

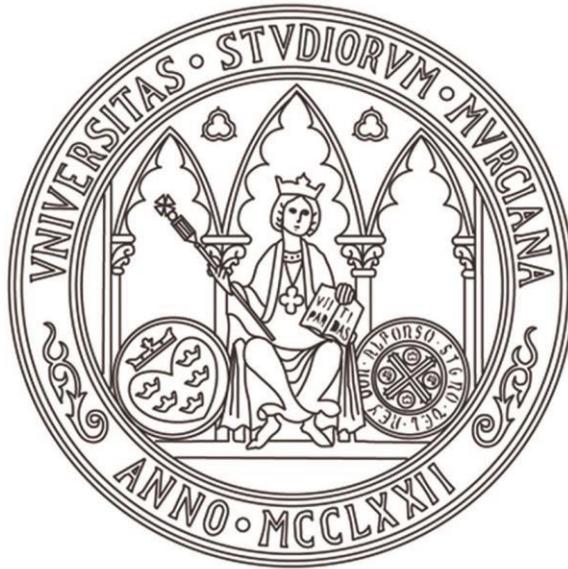


UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Estudio de factores predictores de eventos cardiovasculares
y capacidad predictiva de las escalas de riesgo
cardiovascular en una cohorte de pacientes con VIH

D^a María Molina Cifuentes

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Estudio de factores predictores de eventos cardiovasculares
y capacidad predictiva de las escalas de riesgo
cardiovascular en una cohorte de pacientes con VIH

Autora:

Dña. María Molina Cifuentes

Directores:

Dra. Dña. Helena Albendín Iglesias

Dr. D. Carlos Galera Peñaranda

Dr. D. Enrique Bernal Morell



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Maria Molina Cifuentes

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud- Línea de investigación: Infección por VIH, otras infecciones virales y sepsis.

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Estudio de factores predictores de eventos cardiovasculares y capacidad predictiva de las escalas de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con VIH

y dirigida por,

D./Dña. Helena Albendín Iglesias

D./Dña. Carlos Galera Peñaranda

D./Dña. Enrique Bernal Morell

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 5 de Septiembre de 2024

Fdo.: Maria Molina Cifuentes

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

A mi familia.

ÍNDICE

RESUMEN	25
ABSTRACT	29
AGRADECIMIENTOS.....	33
ABREVIATURAS	37
1. INTRODUCCIÓN	39
1.1. Epidemiología del VIH	41
1.2. Envejecimiento de la población VIH.....	42
1.3. Infección por VIH y enfermedad cardiovascular	45
1.4. Situación de la ECV en la población VIH en España.....	47
1.5. Factores asociados al aumento de riesgo cardiovascular en las PVIH.....	48
1.5.1. Factores de riesgo clásicos	49
1.5.1.1. Factores de riesgo intrínsecos y no modificables	49
- Edad.....	49
- Sexo	49
- Antecedentes familiares.....	50
1.5.1.2. Factores de riesgo clásicos modificables.....	50
- Consumo de drogas	50
- Tabaquismo	51
- Alcohol.....	52
- Sedentarismo	53
- Hipertensión arterial	53
- Dislipemia	54
- Diabetes mellitus y resistencia a la insulina	55
- Sobrepeso y Obesidad	57
- Cambios en la distribución grasa corporal.....	58
1.5.2. Contribución de la infección VIH	59
1.5.2.1. Inmunoactivación	61
1.5.2.2. Inflamación crónica y estado protrombótico	63

1.5.2.3. Disfunción endotelial.....	65
1.5.2.4. Inmunosenescencia.....	66
1.5.3. Influencia del tratamiento antirretroviral.....	68
1.6. Marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular.....	75
1.7. Eventos cardiovasculares.....	77
1.7.1. Mortalidad Cardiovascular.....	77
1.7.2. Cardiopatía isquémica.....	79
1.7.3. Ictus.....	82
1.7.4. Enfermedad arterial periférica.....	83
1.8. Evaluación del riesgo cardiovascular.....	85
1.9. Abordaje del riesgo cardiovascular en prevención primaria en la población VIH	90
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	95
3. HIPÓTESIS.....	99
4. OBJETIVOS.....	103
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	105
5.1. Diseño del estudio.....	107
5.2. Sujetos del estudio.....	107
5.3. Marco muestral y tamaño de la muestra.....	108
5.4. Fuentes de información y técnica de recogida de datos.....	108
5.5. Fuentes de datos.....	108
5.6. Instrumentos para la recogida de datos.....	108
5.7. Controles de calidad de la recogida de datos.....	109
5.8. Variables del estudio.....	110
5.9. Análisis de datos y consideraciones estadísticas.....	118
5.10. Aspectos éticos y legales.....	119
6. RESULTADOS.....	121
6.1. Descripción de las características basales de nuestra cohorte.....	123

6.2. Tasa de MACE y características de la población en función de MACE	129
- Eventos clínicos en el seguimiento	129
- Características de la población en función del MACE	130
6.3. Predictores de MACE.....	133
6.4. Escalas de riesgo cardiovascular.....	144
7. DISCUSIÓN.....	153
8. LIMITACIONES.....	177
9. CONCLUSIONES	181
10. BIBLIOGRAFÍA.....	185
11. ANEXOS	231

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Características basales de la población.....	124
Tabla 2.	Prevalencia de enfermedades definatorias de sida	126
Tabla 3.	Tiempo de exposición a fármacos.....	127
Tabla 4.	Características de los pacientes en función de exposición a abacavir	128
Tabla 5.	Tasa de eventos cardiovasculares total.....	130
Tabla 6.	Características de los pacientes en función del evento cardiovascular.....	132
Tabla 7.	Análisis univariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de eventos cardiovasculares mayores.....	134
Tabla 8.	Análisis multivariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de eventos cardiovasculares mayores.....	135
Tabla 9.	Análisis de riesgos competitivos de MACE	136
Tabla 10.	Probabilidad acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa	138
Tabla 11.	Probabilidad acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa estratificada por evento sida.....	142
Tabla 12.	Probabilidad acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa estratificada por toma de abacavir	143
Tabla 13.	Distribución de tasa de eventos según el estrato de riesgo escala COMVIH-COR.....	145
Tabla 14.	Distribución de tasa de eventos según el estrato de riesgo escala SCORE	146

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Población VIH con más de 50 años en el mundo	43
Figura 2. Mapas de riesgo atribuible y años de vida ajustada en función de la discapacidad atribuibles al VIH para la enfermedad cardiovascular	46
Figura 3. Mecanismos de aumento de riesgo cardiovascular.....	48
Figura 4. Factores asociados a la activación inmune y RCV en la población VIH.....	60
Figura 5. Cambios en las causas de mortalidad en los pacientes con infección VIH	78
Figura 6. Análisis de riesgos competitivos de MACE	136
Figura 7. Análisis de supervivencia en función de MACE	137
Figura 8. Incidencia acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa	137
Figura 9. Análisis de supervivencia en función de exposición a abacavir y MACE.....	138
Figura 10. Análisis de supervivencia en función de exposición a abacavir y mortalidad por cualquier causa	139
Figura 11. Análisis de supervivencia en función de sufrir evento sida y MACE	140
Figura 12. Análisis de supervivencia en función de evento sida y mortalidad por cualquier causa	141
Figura 13. Incidencia acumulada de MACE y mortalidad estratificada por evento sida .	142
Figura 14. Incidencia acumulada de MACE y mortalidad estratificada por toma de abacavir	143
Figura 15. Distribución en función de MACE y estrato de la escala COMVIH-COR.....	144
Figura 16. Distribución en función de MACE y estrato de riesgo en escala SCORE	146
Figura 17. Tasa de MACE según estrato de riesgo en las escalas COMVIH-COR y SCORE	147
Figura 18. Curvas ROC de escala SCORE y COMVIH-COR para MACE (total de pacientes).....	148
Figura 19. Curvas ROC de escala SCORE y COMVIH-COR para MACE (pacientes que se pueden aplicar ambas escalas)	149

RESUMEN

“Estudio de factores predictores de eventos cardiovasculares y capacidad predictiva de las escalas de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con VIH”

Introducción y objetivos: La enfermedad cardiovascular supone una importante causa de morbimortalidad en personas con VIH (PVIH), quienes presentan mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular que la población general. Los factores determinantes de este aumento de riesgo son múltiples, algunos todavía desconocidos. La mayoría de escalas de riesgo cardiovascular utilizadas en las PVIH tienen una capacidad predictiva moderada, por lo que identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular puede ser difícil. Los objetivos de este estudio fueron: analizar los principales factores de riesgo cardiovascular y evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares mayores que han sufrido las PVIH en nuestro medio, así como la capacidad discriminativa que poseen dos de las escalas de riesgo más recomendadas y utilizadas en nuestra práctica clínica diaria, las escalas COMVIH-COR y SCORE.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo y analítico de una cohorte retrospectiva unicéntrica en el que se incluyeron las PVIH que acudieron a consulta de Medicina Interna (Unidad de VIH) entre enero de 2009 y diciembre de 2010 y que tuvieron, al menos, dos visitas en consulta. Se analizaron las características basales de la población y las características de los pacientes según hubieran sufrido un evento cardiovascular o no. Para identificar los factores predictores de eventos cardiovasculares mayores (MACE) se realizó un análisis univariante de regresión de COX y, posteriormente, un análisis de regresión de Cox multivariante para identificar aquellos factores predictores de riesgo independientes. Se realizó un análisis de riesgos competitivos con el modelo de Fine y Gray para determinar los factores predictores de MACE en presencia de la muerte como evento competitivo. La estimación de eventos cardiovasculares a lo largo del seguimiento se empleó el análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y se compararon los diferentes grupos con la prueba de log-rank. Se estimó el riesgo cardiovascular de los pacientes con las ecuaciones COMVIH-COR y SCORE y se analizó la capacidad predictiva de ambos modelos mediante curvas ROC. Los cálculos se realizaron con los paquetes estadísticos SPSS Statistics y el software libre “R”.

Resultados: Se analizaron 603 pacientes que cumplieron los criterios de selección. Durante un seguimiento medio de 11,7 años, se produjeron 53 eventos cardiovasculares (7,49 por 1000 pacientes-año), siendo el evento más frecuente la cardiopatía isquémica (3,68 por 1000 pacientes-año), seguido de la enfermedad cerebrovascular (2,26 por 1000 pacientes-año) y una incidencia baja de enfermedad arterial periférica (0,84 por 1000 pacientes-año) y mortalidad cardiovascular (0,70 por 1000 pacientes-año). Los factores predictores independientes de MACE en el análisis de riesgos competitivos fueron: el sexo masculino (HR 4,53; IC 95%: 1,30-15,82; P=0,018), la hipertensión arterial (HR 2,15; IC 95% 1,02-4,56; p=0,045), tabaquismo (HR 2,19; IC 95% 1,08-4,47: p=0,031) y el antecedente de enfermedad definitiva de sida (HR 1,89; IC 95% 1,08-3,32; p= 0,026). Los dos modelos estudiados (COMVIH-COR y SCORE) presentaron una pobre capacidad discriminativa para la predicción de MACE. El estadístico C para la predicción de MACE de la escala COMVIH-COR fue 0,62 (IC 95%: 0,58-0,74) y de la escala SCORE fue 0,59 (IC 95%: 0,49-0,69). La comparación de las curvas de las escalas resultó no estadísticamente significativa (p=0,41).

Conclusiones: En las PVIH de nuestro medio los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes fueron el tabaquismo activo y la dislipemia. La tasa de eventos MACE fue similar a otras cohortes antiguas de nuestro entorno y el evento cardiovascular más frecuente fue la cardiopatía isquémica. Los factores predictores independientes de MACE fueron el sexo masculino, la hipertensión arterial y el tabaquismo, siendo estos dos últimos objetivos de control prioritarios en prevención primaria en las PVIH. El único factor independiente de MACE relacionado con el VIH fue la enfermedad definitiva de sida, poniendo de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz y adherencia al tratamiento antirretroviral. Las escalas predictoras de riesgo cardiovascular evaluadas, COMVIH-COR y SCORE, demostraron una pobre capacidad discriminativa para MACE en nuestra cohorte. Sería necesario el desarrollo de nuevas escalas de riesgo cardiovascular para PVIH, que mejoren la capacidad discriminativa e incluyan factores asociados al VIH.

