *Rev Clin Esp*. 2007;207(5):228-33.
534. van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, Danner SA, Gundy CM, Vos F, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(2):153-61.
535. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
536. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1:S4-S41.
537. Benchimol A, Bernard V, Pillois X, Hong NT, Benchimol D, Bonnet J. Validation of a new method of detecting peripheral artery disease by determination of ankle-brachial index using an automatic blood pressure device. *Angiology*. 2004;55(2):127-34.
538. Munakata M, Ito N, Nunokawa T, Yoshinaga K. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *American journal of hypertension*. 2003;16(8):653-7.
539. Johns K, Saeedi R, Mancini GB, Bondy G. Ankle brachial index screening for occult vascular disease is not useful in HIV-positive patients. *AIDS research and human retroviruses*. 2010;26(9):955-9.
540. Pirs M, Erzen B, Sabovic M, Karner P, Vidmar L, Poljak M, et al. Early atherosclerosis in HIV-infected patients below the age of 55 years: Slovenian national study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126(9-10):263-9.
541. Canalejo E, Cabello N, Perales I, Allodi S, Sánchez-Purificación A. [Asymptomatic peripheral arterial disease detected by the ankle-brachial index in HIV-infected patients: prevalence and associated risk factors]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2011;29(9):672-8.
542. Gutierrez F, Bernal E, Masia M. Considerations on ankle-brachial index interpretation in HIV-1 infected patients. *HIV medicine*. 2009;10(6):395; author reply -6.
543. Li Q, Zeng H, Liu F, Shen J, Li L, Zhao J, et al. High Ankle-Brachial Index Indicates Cardiovascular and Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Angiology*. 2015;66(10):918-24.
544. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):2020-45.
545. Qaqa AY, Debari VA, El-Kersh K, Sison R, Isbitan A, Mohammad N, et al. Epidemiologic aspects of abnormal ankle brachial index in the HIV infected population. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2012;31(3):227-33.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Autorizaciones





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

### CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN

Yo, Javier José Alegre con DNI 04543204-Z, coautor del artículo:

1. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. AIDS ResTher. 2009;6:6.
2. Olalla J, Salas D, Del AA, De La Torre J, Prada J, Machin-Hamalainen S, et al. Ankle-brachial index and HIV: the role of antiretrovirals. HIVMed. 2009;10(1):1-5.
3. Salas D, Olalla J, Del AA, De La Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. [Factors associated with an abnormal ankle-brachial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. MedClin(Barc). 2010;135(12):533-6.
4. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Garcia AJ. [Ankle-brachial index in the assessment of cardiovascular risk among HIV infected patients]. RevMedChil. 2011;139(8):1039-45.
5. Olalla J, Del AA, De La Torre J, Salas D, Prada JL, Garcia-Alegria J. [Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk]. MedClin(Barc). 2012;138(3):107-9.
6. Olalla J, Salas D, García-Alegria J. Cap. 27: Índice Tobillo Brazo. In: Jarpyo Editores SA, editor. Procedimientos en Medicina Interna. Madrid2012.

Autorizo a D. Daniel Salas Bravo a presentar la tesis doctoral de nombre: **"Índice Tobillo Brazo e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Factores asociados a su valor patológico"** por compendios, utilizando alguno de los artículos de los que soy coautor y rechazando mediante este documento, su presentación para un futura tesis doctoral.

En Málaga, a 16 de noviembre de 2015

Fdo. D. Javier José Alegre

### CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN

Yo, Daniel De La Torre Lima con DNI 27330415K, coautor del artículo:

1. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. AIDS Res Ther. 2009;6:6.
2. Olalla J, Salas D, Del AA, De La Torre J, Prada J, Machin-Hamalainen S, et al. Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals. HIV Med. 2009;10(1):1-5.
3. Salas D, Olalla J, Del AA, De La Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. [Factors associated with an abnormal ankle-braquial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. MedClin(Barc). 2010;135(12):533-6.
4. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Garcia AJ. [Ankle-brachial index in the assessment of cardiovascular risk among HIV infected patients]. RevMedChil. 2011;139(8):1039-45.
5. Olalla J, Del AA, De La Torre J, Salas D, Prada JL, Garcia-Alegria J. [Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk]. MedClin(Barc). 2012;138(3):107-9.
6. Olalla J, Salas D, García-Alegria J. Cap. 27: Índice Tobillo Brazo. In: Jarpyo Editores SA, editor. Procedimientos en Medicina Interna. Madrid 2012.

Autorizo a D. Daniel Salas Bravo a presentar la tesis doctoral de nombre: **“Índice Tobillo Brazo e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Factores asociados a su valor patológico”** por compendios, utilizando alguno de los artículos de los que soy coautor y rechazando mediante este documento, su presentación para un futura tesis doctoral.

En Málaga, a 16 de noviembre de 2015

Fdo. D. 

### CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN

Yo, **José Luis Prada Parda**, con DNI **32852563F**, coautor del artículo:

- Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS Res Ther*. 2009;6:6.
- Olalla J, Salas D, Del AA, De La Torre J, Prada J, Machin-Hamalainen S, et al. Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals. *HIVMed*. 2009;10(1):1-5.
- Salas D, Olalla J, Del AA, De La Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. [Factors associated with an abnormal ankle-braquial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. *MedClin(Barc)*. 2010;135(12):533-6.
- Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Garcia AJ. [Ankle-brachial index in the assessment of cardiovascular risk among HIV infected patients]. *RevMedChil*. 2011;139(8):1039-45.
- Olalla J, Del AA, De La Torre J, Salas D, Prada JL, Garcia-Alegria J. [Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk]. *MedClin(Barc)*. 2012;138(3):107-9.
- Olalla J, Salas D, García-Alegria J. Cap. 27: Índice Tobillo Brazo. In: Jarpyo Editores SA, editor. *Procedimientos en Medicina Interna*. Madrid 2012.