Palabras clave: VIH, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, MACE, escalas de riesgo cardiovascular, COMVIH-COR, SCORE.

ABSTRACT

“Study of predictive factors for cardiovascular events and accuracy of the cardiovascular risk functions in an HIV patients cohort”.

Introduction and objectives: Cardiovascular disease entails a major cause of morbidity and mortality in people living with HIV (PLWH), who are at a higher risk of experiencing a cardiovascular event compared to the general population. The factors that contribute to this increased risk are numerous, and some are still unknown. The cardiovascular risk assessment score utilised for PLWH generally exhibit moderate predictive accuracy, posing challenges in accurately identifying patients at elevated risk for cardiovascular events. This study aims to analyse the principal cardiovascular risk factors and assess the incidence of major cardiovascular events among PLWH within our population. Furthermore, it evaluates the discriminative ability of two of the most recommended and utilised risk functions in our clinical practice: the COMVIH-COR and SCORE functions.

Material and methods: This study is a descriptive and analytical cross-sectional analysis of a retrospective, single-centre cohort which includes the PLWH who attended the Internal Medicine appointment (HIV Unit) between January 2009 and December 2010 and had at least two visits. The basal characteristics of the population were analysed, as well as the characteristics of the patients based on whether or not they had experienced a cardiovascular event. To identify predictors of major adverse cardiovascular events (MACE), a univariate Cox regression analysis was performed, followed by a competing risk analysis using the Fine and Gray model was conducted to determine independent predictors factors of MACE in the presence of death as a competing event. The estimation of cardiovascular events over the follow-up period was conducted using survival analysis with Kaplan-Meier curves, and the different groups were compared using the log-rank test. The cardiovascular risk of the patients was estimated using the COMVIH-COR and SCORE equations, and the predictive capacity of both models was analysed using ROC curves. All calculations were performed using SPSS Statistics and the open-source software “R.”

Results: A total of 603 patients who met the selection criteria were analysed. During a follow-up period of 11.7 years, 53 cardiovascular events occurred, with an incidence rate of 7.49 per 1000 patients-year. The most frequent event was ischemic heart disease (3.68

per 1000 patients-year), followed by cerebrovascular disease (2.26 per 1000 patients-year). Moreover, there was a low incidence of peripheral arterial disease (0.84 per 1000 patients-year) and cardiovascular mortality (0.70 per 1000 patients-year). The independent predictors of MACE identified in the competing risks analysis were male sex (HR 4.53; 95% CI: 1.30-15.82; $p=0.018$), hypertension (HR 2.15; 95% CI : 1.02-4.56; $p=0.045$), smoking (HR 2.19; 95% CI: 1.08-4.47; $p=0.031$), and the precedent of AIDS-defining illness (HR 1.89; 95% CI: 1.08-3.32; $p=0.026$). The two models studied (COMVIH-COR and SCORE) demonstrated poor discriminative ability for predicting MACE. The C-statistic for the COMVIH-COR function in predicting MACE was 0.62 (95% CI: 0.58-0.74) and for the SCORE function was 0.59 (95% CI: 0.49-0.69). The comparison between the function curves was not statistically significant ($P=0.41$).

Conclusions: In our cohort of PLWH, the most common cardiovascular risk factors were active smoking and dyslipidemia. The rate of events MACE was similar to those observed in other older cohorts in our environment, with ischemic heart disease being the most frequent cardiovascular event. The independent predictors of MACE were male sex, arterial hypertension and smoking, with the last two being priority targets for primary prevention in PLWH. The only independent HIV-related factor of MACE was AIDS-defining illness, highlighting the importance of early diagnosis and adherence to antiretroviral therapy. The cardiovascular risk prediction functions evaluated, COMVIH-COR and SCORE, demonstrated poor discriminative ability for predicting MACE in our cohort. There is a need to develop new cardiovascular risk functions for PLWH that improve discriminative capacity and include HIV-associated factors.

Keywords: HIV, cardiovascular risk, cardiovascular disease, Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), cardiovascular risk functions, COMVIH-COR, SCORE.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a mis directores. Después de tantos años, su apoyo y ayuda han sido esenciales para finalizar este proyecto. He sido afortunada por haber podido contar con cada uno de ellos.

A la Dra. Helena Albendín Iglesias, motor de esta tesis, por compartir sus ideas, conocimientos y trabajo conmigo. Por todas las oportunidades que me ha dado a lo largo de estos años y su paciencia infinita. Su implicación e inestimable ayuda han sido fundamentales.

Al Dr. Carlos Galera Peñaranda, por su confianza y motivación para dar lo mejor de mí desde que era mi tutor en la residencia. Sin su colaboración en este trabajo, nunca lo hubiera conseguido. Siempre será un gran referente como persona y médico para mí.

Al Dr. Enrique Bernal Morell, por brindarme su ayuda y tiempo, aún cuando no disponía de él. Su amplia experiencia ha sido muy importante en el desarrollo de esta investigación.

A mis compañeros y amigos de Medicina Interna del hospital Virgen de la Arrixaca, del hospital de Albacete y del hospital Arnau de Vilanova, por su apoyo y ayuda en todo lo que he necesitado siempre. He tenido la suerte de encontrar personas maravillosas que me han enseñado sobre la medicina y la vida, y con las que he podido disfrutar de ambas.

A Aurora y Marian, por la colaboración de ambas en diferentes momentos de este proyecto.

A Silvia, por estar siempre a mi lado, sin importar los años y la distancia. Porque esta tesis también lleva un pedacito suyo.

A mi familia, por su amor incondicional y apoyo constante, en especial a mis padres y a Juanito. A Carlos, por compartir este viaje conmigo y animarme a conseguir lo que me proponga por difícil que parezca. Gracias por su paciencia y comprensión. Y a mi niño, Gonzalo, por ser lo más bonito que me ha pasado y mi mayor motivación.

ABREVIATURAS

ADVP	Adictos a drogas por vía parenteral
AIT	Accidente isquémico transitorio
CAC	Calcificación arterias coronarias
CMV	Citomegalovirus
CoRIS	Cohorte de la Red de Investigación en SIDA
CT	Colesterol total
D:A:D	<i>The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs</i>
DE	Desviación estandar
DM	Diabetes Mellitus
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECV	Enfermedad cardiovascular
FRCV	Factor(es) de riesgo cardiovascular
GIMc	Grosor de la íntima-media carotídea
HDLc	Lipoproteínas de alta densidad unidas a colesterol
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IMC	Índice masa corporal
INI	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
ITIAN	Inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
ITB	Índice tobillo/brazo
LDLc	Lipoproteínas de baja densidad unidas a colesterol
MACE	Evento cardiovascular mayor
PCR	Proteína C Reactiva
PVIH	Personas con VIH
RCV	Riesgo cardiovascular
SCORE	Systematic COronary Risk Estimation
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TGs	Triglicéridos
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del VIH

Cuatro décadas después de su aparición, la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un problema de salud pública importante, con el que conviven cerca de 38,4 millones de personas en todo el mundo. El alcance de las medidas de prevención y tratamiento nunca ha sido tan amplio como en la actualidad, pese a ello, sólo en 2021, se produjeron alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones, que si bien representa un descenso del 30% respecto a datos de 2010, nos indica que los esfuerzos no son del todo exitosos (1). El 54% de todas las personas que viven con el VIH son mujeres y niñas, y representan un 49% de todas las nuevas infecciones en 2021 (1).

La historia natural de la infección se modificó radicalmente en 1996, tras la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), capaz de lograr un mayor control de la infección y de recuperar el sistema inmune (2). Actualmente, cerca de 28,7 millones de personas tienen acceso a tratamiento según las últimas cifras del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) de diciembre de 2021, cifra muy superior a los 7,8 millones de personas que tenían acceso en 2010, lo que explica el descenso global de la incidencia de enfermedades oportunistas y mortalidad directamente relacionada con la infección por VIH y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), responsables de un exceso de mortalidad hasta del 20% en estos pacientes durante la época preTARGA. Aun así, todavía existe desigualdad entre regiones. En el año 2021, 650 000 personas murieron por enfermedades relacionadas con sida (1).

En España, entre 130 000 y 160 000 personas viven con VIH; la cifra anual de nuevos diagnósticos mantiene una tendencia descendente, con cifras que rondan los 3000 nuevos casos anuales (3). La incidencia de casos diagnosticados de sida ha experimentado un progresivo declive desde 1996, notificando 331 nuevos casos en el año 2022 (3), así como la disminución de la mortalidad asociada a VIH y sida, con 306 muertes informadas en el año 2021 (4). De estos datos se deduce que existe un incremento constante de la prevalencia de la infección, estimada en torno al 0,4% (5).

1.2. Envejecimiento de la población VIH

Gracias a la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR), su instauración precoz, mayor tolerancia y adherencia, se ha conseguido el control virológico y la recuperación inmune de una gran mayoría de los pacientes con VIH. Esto ha permitido reducir la incidencia de enfermedades oportunistas y la mortalidad directamente relacionada con la infección VIH. El aumento progresivo de la esperanza de vida en la población VIH actualmente es similar al de la población general, aunque todavía no se ha conseguido igualar (6-9). En un estudio realizado sobre la cohorte NA-ACCORD, se objetivó un aumento en la esperanza de vida de un paciente de 20 años en tratamiento, de 36,1 años en 2000-2002 a 51,4 años en 2006-2007 (9). Sin embargo, persisten diferencias en la esperanza de vida entre ciertos subgrupos de pacientes según la transmisión, raza y el recuento de células CD4 en el inicio del TAR (9). Las diferencias en el aumento de la esperanza de vida también se observan entre los países de ingresos altos y bajos ingresos. Así lo demuestra un estudio comparativo entre varias cohortes de países de ingresos altos versus países de ingresos medios/bajos en tratamiento antirretroviral, en el que se obtuvo que la esperanza de vida para la población de 20 años era de 43,3 años adicionales en aquellos países de ingresos altos y de tan solo 28 años adicionales en los países de ingresos medios bajos (10).

Este aumento de supervivencia conlleva el envejecimiento de la población con VIH. Los últimos datos demográficos disponibles a nivel mundial son de 2015, donde se estima que el 17% de los adultos que vivían con el VIH tenían 50 años o más (3,3 millones de hombres y 2,5 millones de mujeres) (11). El ritmo de envejecimiento de la población con VIH es diferente en las distintas subregiones, siendo más marcado en los países de ingresos altos. Sin embargo, el acceso al TARGA en aquellos países con menos recursos está reduciendo estas diferencias (10,12). La tasa de personas con VIH mayores de 50 años podría aumentar hasta suponer un 50% del total en los próximos años (11). Además, las nuevas infecciones por VIH en adultos mayores de 50 años o más, que supera el 10% en muchos países y sigue aumentando, contribuye a este incremento (13).

Un estudio sobre la cohorte EuroSIDA que evalúa dos análisis transversales realizados en 2006 y 2014, observa una asociación entre la mejora de los resultados virológicos e in-

Number of people living with HIV (aged 50 years and over), high-income countries and low- and middle-income countries, 2000–2015 and projected to 2020

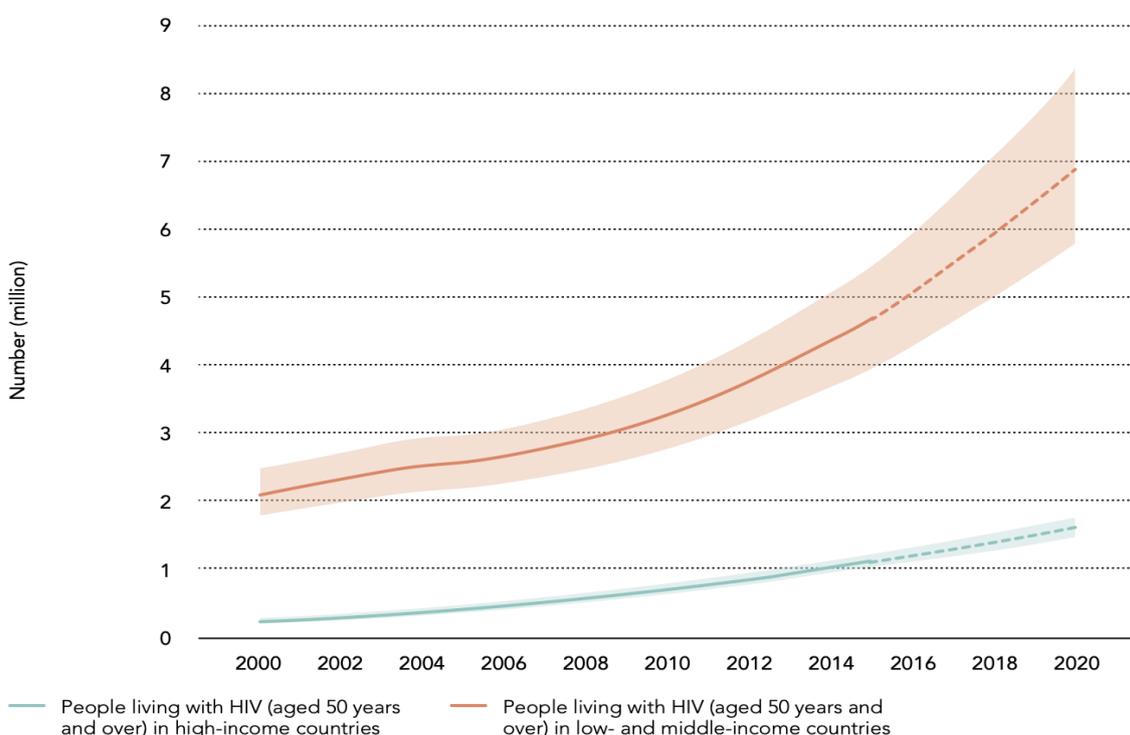


Figura 1. Población VIH con más de 50 años en el mundo

Fuente: estimación UNAIDS 2016. Las proyecciones para 2016-2020 se basan en el supuesto de que el tratamiento antirretroviral alcanzará una cobertura del 81% de todas las personas que viven con el VIH en 2020.

munológicos con el envejecimiento de la población, aumentando la proporción de personas mayores de 50 años de 25 a 44% en ese intervalo (14). En España los datos serían superponibles, según la Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida en contacto con el Sistema Nacional de Salud. Se observa un aumento progresivo del grupo de individuos de 50 años o más, desde un 7,7% en el año 2000 hasta el 55,4% en 2019 (15). Los nuevos diagnósticos en este grupo poblacional, según el Registro Nacional en 2022, constituían el 18,3% y de ellos, un 64.4% tuvo diagnóstico tardío (3).

El envejecimiento de la población VIH implica, al igual que en la población general, el aumento de prevalencia de patologías asociadas con la edad. De acuerdo con el modelo predictivo poblacional realizado por Smit *et al.* a partir de la cohorte AIDS Therapy Evaluation in the Netherland (ATHENA), se estima que para el año 2030 el 73% de las personas con VIH (PVIH) tendrán 50 años o más, y cerca del 40% serán mayores de 65 años; además, el 84%

tendrá al menos una patología y cerca del 28% de los pacientes tendrán 3 o más patologías crónicas, a una edad más temprana comparada con la población general (16).

Excluyendo la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), las comorbilidades no asociadas al virus más frecuentes son: enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hepatopatía, trastornos neurocognitivos, neoplasias no definitivas de sida (linfoma de Hodgkin, cáncer de pulmón, de ano, etc.), osteopenia y fragilidad (16–18). Este aumento de comorbilidades se ha ido confirmando en el seguimiento de las diferentes cohortes de PVIH en todo el mundo (19–21).

Al igual que sugería el modelo predictivo de Smith, Guaraldi *et al.*, demostró que el aumento de prevalencia de número de comorbilidades relacionadas con la edad se producía 10 años antes en los pacientes con VIH que en aquellos VIH negativos (18). Y estos hallazgos se han reproducido en estudios posteriores de cohortes, como una cohorte japonesa y otra brasileña, además de la cohorte europea AGEHIV (19,22). En esta última, se demostró que la media de comorbilidades era significativamente superior en la población VIH comparado con los controles VIH negativos, el número medio de comorbilidades dentro de las categorías de edad 50-54, 60-64 y ≥ 65 años fue significativamente mayor entre los participantes con VIH que entre los no VIH; y además, la distribución del número de comorbilidades de los participantes VIH en cada estrato de edad se parecía a la distribución de los controles que tenían 5 años más (22).

En definitiva, no se ha conseguido la restauración completa de la salud de la población VIH, que envejece de forma prematura y particular. Por ello, se define a la “persona adulta mayor” con VIH aquella que tiene 50 años o más, edad a la cual se ha observado un envejecimiento biológico de los pacientes respecto a su edad cronológica, que provoca un efecto deletéreo prematuro en funciones fisiológicas que aumenta el riesgo de comorbilidades, además de una menor y más lenta respuesta inmunológica al TAR y menor supervivencia, esta última especialmente en aquellos en los que el diagnóstico se realiza de forma tardía (23).

Esto ha provocado que el abordaje de los pacientes VIH ya no se limite exclusivamente al control de la infección y su tratamiento, y sea necesaria la valoración integral y personalizada para el manejo de la infección a largo plazo, con el objetivo de prevención y tratamiento de las comorbilidades asociadas, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares.

1.3. Infección por VIH y enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye una importante causa de morbilidad en la población VIH, con una prevalencia según las cohortes estudiadas en torno al 5-10% (14). Según el modelo predictivo de la cohorte ATHENA, ya descrito, en 2030 el 78% de las PVIH habrán sido diagnosticadas de alguna enfermedad cardiovascular (16).

Las PVIH tienen un riesgo excesivo de ECV en comparación con las personas seronegativas, como demuestran la mayoría de los estudios realizados sobre amplias bases de datos y cohortes clínicas, principalmente de Estados Unidos, Canadá y Europa, siendo más limitada la información disponible sobre el África subsahariana, donde residen la mayor proporción de las PVIH (24–27).

La revisión sistemática más amplia de estudios longitudinales sobre la ECV en el VIH realizada por Shah *et al.*, en 2018, incluye 80 de esos estudios con cohortes de Europa Occidental, América del Norte y una de Tanzania, con 793 635 personas con VIH y un seguimiento total de 3,4 millones de personas-año. Shah concluyó que el riesgo relativo de sufrir un ictus o un infarto de miocardio (IAM) en las personas VIH es de 2,16 (IC del 95%: 1,68-2,77), presentando riesgos por separado de IAM RR de 1,79 (IC del 95%, 1,54–2,08) y de ictus un RR de 2,56 (IC 95%, 1,43–4,61), en comparación con los individuos no infectados. La magnitud de este incremento de riesgo es similar al asociado a algunos de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, como la hipertensión y la diabetes mellitus (la incidencia de enfermedades cardiovasculares en VIH fue de 62 eventos por cada 10 000 personas-año y en la DM, por ejemplo, 60 casos por 10 000 personas-año) (28). Dado que la prevalencia de la infección por el VIH es más baja que la de los factores de ECV tradicionales, la influencia global de la infección por el VIH en el riesgo de ECV parecería, a priori, baja; sin embargo, entre 1990 y 2015 la fracción de enfermedad cardiovascular atribuible a la infección por el VIH aumentó del 0,36 al 0,92%, siendo las fracciones más altas las de África subsahariana, donde se estimó que el VIH era responsable de más del 15% de la carga de enfermedad cardiovascular (29).

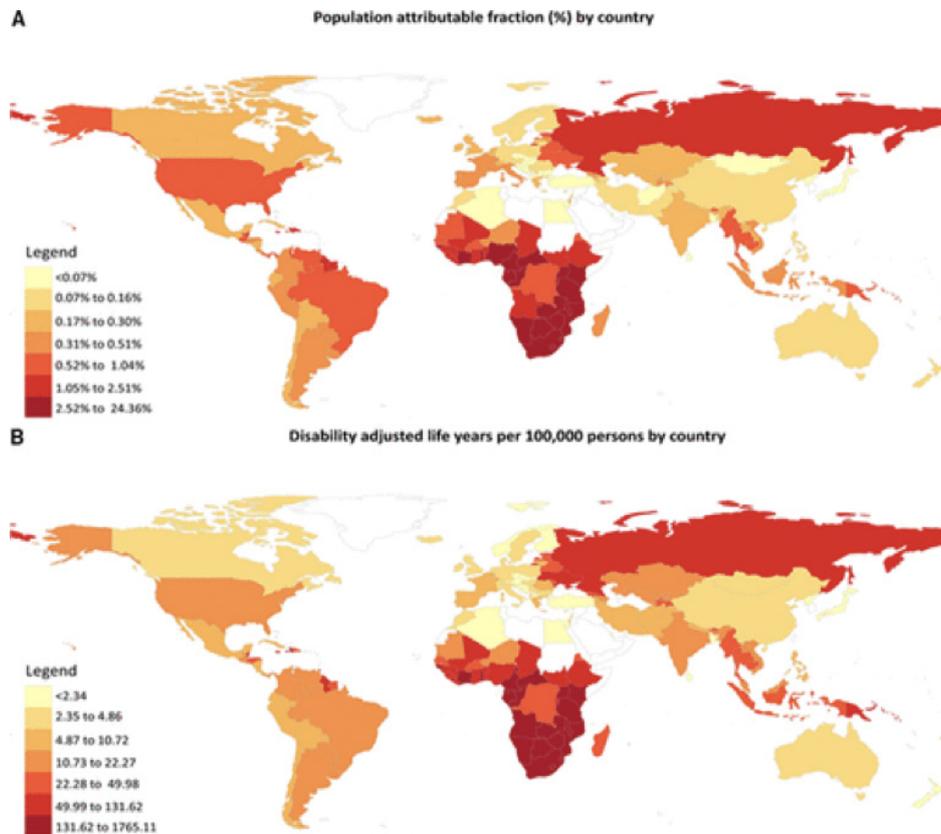


Figura 2. Mapas de riesgo atribuible a la población (A) y los años de vida ajustados en función de la discapacidad atribuibles al VIH por cada 100 000 personas (B) para la enfermedad cardiovascular asociada al VIH.

Fuente: Shah *et al.* Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with the HIV: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2018;138:1100–1112.

Las personas que viven con VIH tienen el doble de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que la población general y la carga global de enfermedad cardiovascular atribuible al VIH se ha triplicado a lo largo de las últimas dos décadas y actualmente representa 2,6 millones de años de vida ajustado por discapacidad al año, con el mayor impacto en África subsahariana y regiones de Asia y Pacífico (29). Las personas menores de 40 años, tienen el doble de riesgo de ECV si son comparadas con personas seronegativas de su misma edad y hasta 6 veces más riesgo de morir por todas las causas (30).

En los últimos años se ha descrito una tendencia global descendente de los eventos cardiovasculares en la población general asociada a una mejora de la prevención primaria. En la población VIH también se ha objetivado una disminución del riesgo relativo de ECV, pero la carga absoluta de ECV entre personas VIH es grande y va en aumento, sobre todo en

la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (30). Por ejemplo, un estudio de cohortes realizado sobre la cohorte Kaiser Permanente que evaluaba el riesgo de IAM desde 1996 hasta 2011 entre personas con VIH y personas seronegativas, observó una disminución progresiva del riesgo de IAM, desde RR 1,8 (IC 95%; 1,3–2,6) en 1996-1999 hasta alcanzar RR 1,0 (intervalo de confianza del 95%, 0,7-1,4) en 2010-2011 (31). Estos hallazgos se interpretaron en el contexto de un inicio precoz de TAR, un mejor perfil CV de los nuevos TAR y una mejor prevención primaria. Sin embargo, un nuevo estudio más reciente presentado en el CROI 2022 por Silverberg *et al.* sobre la cohorte Kaiser Permanente Northern California y Partners, comparando la incidencia de IAM entre la población VIH y un grupo control de personas seronegativas en otros dos periodos (2005-2009 y 2010-2017), objetivó el descenso de eventos de cardiopatía isquémica entre 2010-2017 en la población seronegativa, éste no se producía en la población VIH, quienes tenían un 60% más de riesgo, a pesar de tener un perfil de riesgo CV similar. Esa diferencia no existía en la primera etapa estudiada, como comentábamos en el estudio anterior (32). Los investigadores se plantean si son factores específicos del VIH, el mayor tiempo desde el diagnóstico, e incluso los nuevos TAR, los que están impidiendo mejorar estas cifras en la actualidad.