Autorizo a D. Daniel Salas Bravo a presentar la tesis doctoral de nombre: **“Índice Tobillo Brazo e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Factores asociados a su valor patológico”** por compendios, utilizando alguno de los artículos de los que soy coautor y rechazando mediante este documento, su presentación para un futura tesis doctoral.

En Málaga, a 16 de noviembre de 2015

Fdo. D. José Luis Prada Parda

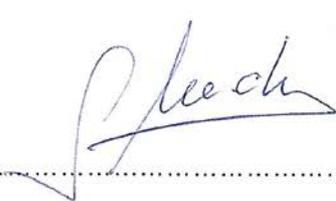
### CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN

Yo, SANTIAGO MACHIN-HAMALAINEN, con DNI...33511941K..., coautor del artículo:

1. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. AIDS Res Ther. 2009;6:6.
2. Olalla J, Salas D, Del AA, De La Torre J, Prada J, Machin-Hamalainen S, et al. Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals. HIVMed. 2009;10(1):1-5.
3. Salas D, Olalla J, Del AA, De La Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. [Factors associated with an abnormal ankle-braquial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. MedClin(Barc). 2010;135(12):533-6.
4. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Garcia AJ. [Ankle-brachial index in the assessment of cardiovascular risk among HIV infected patients]. RevMedChil. 2011;139(8):1039-45.
5. Olalla J, Del AA, De La Torre J, Salas D, Prada JL, Garcia-Alegria J. [Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk]. MedClin(Barc). 2012;138(3):107-9.
6. Olalla J, Salas D, García-Alegria J. Cap. 27: Índice Tobillo Brazo. In: Jarpyo Editores SA, editor. Procedimientos en Medicina Interna. Madrid2012.

Autorizo a D. Daniel Salas Bravo a presentar la tesis doctoral de nombre: "**Índice Tobillo Brazo e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Factores asociados a su valor patológico**" por compendios, utilizando alguno de los artículos de los que soy coautor y rechazando mediante este documento, su presentación para un futura tesis doctoral.

En Málaga, a 16 de noviembre de 2015

Fdo. D.  .....

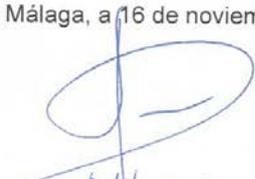
**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN**

Yo, Alfonso del Arco Jimenez, con DNI 26458465-R, coautor del artículo:

1. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. AIDS Res Ther. 2009;6:6.
2. Olalla J, Salas D, Del AA, De La Torre J, Prada J, Machin-Hamalainen S, et al. Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals. HIVMed. 2009;10(1):1-5.
3. Salas D, Olalla J, Del AA, De La Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. [Factors associated with an abnormal ankle-braquial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. MedClin(Barc). 2010;135(12):533-6.
4. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Garcia AJ. [Ankle-brachial index in the assessment of cardiovascular risk among HIV infected patients]. RevMedChil. 2011;139(8):1039-45.
5. Olalla J, Del AA, De La Torre J, Salas D, Prada JL, Garcia-Alegria J. [Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk]. MedClin(Barc). 2012;138(3):107-9.
6. Olalla J, Salas D, García-Alegria J. Cap. 27: Índice Tobillo Brazo. In: Jarpyo Editores SA, editor. Procedimientos en Medicina Interna. Madrid2012.

Autorizo a D. Daniel Salas Bravo a presentar la tesis doctoral de nombre: **“Índice Tobillo Brazo e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Factores asociados a su valor patológico”** por compendios, utilizando alguno de los artículos de los que soy coautor y rechazando mediante este documento, su presentación para un futura tesis doctoral.

En Málaga, a 16 de noviembre de 2015

Fdo. D.   
Alfonso del Arco Jimenez

### CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN

Yo, MARIA BURO, con DNI 80643013-K, coautor del artículo:

1. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. AIDS ResTher. 2009;6:6.
2. Olalla J, Salas D, Del AA, De La Torre J, Prada J, Machin-Hamalainen S, et al. Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals. HIVMed. 2009;10(1):1-5.
3. Salas D, Olalla J, Del AA, De La Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. [Factors associated with an abnormal ankle-braquial index in a cohort of patients with HIV-1 infection]. MedClin(Barc). 2010;135(12):533-6.
4. Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del AA, Prada JL, Garcia AJ. [Ankle-brachial index in the assessment of cardiovascular risk among HIV infected patients]. RevMedChil. 2011;139(8):1039-45.
5. Olalla J, Del AA, De La Torre J, Salas D, Prada JL, Garcia-Alegria J. [Raltegravir in HIV-infected patients with high vascular risk]. MedClin(Barc). 2012;138(3):107-9.
6. Olalla J, Salas D, García-Alegria J. Cap. 27: Índice Tobillo Brazo. In: Jarpyo Editores SA, editor. Procedimientos en Medicina Interna. Madrid2012.

Autorizo a D. Daniel Salas Bravo a presentar la tesis doctoral de nombre: "**Índice Tobillo Brazo e Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Factores asociados a su valor patológico**" por compendios, utilizando alguno de los artículos de los que soy coautor y rechazando mediante este documento, su presentación para un futura tesis doctoral.

En Málaga, a 16 de noviembre de 2015

Fdo. D. 