1.4. Situación de la ECV en la población VIH en España

En un estudio publicado en 2013 de la cohorte de PVIH naïve de la Red Española de Investigación en Sida (CoRIS), situaba la enfermedad cardiovascular en el quinto lugar entre los eventos no sida, representando el 9,3% del total, con una tasa de eventos cardiovasculares de 2,68 casos por 1000 personas-año. La forma de presentación más frecuente fue el IAM (44,1%); y le siguieron en frecuencia el ictus isquémico (20,6%), la insuficiencia cardiaca congestiva (14,5%), la enfermedad arterial periférica (11,8%) y el ángor (5,9%) (33).

En el seguimiento de la cohorte CoRIS, un análisis posterior demostró un descenso de la incidencia de IAM entre 2004-2015, interpretado en el contexto de mejor control de la viremia y del estado inmunitario de los pacientes, ya que la carga viral elevada y el descenso de los linfocitos TCD4 se asociaron al desarrollo de IAM. La tasa de incidencia de sufrir un IAM se redujo de 279,02 por 100 000 personas año (IC 95%; 265,46–292,59) entre 2004-2009 a

222,13 por 100 000 personas-año (IC 95%; 210,83–233,42) entre 2010-2014. Aun así, persistió un riesgo superior en comparación con la población general, con una tasa de incidencia estandarizada de 1,28 (IC 95%; 1,15–1,43) en 2010–2014 (34).

Un estudio epidemiológico realizado durante 2014 en la cohorte VACH sobre la prevalencia de comorbilidad no sida, así como sus principales factores de riesgo, mostró una prevalencia del 4,7% para la enfermedad cardiovascular (35), con un aumento de prevalencia del 44% respecto a la misma cohorte 4 años antes (36).

1.5. Factores asociados al aumento de riesgo cardiovascular en las PVIH

Los mecanismos por los que la infección por VIH se relaciona con la enfermedad cardiovascular, después de décadas de estudio, no se conocen por completo. Se entiende que la fisiopatología de la lesión vascular es multifactorial e incluye la interacción entre los factores intrínsecos del paciente, como los factores genéticos o los factores de riesgo tradicionales que tienen una carga elevada en esta población; factores relacionados con el propio virus como la activación inmune, la inflamación crónica y la inmunodeficiencia, y factores asociados al tratamiento antirretroviral con sus alteraciones metabólicas principalmente, están involucrados en el desarrollo de la aterosclerosis en una población que está envejeciendo (37).

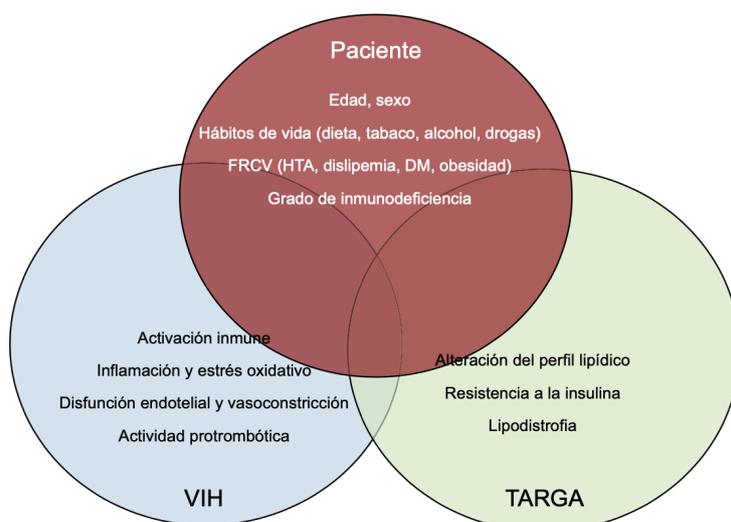


Figura 3. Mecanismos de aumento de riesgo cardiovascular

Fuente: Sergio Raposeiras-Roubín y Virginia Triant. Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2016;69(12):1204–1213.

1.5.1. Factores de riesgo clásicos

Consideramos FRCV clásicos todos aquellos que intervienen en el incremento del riesgo cardiovascular (RCV) de la población general, íntimamente ligados a la aparición y progresión de aterosclerosis. Cada uno de ellos confiere riesgo por sí mismo y éste se incrementa al combinarse con otros factores. Algunos de ellos son inherentes a la persona y no pueden ser modificados, pero en los modificables es en los que se centran las estrategias de control y prevención de RCV.

1.5.1.1. Factores de riesgo intrínsecos y no modificables

- Edad

La enfermedad cardiovascular aumenta progresivamente con la edad, que es su principal factor de riesgo no modificable. En la población VIH, una edad ≥ 45 años en el varón y ≥ 55 años en la mujer, o inferior si existe antecedente de menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo, se consideran las franjas etarias donde aumenta el RCV en la población VIH (38).

- Sexo

Clásicamente, el sexo masculino se ha asociado al aumento del riesgo de ECV, debido al efecto protector de los estrógenos durante el periodo de fertilidad de la mujer. Dada la mayor frecuencia de la infección por VIH en los varones, se ha objetivado un aumento de riesgo en comparación con el de la población general (37).

La proporción de mujeres con VIH se ha incrementado hasta alcanzar el 50% de la población VIH actual, con una baja representación en los estudios. A pesar de ello y que las tasas absolutas de eventos cardiovasculares en las mujeres siguen siendo bajas, en algunos estudios se ha observado un mayor riesgo de cualquier enfermedad cardiovascular respecto al hombre con VIH, así como respecto a las mujeres seronegativas (39–42).

- Antecedentes familiares

Los antecedentes de cardiopatía isquémica precoz en parientes de primer grado antes de los 55 años en los varones o menores de 65 en las mujeres, se han relacionado con el aumento de riesgo de sufrir un evento cardiovascular, reflejando tanto el rasgo genético como el entorno compartido entre los miembros de la familia (43).

1.5.1.2. Factores de riesgo clásicos modificables

Los FRCV clásicos tienen una elevada prevalencia en la población con VIH, que ha ido en aumento en las últimas décadas (14,35,44,45). Esto supone un aumento del riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular. Un metanálisis reciente sobre el impacto de los FRCV en el desarrollo de enfermedad coronaria en las PVIH demuestra que, cada incremento porcentual en la prevalencia de HTA, DLP y tabaquismo en la población VIH asocia un aumento de IAM del 20%, 9% y 9%, respectivamente (46).

- Consumo de drogas

La prevalencia del consumo de drogas en la población VIH varía según la región y el tipo que se evalúe, pero en los diferentes estudios realizados en global, existen prevalencias de consumo de drogas ilícitas entre 12-50% (47-49).

La heroína, droga intravenosa más consumida, no tiene bien definido la repercusión sobre la enfermedad cardiovascular. En cambio, el consumo de cocaína y marihuana si se han relacionado con la enfermedad cardiovascular en los pacientes con VIH (50).

El consumo prolongado de cocaína se ha visto asociado a la calcificación y estenosis coronaria significativa (51,52). Según un estudio realizado sobre población afroamericana, se demuestra que el consumo de cocaína mayor a 15 años se ha asociado a mayor prevalencia de estenosis coronaria significativa (> o igual a 50%) con una odds ratio ajustada, 7,75; (intervalo de confianza del 95%, 2,26-31,2) (51). En un estudio posterior se demostró, que el consumo de cocaína durante uso de TAR al menos 36 meses, aumentaba el riesgo de presencia de estenosis coronaria, placa no calcificada y enfermedad coronaria subclínica si se comparaba con aquellos que nunca habían consumido (53).

No existen muchos estudios que evalúen los efectos a largo plazo de la marihuana en la evolución de la infección por VIH o sus comorbilidades, a pesar de ser bien sabido que su consumo es frecuente (54). Existe un estudio de la cohorte MACS que demuestra que el consumo excesivo y a largo plazo de marihuana se ha relacionado con un incremento de sufrir eventos cardiovasculares, con independencia del tabaquismo y los FRCV tradicionales que pudieran provocar confusión, en la población con edades comprendidas entre los 40 y los 60 años, con una odds ratio 2,5 (IC 95% 1,3-5,1, $p=0,016$) (55).

- **Tabaquismo**

La prevalencia del consumo de cigarrillos entre personas infectadas por VIH es extremadamente alta, del 40 al 70% en algunas series europeas y norteamericanas, con tasas de 2 a 3 veces superiores a las de la población general y con un elevado promedio de paquetes-año (56).

El consumo de tabaco es por sí mismo el mayor factor de riesgo modificable que contribuye prematuramente al desarrollo de eventos no asociados a sida, como la enfermedad cardiovascular, algunas enfermedades respiratorias y neoplasias como cáncer de pulmón (57).

Asimismo, se asocia con aumento de la mortalidad. En un amplio estudio de cohortes realizado en Dinamarca, casi la mitad de las PVIH fumaban, en comparación con la quinta parte de las personas no infectadas. La mortalidad por todas las causas fue superior en los fumadores que en los individuos VIH no fumadores. Un individuo de 35 años tenía una esperanza de vida de 62,6 años (IC 95%; 59,9-65,6 años) si fumaba y de 78,4 años (IC95%; 70,8-84 años) si no fumaba, demostrando que los pacientes VIH bien controlados pueden perder más años de vida debido al tabaco que por la propia infección por VIH (12,3 frente a 5,1) (58). El riesgo de muerte atribuible a la población debido al tabaquismo fue del 61,5% en las personas VIH y del 34,2% en las personas sin infección. Para confirmar estos hallazgos, se realizó otro estudio con una colaboración entre cohortes europeas y de Norteamérica, ART-Cohort Collaboration (ART-CC), demostrando una tasa de mortalidad 1,94 veces mayor de los fumadores comparados con los no fumadores, asociando un aumento de la mortalidad atribuible a cualquier causa. Las neoplasias no sida (principalmente el cáncer de pulmón) y

la enfermedad cardiovascular, representaron la mayor parte del exceso de mortalidad entre fumadores (57).

El abandono del tabaco supone una disminución del riesgo. Una cohorte amplia del estudio D:A:D con 11.951 participantes, el 44% eran fumadores y durante el período de seguimiento, el 69% de ellos dejaron de fumar al menos una vez. El riesgo relativo de ECV disminuyó desde 2,32 el primer año de dejar de fumar hasta 1,49 después de más de 3 años de su abandono, en comparación con los que nunca fumaron. El RR de incidencia de IAM en comparación con los no fumadores disminuyó de 3,73 (IC del 95%: 2,46-5,64) en el primer año de haber dejado de fumar; a 3,00 (IC del 95%: 1,84-4,88) en el plazo de 1 a 2 años; a 2,62 (IC del 95%: 1,42-4,83) en el plazo de 2 a 3 años y a 2,07 (IC del 95%: 1,19-3,63) después de >3 años. Se observaron tendencias similares para el total de eventos coronarios y el total de eventos cardiovasculares. Aunque las tasas de eventos cardiovasculares seguían siendo aproximadamente el doble que las de los no fumadores después de 3 años, eran mucho más bajas que las de los individuos que seguían fumando, lo que hace que dejar de fumar sea un objetivo terapéutico muy deseable (56).

- Alcohol

El consumo de alcohol es frecuente entre la población con VIH. En un estudio reciente realizado sobre la cohorte americana CNIC, entre un 26-40% reconocía consumo abusivo de alcohol en las diferentes regiones (54). En la cohorte VACH, un 7.8% reconocía abuso de alcohol (35).

El consumo excesivo de alcohol puede contribuir de forma desproporcionada a la ECV entre las PVIH. En un estudio de la cohorte VACS, entre los hombres infectados por VIH, el abuso y la dependencia del alcohol se asociaron con una mayor prevalencia de ECV (OR: 1,55; IC del 95%: 1,07-2,23) en comparación con el consumo infrecuente y moderado, incluso después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales de ECV, el tratamiento antirretroviral y el recuento de CD4. No se demostró esta asociación en la población seronegativa, sugiriendo que el efecto del alcohol puede ser más pronunciado en las PVIH (59).

Es posible que la asociación entre el consumo elevado de alcohol e infección por VIH provoquen un aumento de enfermedad cardiovascular de origen multifactorial. Ambos se relacionan con el aumento de FRCV tradicionales y además, presentan un mecanismo sinérgico en la traslocación bacteriana que conlleva un aumento de activación del sistema inmunitario y la consiguiente inflamación crónica que puede relacionar hipercoagulabilidad y en última instancia, daño orgánico (60). Además, existe una menor adherencia terapéutica en los pacientes con abuso de alcohol en comparación con los que permanecen abstinentes (60).

- Sedentarismo

La inactividad física o falta de ejercicio se considera uno de los mayores factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular e incluso existe relación entre la vida sedentaria y la mortalidad cardiovascular. Múltiples evidencias avalan un inadecuado perfil lipídico, mal control metabólico o de la presión arterial, relacionados con un estilo de vida sedentario (38,61).

Las intervenciones dirigidas a lograr la práctica progresiva de ejercicio han demostrado en los pacientes con VIH, mejoras en la función y fuerza muscular, en la redistribución de la grasa y en la función cardiovascular (especialmente con el ejercicio aeróbico) así como en el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, que redundan en la mejora del RCV (62).

- Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales FRCV. En la población general, existe una prevalencia en torno al 30-45% (63), con marcado aumento en las edades más avanzadas, mientras en la población VIH se estima en torno a 15-28% (18), variando entre las distintas cohortes, observándose en una población con 10-15 años menos que la afectada en la población general (18). En el estudio de Masiá M. *et al.*, la cohorte española CoRIS tenía una prevalencia de HTA del 9,4% (64) y estudios sobre la cohorte VACH, objetivan una mayor prevalencia, del 25,6% (35).

Entre los factores asociados con la HTA, se incluyen: sexo masculino, la edad, raza negra, DM, colesterol total elevado o el uso de fármacos hipolipemiantes, enfermedad renal,

síndrome metabólico, mayor índice de masa corporal (IMC), el aumento de la circunferencia cintura cadera, lipodistrofia y un recuento bajo de linfocitos CD4, que multiplican el RCV del paciente y que aparecen a una edad más temprana (65). No hay suficiente evidencia que demuestre que la infección por VIH per se implique mayor riesgo, aunque un aumento de la rigidez aórtica en pacientes con recuperación inmune incompleta, CD4 <200 cel/mm³, podría sugerir asociación entre patología vascular y los factores relacionados con el VIH (66). Hasta ahora no existía una clara asociación entre el tratamiento antirretroviral y la HTA en la PVIH (67), aunque algún estudio antiguo había demostrado un aumento de presión arterial con la exposición prolongada al TAR (68). Recientemente, el estudio RESPOND asocia el aumento de incidencia de HTA con la toma de inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la integrasa (INI), sin diferencias entre ellos (RR 1,07; 95% CI; 0,89–1,29), demostrando un aumento de la incidencia de HTA entre los que toman INI respecto a los ITINN (HR 1,76; IC 95%; 1,47–2,11) (69).

De todos los factores implicados en la mortalidad atribuible al RCV, el impacto que genera la HTA es mayor que el del tabaquismo, la obesidad o la hipercolesterolemia (70). En pacientes con VIH tanto la prehipertensión como la HTA se asocian con mayor riesgo de IAM según datos de la cohorte de veteranos (71).

- Dislipemia

La dislipemia es uno de los factores más frecuentes en las series de pacientes con VIH asociado con aumento del RCV (72), debido a la propia infección y al tratamiento.

Se ha demostrado una alta prevalencia de dislipemia en PVIH, con o sin tratamiento antirretroviral, que oscila entre el 20 y el 80% según los estudios siendo la hipertrigliceridemia la anomalía más común (35,73). Este amplio rango se explica por las diferentes poblaciones estudiadas y el tiempo de evolución con el TAR.

Las alteraciones del metabolismo lipídico se han descrito desde la era preTAR. Desde el momento de la primoinfección, se produce un descenso en todas las fracciones del colesterol (colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y lipoproteínas de alta densidad unidas a colesterol (HDLc), para posteriormente experimentar un incremento del nivel de

triglicéridos (TGs) y ácidos grasos libres (74), sobre todo en pacientes que desarrollan sida. El grado de viremia se relacionaba con el nivel de triglicéridos en sangre (75). Tras la introducción de la terapia antirretroviral, se recuperan los niveles de CT y LDLc previos a la infección, pero los niveles de HDLc se mantienen disminuidos permanentemente. En relación con la propia infección VIH, el aumento de inflamación y activación inmune contribuye al aumento de resistencia a la insulina asociada (76).

Los IP y, de forma menos intensa, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), suelen provocar cambios en el perfil lipídico, con un patrón característico de dislipemia aterogénica: se produce un marcado aumento de TGs, CT y LDLc, manteniéndose HDLc persistentemente bajo (77–79). Este fenotipo asocia partículas de LDLc pequeñas y densas, con mayor capacidad aterogénica por su mayor habilidad para atravesar la capa subíntima vascular, así como una mayor susceptibilidad para la oxidación (80). En los pacientes con VIH que han sufrido un episodio de cardiopatía isquémica están aumentadas estas lipoproteínas y pueden asociar riesgo adicional a sufrir el evento, independientemente de otros parámetros lipídicos (81). Las nuevas pautas de primera línea afectan favorablemente a los niveles de lípidos comparados con los tratamientos antiguos (82), y se asocian a mejoras en los marcadores subclínicos de la aterosclerosis, como la vasodilatación mediada por flujo y el GIMc (83).

- Diabetes mellitus y resistencia a la insulina

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en PVIH, con cohortes, como la cohorte MACS, que objetivan una incidencia 4 veces superior a la de la población seronegativa (84). La prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población VIH oscila entre las distintas poblaciones estudiadas, entre 3-4% según los estudios de las cohortes europeas, incluido el gran estudio de recopilación de datos de eventos adversos de medicamentos contra el VIH (D:A:D), mientras las cohortes en EE.UU estimaron una prevalencia alrededor del 11-15% (85,86). Respecto a información reciente publicada sobre la población del África subsahariana, un estudio transversal comparativo entre la población VIH y controles seronegativos, publicado en 2018, informó de una prevalencia de diabetes 6,6% (95% CI 4,5–9,6) en la población VIH, dos veces mayor que

en los controles seronegativos 3,1% (95% CI 1,7–5,5); con una marcada diferencia entre los pacientes mayores de 60 años, 13,2% (95% CI 5,6–28,0) vs. 1,7% (95% CI 0,4–6,5), respectivamente (87). Con respecto a datos españoles publicados, la prevalencia en la cohorte CoRIS fue del 2,8% (64), mientras que en la cohorte VACH se objetivaron cifras del 19,9% (35).

Los factores de riesgo tradicionales, como la edad avanzada, la genética y el IMC, desempeñan un papel importante en el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, con aumento de prevalencia e incidencia de DM en categorías de sobrepeso y obesidad (86,88–91). Otros estudios, además, sugieren el riesgo aumentado de DM tipo 2 con la ganancia ponderal, comparado con la población seronegativa, como el estudio sobre la cohorte VACS que demostró que por cada aumento de 2,26 Kg de peso aumentado, los PVIH tenían un 14% más de riesgo de DM (HR, 1,14; IC 95%, 1,10-1,17) que los individuos no infectados (HR: 1,08; IC 95%, 1,07-1,10) ($p < 0,01$ para la interacción) (92).

Respecto a los factores vinculados a la propia infección VIH, el mayor tiempo desde el diagnóstico, la cifra baja de CD4 basal, además del tratamiento antirretroviral y la lipodistrofia secundaria, contribuyen al riesgo adicional (86,89). En el estudio D:A:D se observó un incremento significativo de la incidencia de DM con la mayor exposición acumulada del TAR, principalmente de la estavudina (RR 1,19 por año de exposición; IC del 95%: 1,15-1,25, $p = 0,0001$); también con didanosina y zidovudina, pero en menor medida (93). Estos tratamientos actualmente están en desuso, por lo menos en los países con más recursos, y el efecto de los tratamientos indicados en primera línea, hasta ahora, no habían demostrado elevar significativamente el riesgo a la resistencia a la insulina o diabetes (94). Recientemente, se ha sugerido en varios estudios la asociación entre la pauta con INI y el aumento de riesgo de DM tipo 2 (89,95). Una revisión sistemática y metaanálisis publicada el año pasado, que evaluaba el riesgo de resistencia a la insulina y DM tipo 2 con los INI tras revisar aproximadamente 75 000 pacientes en diferentes regímenes, no encontró esta asociación en comparación con los IP o ITINN y sí encontró un riesgo disminuido en ciertas subpoblaciones (96).

La alteración del metabolismo de la glucosa constituye un factor de riesgo determinante para el desarrollo de ECV en la población general, mayor cuanto más tiempo dure la hiperglucemia. Si en la población general, la DM es equivalente coronario, esta asociación se

confirma en la población VIH, de tal manera que los pacientes diabéticos con VIH tienen un riesgo 2,4 veces mayor de padecer enfermedades coronarias según estudios en la cohorte D:A:D (97).

- Sobrepeso y Obesidad

La epidemia de la obesidad es uno de los mayores retos de salud del siglo XXI, y también afecta a la población VIH (90). Desde la introducción de tratamientos de alta eficacia para el VIH, la pérdida de peso que caracterizó la primera etapa del VIH/SIDA ha sido sustituida por el sobrepeso u obesidad, con una prevalencia creciente que se aproxima a la observada en la población general (98).

En un estudio más reciente, realizado en colaboración entre cohorte NA-ACCORD y la red del Caribe, América Central y del Sur para la epidemiología del VIH (CCASAnet), se muestra una prevalencia entre ambos continentes del 27% de sobrepeso y el 16% de obesidad entre 2010 y 2018 (99). Un estudio reciente realizado sobre la cohorte RESPOND, combinación de cohortes nacionales de diversos países europeos y Australia, que incluye 22 050 personas entre 2012-2019, objetiva un 25% de pacientes con sobrepeso y el 8% con obesidad (100). En la población VIH española, la cohorte CoRIS objetiva sobrepeso en el 26% y obesidad en el 7% (101) y en la cohorte VACH, en un análisis realizado durante 2014, se calculó ya una prevalencia de sobrepeso/obesidad mayor, del 42,2% (35).

La ganancia ponderal ha sido común en los pacientes VIH que inician el TAR y se ha interpretado como señal de restauración de la salud. El TARGA consigue disminuir la inflamación y el catabolismo acelerado responsable del wasting syndrome, la anorexia y pérdida de peso en relación con la depleción severa de CD4 e infección descontrolada, mejorando el apetito y la absorción de nutrientes con la resolución de algunas infecciones oportunistas y disfunciones gastrointestinales asociadas (90,98). Otros factores asociados a un aumento de peso incluyen características demográficas y específicas del VIH, como el aumento de peso en la raza negra, las mujeres, aquellos con menos recursos económicos y los pacientes con elevada carga viral pretratamiento o niveles de CD4 bajos (102–105).

Asimismo, hay una evidencia creciente de la relación directa de algunos fármacos antirretrovirales con la ganancia ponderal excesiva que presentan los pacientes. Principalmente se han asociado los INI. Además, se han visto diferencias entre los ITIAN empleados en el esquema de tratamiento, asociando mayor aumento de peso en aquellos que incluyen el tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) (90,101,105,106).

Como consecuencia, mientras que el aumento de peso después del inicio del TAR se asocia a una reducción del riesgo de mortalidad en las personas con bajo peso o peso normal, este beneficio no se observa en aquellos con sobrepeso u obesidad (104). El aumento ponderal en la población VIH asocia un mayor riesgo a padecer enfermedades metabólicas, como la hipertensión, dislipemia y resistencia a la insulina, deterioro neurocognitivo, enfermedades hepáticas y cardiovasculares, respecto a la población general (107). En el estudio D:A:D, se realizó un seguimiento longitudinal de los individuos y, en comparación con los individuos con un IMC normal, los obesos tenían un riesgo relativo de 1,31 (IC 95%: 1,03-1,67) de sufrir una ECV (108). En otro estudio de las cohortes MACS y WISH, se demostraba aumento de riesgo a sufrir un evento isquémico coronario también en aquellos con sobrepeso en comparación con las personas con normopeso (IMC 18,5-24,9). La OR ajustada para el riesgo moderado-alto de cardiopatía isquémica fue de 1,41 (IC 95%: 1,03–1,93) para un IMC de 25-30 y de 1,79 (IC 95%: 1,25–2,56) para un IMC \geq 30 (109).

- Cambios en la distribución grasa corporal

La entidad característica en los pacientes infectados por el VIH fue la alteración en la distribución de la grasa corporal tras la introducción del TAR, con el acúmulo de grasa en la región del cuello o la parte alta del tórax, así como aumento de la grasa visceral central (“lipoacúmulo”) y una pérdida de grasa subcutánea en cara y extremidades (lipoatrofia), acuñándose el término de “síndrome de lipodistrofia asociada al VIH” (110). La prevalencia exacta de este fenómeno no está clara, se estima entre el 10 y el 80% según la metodología empleada para el diagnóstico, factores individuales y el uso de antirretrovirales en cada cohorte estudiada (111). Se asocia al tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de la timidina, estavudina y zidovudina (112,113), también se creía existía relación con los IP de primera generación a dosis plenas (114,115), aunque parece que en sinergia

con el inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN), no por sí solos (116).

Su importancia radica en la posible asociación con dislipemia y resistencia a la insulina, entre otras alteraciones metabólicas y, en consecuencia, un aumento del RCV (117). La propia adiposidad visceral también se ha asociado de forma independiente a aterosclerosis subclínica en hombres y mujeres con VIH (118,119) y aumento de mortalidad general (120).

Los análogos de la timidina ya no son tratamiento de elección, por lo que se interpreta que la prevalencia actual de lipodistrofia es escasa ya que los nuevos fármacos son poco propensos a contribuir a este trastorno, aunque no está muy estudiada (121). Sin embargo, en aquella población VIH de larga supervivencia, expuesta a esos fármacos en el pasado y que desarrolló lipodistrofia y alteraciones metabólicas, estos cambios no se resuelven por completo a pesar del abandono del fármaco (122,123).

1.5.2. Contribución de la infección VIH

La eficacia del tratamiento antirretroviral ha alcanzado el éxito en su objetivo por suprimir la replicación virológica y restaurar la función inmune en PVIH, consiguiendo reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Sin embargo, la esperanza de vida es inferior a la de la población general, especialmente en aquellos que inician el tratamiento en estadios más avanzados, y continúan teniendo mayor riesgo de morbilidades asociadas con el envejecimiento, como las enfermedades cardiovasculares. Además de la mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales o la toxicidad farmacológica de los antirretrovirales, se ha demostrado que la activación inmune persistente e inflamación crónica asociadas a la propia infección por VIH, constituyen un importante factor en la morbilidad y mortalidad de pacientes con carga viral controlada (124).

Por su parte, cualquier nivel de viremia detectada, a pesar de mantener tratamiento antirretroviral está asociada a aumento de enfermedades no sida (125).

Respecto a la fisiopatología de la aterosclerosis en el contexto de la infección por el VIH es compleja y poco conocida. Los mecanismos subyacentes de la enfermedad CV asociada

a VIH incluyen efectos de las proteínas del VIH sobre las células inmunitarias y vasculares, la inmunodeficiencia causada por la infección por VIH, la co-infección por el citomegalovirus (CMV) o el virus hepatitis C (VHC), la translocación microbiana desde el intestino, inflamación crónica y la activación inmune (126). Considerándose marcadores de RCV y de mortalidad por todas las causas, entre los eventos no-sida (124,127).

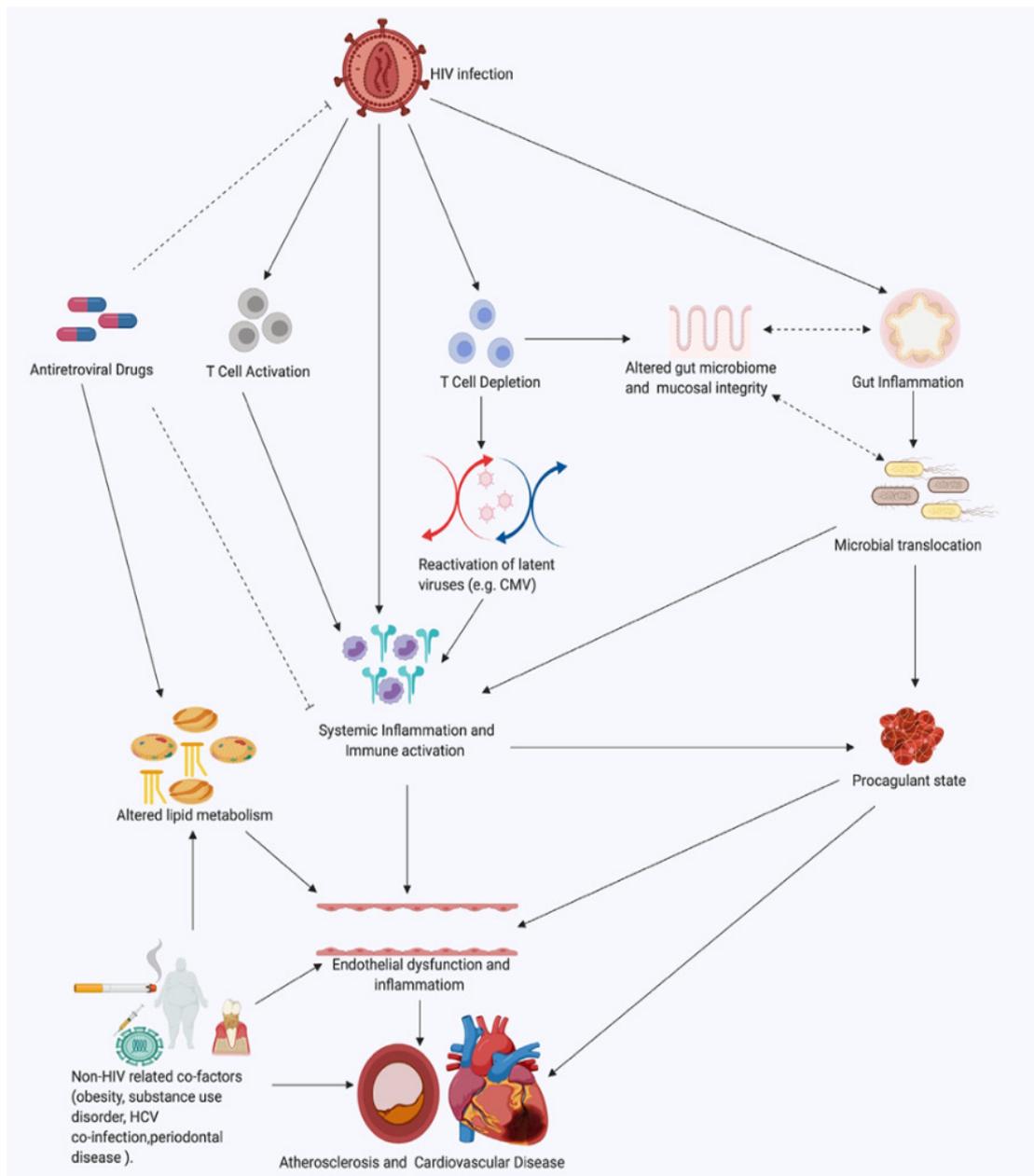


Figura 4. Factores asociados a la activación inmune y riesgo cardiovascular en la población VIH.

Fuente: Titanji *et al.* Targeting Inflammation to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in People With HIV Infection. *Journal of the American Heart Association.* 2020. 2047-9980.

1.5.2.1. Inmunoactivación

El estado inflamatorio generalizado es una pieza clave en la etiopatogenia del sida. En la era pre-TAR los marcadores innatos de inmunoactivación (ej. neopterina, B2 microglobulina) y los marcadores de activación de las células T (CD38+HLA-DR+) estaban fuertemente relacionados con progresión a sida. Posteriormente, se demostró que la activación generalizada de las células T predecía un mayor y más rápido descenso de los CD4, independientemente de la carga viral en plasma (128).

Las PVIH que consiguen una supresión viral con el TAR efectivo, presentan un descenso en los niveles de activación, pero se ha demostrado que mantienen un aumento de los marcadores de activación persistente, presentando niveles elevados de la respuesta de interferón alfa, marcadores de activación monocítica (sCD14, SCD163), inflamación y coagulación (IL-6, Proteína C reactiva, Dímero D), si son comparados con pacientes no infectados (129). Existen pacientes con carga viral suprimida que alcanzarían niveles de restauración inmune, no estando claro por qué en otros persistiría una activación del sistema inmune.

Uno de los determinantes podría ser el inicio precoz del tratamiento. Se ha objetivado que aquellos pacientes que instauran el TAR durante la fase aguda de la infección presentan unos niveles de activación monocítica cercanos a la normalidad, a diferencia de lo que ocurre con aquellos que lo inician en la fase crónica, en los que permanecen altos a pesar del TAR (128). En estos últimos, además, la activación de linfocitos T persiste elevada.

Además, aquellos pacientes con una recuperación inmune incompleta de los linfocitos T CD4+, presentan mayor activación de células T, traslocación bacteriana y mayor activación monocítica, comparado con aquellos que tienen una recuperación normal de CD4+ con el TAR (130). La asociación entre linfocitos T CD4+ bajos y mayor morbimortalidad, es posible que dependa, al menos en parte, de la inmunoactivación.

Respecto al impacto de la activación de las células T en la enfermedad cardiovascular no está definido, pero se han encontrado indicios que lo relacionan con anomalías subclínicas de la arteria carótida (131,132). Existe mayor evidencia entre la activación de monocitos/macrófagos y el desarrollo de aterosclerosis. Se ha demostrado que los niveles del CD14s se

asociaron con la progresión GIMc en un pequeño estudio (133). También, que la inflamación aórtica y el volumen de placa blanda en PVIH se correlacionan con el aumento de niveles de CD163s (128,134). Además, la progresión de calcio arterial coronario se ha asociado a niveles más altos de monocitos activados, pero no a la expresión del factor tisular, la activación de células T o el fenotipo de senescencia (135). A diferencia de la activación de células T, los marcadores inflamatorios y de coagulación, incluidos IL-6, receptor del factor necrosis tumoral tipo I, receptor del factor necrosis tumoral II, dímero D, son marcadores predictivos de eventos no sida, incluidos los eventos cardiovasculares (136).

La persistencia de inmunoactivación pese al tratamiento antirretroviral eficaz se ha explicado por diferentes hipótesis:

- **Replicación viral del VIH:** La existencia de una replicación viral de bajo grado que continúe activando las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. La falta de efecto sobre la activación inmunitaria con la intensificación del tratamiento antirretroviral en los estudios, parece sugerir que este no es un factor determinante de la activación inmunitaria persistente entre los individuos tratados con viremia clínicamente indetectable (137).

- **Traslocación bacteriana:** En los primeros días de la infección aguda, la agresiva replicación del VIH provoca un daño severo y posiblemente irreversible a través de la destrucción masiva de las células T CD4+ del sistema gut-associated lymphoid tissue (GALT), que da lugar a la apoptosis del endotelio y disfunción de la barrera mucosa del intestino.

El intestino delgado es el órgano de la interfase más extensa de interacción microbiana externa, por lo que la mayoría de células CD4 + están activadas por la sobrecarga antigénica del entorno. Las células más afectadas son las T helper (Th) 17, células T efectoras de la mucosa encargadas del reclutamiento de neutrófilos para evitar invasión de los microorganismos extracelulares; además promueven la regeneración epitelial (138).

Esto provoca una disfunción de la barrera epitelial y la traslocación de productos microbianos (peptidoglucanos, lipopolisacáridos [LPS] y la flagelina), de la luz intestinal a la circulación sistémica, provocando un estado proinflamatorio con cascada de citoquinas inflamatorias activada, como la IL-1B, IL-6, TNF- alfa y el Interferón tipo 1. (139)

- **Coinfecciones:** La coinfección con otros virus, como el CMV, el virus de Epstein-Barr y el virus del herpes simple), el virus de la hepatitis B y VHC, es frecuente en las personas que viven con el VIH. La infección por VIH es indirectamente responsable de la reactivación de las formas latentes de estos virus, al disminuir la capacidad de control del sistema inmune con la depleción de células CD4+, lo que permite su replicación.

1.5.2.2. Inflamación crónica y estado protrombótico

El fenómeno “inflammaging” se relaciona con el estado de inflamación de bajo grado persistente, causa de aumento de morbilidad y mortalidad en muchas enfermedades crónicas, como la infección por VIH. Puede estar desencadenado, como se ha desarrollado previamente, con la infección latente por VIH, la coinfección con otros virus y la traslocación bacteriana.

Inicialmente, el debate sobre el aumento de morbilidad y mortalidad en la población VIH se centraba en el estilo de vida de los pacientes y la toxicidad farmacológica del TAR. El estudio Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) fue un paradigma a este respecto. Este estudio hizo reconsiderar el equilibrio entre la toxicidad de exposición al TAR y las consecuencias de la viremia no controlada. Los individuos infectados por VIH fueron asignados aleatoriamente a terapia antirretroviral continua o terapia intermitente basada en una estrategia de mantenimiento de recuentos de células T CD4+ > 250 cel/mm³ (interrupción del TAR cuando se logra la recuperación inmune con linfocitos T CD4+ superiores a 350 cel/mm³). El estudio fue detenido prematuramente porque los pacientes que suspendieron el tratamiento presentaron mayores tasas de complicaciones asociadas a sida y mayor mortalidad, además de un aumento inesperado de eventos cardiovasculares, a pesar de una menor exposición al TAR (1,3 vs 0,8 eventos por 100 personas-año; HR 1,6; IC 95% 1-2,5) (140). Este estudio representa la más temprana evidencia del papel del propio virus en la enfermedad cardiovascular. Un subanálisis posterior del estudio SMART, demostró que los periodos de interrupción del TAR se asociaban al aumento de niveles plasmáticos de citoquinas inflamatorias, IL-6, proteína C reactiva (PCR) y dímero D, todos ellos predictores de la mortalidad elevada por todas las causas y eventos cardiovasculares en el estudio. Esto explicaría el be-

neficio de la continuidad del tratamiento antirretroviral y expuso la asociación de la situación de inflamación e inmunoadactivación asociada con la infección por el VIH, responsable de su contribución a la ECV (141,142).

Otro estudio relevante, fue el ensayo Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) de la Red Internacional de Iniciativas Estratégicas en Ensayos Globales sobre el VIH (INSIGHT). En este estudio se asignó aleatoriamente a 4.684 personas VIH+ sin tratamiento antirretroviral con recuentos de CD4+ superiores a 500 cel/mm³ para que iniciaran el tratamiento antirretroviral inmediatamente después de la aleatorización, frente al retraso del tratamiento antirretroviral hasta un recuento de CD4+ inferior a 350 cel/mm³ o la progresión al sida. El inicio inmediato de tratamiento condujo a una reducción de eventos graves sida y no-sida, así como de mortalidad por cualquier causa y la mayoría de los eventos del endpoint primario se produjeron entre los individuos con recuentos CD4 > 500 cel/mm³. Sin embargo, respecto a los eventos cardiovasculares, la incidencia de estos fue baja en el estudio, y aunque en la rama de inicio precoz se observó una tendencia no significativa a la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, no se demostró beneficio definitivo, quizá por potencia estadística insuficiente (143). En un subanálisis posterior sobre parámetros inflamatorios, el inicio inmediato del TAR redujo los niveles de biomarcadores de inflamación sistémica, coagulación y lesión vascular en comparación con el aplazamiento del TAR (144). Teniendo en cuenta que la inflamación es un factor clave en el inicio, progresión y rotura de la placa de ateroma en la población general, parece razonable que el tratamiento precoz beneficiará al RCV.

Asimismo, los estudios realizados en los controladores de élite del VIH han aportado información sobre el rol del TAR y la inflamación crónica respecto a la ECV (145). Este subgrupo de pacientes poco frecuente, representa aproximadamente el 0,5% de todas las PVIH, mantiene recuentos elevados de linfocitos T CD4+ y cargas virales indetectables en ausencia de TAR, descartando la posible toxicidad asociada (146). Varios estudios han demostrado una activación inmune superior en los controladores de élite, aunque la relación con un aumento de ECV no está clara por resultados contradictorios entre los diferentes estudios. Algunos estudios transversales, han observado que los controladores de élite presentan mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica, con hallazgos de GIMc medio más elevado en la ecografía

carotídea y de placa coronaria en angioTC en comparación con controles negativos, junto con niveles elevados de inflamación (PCR) y parámetros de inmunoactivación (sCD14 y SCD163) (147,148). Si bien, hay otros estudios que a pesar de objetivar mayor activación monocítica, no han observado estas diferencias en el grosor ni la placa carotídea (149). En aquellos que han iniciado tratamiento antirretroviral, se ha confirmado un descenso de los niveles de inflamación (146,150). Habrá que confirmar en otros estudios con seguimiento más prolongados, la repercusión de este efecto sobre la carga de comorbilidad de estos pacientes.

La inflamación activa puede afectar negativamente en las células endoteliales y promover un entorno protrombótico que conduzca a aterosclerosis y rotura de la placa. Los niveles de PCR parecen predecir los eventos cardiovasculares en la población general, aunque en la población VIH puede diferir (151). La IL-6 se ha posicionado como mejor predictor de ECV que el dímero D (152). Además, en el estudio REPRIEVE, IL-6 se ha asociado con la presencia de placa coronaria tras ajustar por factores tradicionales, recuento CD4 y CV (153).

La inflamación, por tanto, ofrece una posible diana terapéutica para la reducción de los episodios cardiovasculares en personas con o sin infección por el VIH.

1.5.2.3. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial está caracterizada por la disminución de la relajación vascular, aumento de la permeabilidad endotelial y la expresión de mayores niveles de citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión, y constituye un elemento esencial de la aterogénesis y una de las primeras etapas en su desarrollo.

Durante la infección por VIH, la replicación viral incontrolada produce una disminución progresiva de las células CD4+ a la vez que se mantiene la inflamación sistémica y activación inmune. Todo ello provoca un daño endotelial “per se”: a) aumenta la inflamación a partir de sus propias proteínas, Tat y Nef, o la proteína gp120 (126); b) asocia una alteración de la elasticidad arterial y favorece la vasoconstricción (154); c) infecta las células de músculo liso del endotelio, que conducen a la liberación de citoquinas y la expresión de moléculas de adhesión endotelial (CAM) que facilitan la adherencia y trans migración de los

leucocitos (155); d) favorece un estado de hipercoagulabilidad que conduce a la aterosclerosis y rotura de las placas (156,157); e) aumenta el estrés oxidativo por el propio virus o el tratamiento (158,159).

1.5.2.4. Inmunosenescencia

La inmunosenescencia se define como la disminución de la función del sistema inmune derivada de cambios asociados con el proceso natural de envejecimiento en las células relacionadas con inmunidad innata y adaptativa y un desequilibrio entre ambas respuestas. Se produce en relación con infecciones y agresiones sufridas durante la vida del individuo (160).

Las implicaciones clínicas que la inmunosenescencia produce se describieron inicialmente a finales de la década de los 90 en ancianos suecos: un cociente de linfocitos T CD4/CD8 bajo, un cociente de linfocitos naïve/memoria bajo, cúmulo de linfocitos T CD28- y/o menor capacidad replicativa de los linfocitos T se asociaban a mayor mortalidad (161). Además, estos cambios asociaban mayor susceptibilidad a nuevas infecciones, pérdida de efecto protector alcanzado con inmunizaciones previas, menor respuesta a nuevas inmunizaciones y mayor riesgo de enfermedades (160,161).

Recientemente, el envejecimiento del sistema inmune ha atraído la atención del campo del VIH como potencial factor que contribuye al exceso de complicaciones no-sida observado en la población VIH, tras comprobarse que estas alteraciones fenotípicas características de la inmunosenescencia fisiológica parecen acelerarse en presencia del VIH. El número de estudios que sugieren que la inmunosenescencia en el VIH se asocia a complicaciones clínicas es cada vez mayor. Por ejemplo, el número de linfocitos T senescentes CD28- es predictor de pobre recuperación de linfocitos CD4 (162), mayor grado de aterosclerosis carotídea (132) y disfunción vascular (131)

En los últimos años, se ha propuesto que la determinación del cociente CD4/CD8 puede ser empleada para medir indirectamente el grado de inmunosenescencia de los pacientes en TAR. Esto es de gran interés al tratarse de un marcador disponible en práctica clínica. En

aquellos sujetos en tratamiento antirretroviral que normalizan cociente CD4/CD8 (valores > 1) presentan un perfil de marcadores de inflamación e inmunosenescencia parecidos a los individuos no infectados por VIH. Por el contrario, aquellos con un cociente CD4/CD8 persistentemente bajo (<0,4-0,5) muestran rasgos de inmunosenescencia muy marcados y mayor actividad de la inmunidad innata (163). Se ha comprobado en al menos cuatro cohortes, incluida la cohorte multicéntrica norteamericana ART-CC, que este cociente predice mortalidad por complicaciones no-sida, independientemente de los CD4 e incluso en pacientes con CD4+ >500 cel/mm³ (163,164). El poder predictivo del cociente puede estar relacionado a la información pronóstica tanto de los CD4, marcador establecido de progresión clínica, como de los CD8, con un papel menos conocido pero cuyo valor predictivo es mayor en sujetos con recuperación de CD4 (165). Así, el cociente CD4/CD8 se ha relacionado de forma inversa con aumento de eventos no sida, incluidas las enfermedades cardiovasculares, aumento de morbilidad y mortalidad (163). También se ha observado que la inversión del cociente es factor independiente para la progresión de la íntima carotídea (166).

Por su parte, la depleción de células T CD4+ es la característica distintiva de la infección VIH y el recuento nadir de linfocitos T CD4+ se ha relacionado con la aterosclerosis y aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, sugiriendo firmemente un papel central del sistema inmunitario en este proceso. En las cohortes que evalúan marcadores de aterosclerosis subclínica se ha descrito que un recuento de células T CD4+ < 200 cel/mm³ se asoció con la placa carotídea (GIM > 1,55 mm) (167). Se ha asociado el empeoramiento de la rigidez arterial y el aumento de RCV (HR 1,58; IC 95%; 1,09-2,3) con un recuento de células nadir < 350 cel/mm³ (168). Asimismo, un recuento reciente de células CD4 < 500 cel/mm³ se ha asociado a mayores tasas de enfermedad cardiovascular (168).

La elevación de linfocitos CD8+ (>1500 cel/mm³) se asocia a activación inmune, agotamiento e inmunosenescencia (163). Su elevación en pacientes en tratamiento antirretroviral se asocia a mayor riesgo de eventos graves no relacionados con el sida, independientemente de la recuperación de células T CD4+ (165,169).

1.5.3. Influencia del tratamiento antirretroviral

Con la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad se cambió la historia de la infección por VIH, aunque poco después surgió una preocupación creciente con relación a la toxicidad que estos fármacos aportaban, con múltiples notificaciones que asociaban la exposición a la terapia antirretroviral y la enfermedad cardiovascular, por los fármacos en sí mismos o por sus efectos secundarios sobre los factores de riesgo tradicionales.

A finales de los años 90 y principios del 2000, se hizo necesario diseñar un estudio prospectivo que ayudase a revelar el peso específico del TAR en el RCV de las PVIH. El primer estudio prospectivo del grupo de estudio Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs estudió la incidencia de IAM en 23 468 pacientes de la cohorte D:A:D en 2003, mostró incremento significativo en la incidencia de IAM tras la exposición acumulada a la terapia antirretroviral, con un aumento de IAM del 26% por cada año de exposición durante los 6 primeros años de tratamiento, ajustado por factores de riesgo demográficos y edad (RR 1,26; IC 95% 1,12-1,41 por cada año de exposición) (72). Y este aumento de riesgo asociado a TAR se atribuyó a los efectos metabólicos deletéreos de estos fármacos, como la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, de forma independiente o asociada a síndrome metabólico o lipodistrofia.

Poco tiempo después, el estudio SMART demostró que el beneficio de la terapia antirretroviral superaba cualquier riesgo asociado entre estos fármacos y la enfermedad cardiovascular, sugiriendo que la viremia VIH descontrolada es más dañina, como se ha desarrollado anteriormente (140). El impacto del TAR como factor de riesgo y causante de ECV, posiblemente se encuentra en relación con la situación de riesgo subyacente del individuo.

Los fármacos antirretrovirales recomendados actualmente para pautas de primera línea tienen escaso impacto desde el punto de vista metabólico y cardiovascular. Por ello, el diagnóstico y tratamiento precoz, empleando fórmulas más seguras desde el punto de vista cardiovascular, junto a la prevención de la ECV, se han convertido en una de las prioridades en la atención de estos pacientes (170,171).

A tener en cuenta, que los pacientes con VIH largos supervivientes, que han envejecido con la infección VIH durante décadas, con interrupciones programadas del TAR y expuestos a los tratamientos más antiguos, pueden tener un perfil de riesgo distinto comparado con aquella persona recién diagnosticada de la infección, que comienza un TAR más moderno inmediatamente tras su diagnóstico.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa han sido la principal familia implicada en la enfermedad cardiovascular, por potenciar la dislipemia aterogénica. El ritonavir es el fármaco más representativo causante de dislipemia.

El estudio de la cohorte D:A:D en 2007, con una cohorte de 23 437 pacientes y tras 5 años de seguimiento, relacionó la exposición acumulada a los primeros IP con un incremento directo del riesgo de IAM, aumentando la incidencia de IAM de 1,53 por 1000 personas-año en los pacientes no expuestos hasta 6,01 por 1000 personas-año en aquellos expuestos a IP. El riesgo relativo de evento coronario por año de exposición a los IP fue del 16%, aunque esta relación disminuyó tras el ajuste por los FRCV conocidos, y todavía se redujo más tras el ajuste de lípidos, a un RR de 1,1 (IC 95%= 1,04-1,18) por año acumulado, demostrando que la dislipemia estaba asociada, pero solo en parte (172).

Las pautas basadas en IP han dejado de considerarse preferentes para TAR de inicio, pero continúan siendo fármacos muy usados en pacientes poco adherentes o con resistencias previas.

En un estudio publicado por la cohorte D:A:D en 2018, con casi 50 000 pacientes, se relaciona un mayor riesgo de ECV a la exposición acumulada de darunavir, con una IRR ajustada de 1,59 [1,33-1,91] por 5 años, con una tasa de eventos de ECV que aumentó de 4,9 eventos /1000 personas-año en individuos no expuestos a DRV/r a 13,7 eventos /1000 personas-año en aquellos expuestos durante >6 años. Este hallazgo no se explicaba por la dislipemia, a diferencia de lo que pasaba con los IP antiguos, ni tampoco por otros factores que pueden provocar potencial daño vascular, por lo que el mecanismo responsable no queda claro (173).

Parece que los resultados hallados no han podido reproducirse en otros estudios (174–176), por lo que los resultados se han entendido con cautela. Si bien es cierto, los resultados de éstos últimos no contradicen al estudio D:A:D, y pudieran haber tenido resultados diferentes con un aumento del tamaño muestral o el tiempo de exposición al fármaco (177).

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogos de nucleós(t)ido

Algunos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) (didanosina, estavudina, zidovudina) eran responsables de inducir lipodistrofia e hipertrigliceridemia, y tras la aparición de fármacos más seguros y mejor tolerados, quedaron en desuso (178).

El abacavir se ha asociado a un aumento de ECV, incluso en ausencia de trastorno en el metabolismo lipídico. En 2008 el grupo de trabajo del estudio D:A:D analizó el riesgo de IAM con los ITIAN, dada la aparición de redistribución de la grasa corporal en los pacientes en tratamiento con análogos de timidina, aumento de la dislipemia y resistencia a la insulina. En los datos publicados se reportó el aumento de riesgo relativo asociado a la exposición reciente (los 6 meses previos) a abacavir (RR 1,90, 95% CI 1,47-2,45) y didanosina (RR 1,49, 1,14-1,95) de IAM, ignorándose que existiera repercusión sobre ninguna vía metabólica conocida. El riesgo era de carácter reversible, disminuía progresivamente tras su suspensión (179). En una reevaluación posterior se demostró nuevamente esta asociación, independientemente de los factores de riesgo subyacentes, con una tasa de riesgo de 1.98 (IC 95% 1,72-2,29) (180). Y como en la cohorte D:A:D, muchos de los estudios posteriores se ha seguido observando esta asociación (181,182), pero en otros estudios no se ha encontrado asociación entre el uso acumulativo o reciente de abacavir y el riesgo de IAM (183–185), persistiendo la controversia a pesar de estar ampliamente estudiado. La fisiopatología por la que existe esta relación todavía no se ha aclarado, pero una posible teoría es que el Abacavir aumenta la inflamación vascular y la reactividad plaquetaria (agregabilidad plaquetaria) que sería reversible tras su suspensión (186,187). Por la posible asociación de un mayor riesgo de evento isquémico en aquellos pacientes con más carga de factores de riesgo tradicionales, la mayoría de expertos y guías internacionales recomiendan evitar el abacavir en este grupo de población de RCV elevado o que hayan sufrido eventos vasculares previos (188).

El análogo de nucleótido, Tenofovir (TFV) se ha caracterizado por mantener un buen perfil metabólico. Tiene dos formulaciones diferentes en la actualidad: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). El TDF característicamente ha tenido buen perfil lipídico comparado a otros ITAN, e incluso hay algún estudio que sugiere un efecto modesto en el descenso lipídico comparado con placebo (189,190). En los últimos años, su uso ha ido disminuyendo en favor de TAF por su mejor perfil respecto a toxicidad renal y ósea. Sin embargo, la formulación TAF comparado con TDF, asocia aumento pequeño pero significativo de CT, LDLc, HDLc, sin diferencias en cociente colesterol total-HDL (191)

Otro aspecto que los diferencia es su diferente relación con el cambio de peso corporal. En los últimos años ha aumentado la evidencia de un aumento de peso excesivo asociado a TAF/FTC en comparación con TDF, tanto en pacientes naïve como en aquellos que cambian de TDF a TAF, más marcado en su asociación con INI, pero persistente en otras combinaciones (192,193). En el ensayo AMBER, se confirmó un aumento de peso con el tratamiento de primera línea que incluía TAF/FTC/DRV/c (mas 1,8 Kg) vs TDF/FTC/DRV/c (+0,8 Kg) (193). Los datos de pacientes naïve en Camerún (ensayo NAMSAL) y Sudáfrica (ensayo ADVANCE) muestran un mayor aumento de peso medio a las 96 semanas con DTG+TAF+FTC (+8 kg) en comparación con DTG+TDF+FTC (+5 kg) y EFV/TDF+FTC (+2 kg) ($p < 0,001$) (192,194). Un estudio español presentado en la reunión de Glasgow 2022 por Martínez-Sanz *et al.* sobre la cohorte CoRIS, incluye pacientes virológicamente suprimidos y que han mantenido tratamiento con TDF al menos 12 meses, para evaluar cambios en el peso y alteraciones metabólicas en los pacientes que hacen switch entre TDF y TAF. Se incluyeron 1446 pacientes en cada grupo, y se observó en el brazo que cambió a TAF, aumento de peso modesto pero significativo de + 0,5 Kg (IC 95%, 0,2-0,8, $p < 0,001$) a las 144 semanas del cambio de TAR, sobre aquellos que continuaron con el TDF, pero no se observa diferencias significativas entre la prevalencia de sobrepeso u obesidad de ambos grupos. En este estudio, acorde con lo comentado previamente, también se demuestra una elevación de CT, triglicéridos, LDLc y HDLc, sin diferencias en la ratio colesterol total-HDL (195). Sin embargo, el estudio DISCOVER, que evalúa la seguridad y eficacia de ambos tratamientos en la PrEP en población seronegativa, objetiva un aumento de peso con TAF consistente con el aumento de peso anual en las poblaciones generales de los EE. UU. (0,5-1 kg/año) y Europa occidental. Se evidencia la pérdida de peso

con TDF en las primeras semanas, que después recuperan. Todo ello consistente con estudios previos, surgiendo la teoría de si la diferencia entre ambos se debe a un efecto tóxico del TDF, que el TAF no produce (196).

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no análogos de nucleósido

Los estudios observacionales de las grandes cohortes no han establecido asociación entre la exposición a esta familia de fármacos antirretrovirales y el RCV, hasta ahora. Existe una disminución de los marcadores procoagulantes y un menor estrés oxidativo durante el tratamiento con esquemas que incluyen ITINN, que podría explicar parte de su buen perfil cardiovascular (197).

Si se han descrito alteraciones lipídicas, menos frecuentes que en otros grupos terapéuticos: aumento de los niveles de colesterol total y LDLc en comparación con los pacientes naïve, que contrarrestan con la elevación de HDLc (198). En el caso de efavirenz (EFV), el aumento de LDLc contiene escasa cantidad de LDLc pequeñas y densas y junto al aumento de HDLc, asocia un perfil de menor RCV al descrito en los IP (199).

El perfil lipídico global favorable con los ITINN es especialmente pronunciado con rilpivirina (RPV) y nevirapina. Rilpivirina se comparó en dos ensayos clínicos de sujetos con VIH naïve (ECHO y THRIVE) que iniciaban tratamiento con esquemas basados en RPV vs EFV en asociación con 2 ITIN, demostrando aumento de los niveles de CT, LDLc, HDLc y triglicéridos significativamente en el grupo de EFV, sin diferencias en la proporción de colesterol total/HDL por el mayor aumento de HDLc en el grupo de efavirenz, hallazgos consistentes con otros ensayos realizados previamente (200,201). En cambio, nevirapina, ya en desuso, si demostró descenso del cociente colesterol total/HDL además del aumento de HDLc en un estudio comparativo con efavirenz (202), consiguiendo un perfil lipídico “antiaterogénico”. También demostró mejor evolución lipídica respecto a atazanavir (203).

El más reciente de los ITINN, doravirina, ha demostrado en dos ensayos clínicos aleatorizados de pacientes naïve, ser equiparable a darunavir potenciado con ritonavir y efavirenz, con mejor evolución del perfil lipídico (204,205).

Inhibidores de la integrasa

Los inhibidores de la integrasa se han convertido en la pauta preferente de todas las guías de tratamiento de práctica clínica, debido a su elevada eficacia y bajo riesgo de interacciones y toxicidad en comparación con otras pautas (170,171).

Se consideran fármacos con un perfil metabólico favorable ante un efecto neutral en el colesterol y los triglicéridos, comparado con efavirenz o los IP. Se ha confirmado tanto en pacientes naïve como en los que han sido pretratados con otras pautas y se realiza un cambio a INI (206,207). Como ejemplos, en el estudio STARMRK, en el que raltegravir (RAL) no produjo alteraciones analíticas significativas comparado con efavirenz (208). En el estudio NEAT-022, se objetivaba una mejoría significativa en el perfil lipídico en la rama de dolutegravir, independientemente del IP/r previo (207).

En los últimos años ha aumentado la evidencia sobre el aumento de peso excesivo con los INI, respecto a otras clases de antirretrovirales (193). El primer estudio que observó aumento de peso relevante en la rama de DTG fue en la fase IIb del estudio SPRING-1 hace una década, que comparaba con EFV +2 ITIN, pero posteriormente no fue analizado en los ensayos en fase III del registro de DTG y ningún otro ensayo advirtió este efecto secundario (105,209). Años más tarde, ha sido identificado tanto por ensayos clínicos como por estudios de cohortes retrospectivos al comparar con esquemas que incluyeran ITINN o IP (193). Se han demostrado diferencias entre los diferentes INI, con los mayores aumentos de peso demostrados con dolutegravir y bictegravir en los pacientes naïve que inician primera línea de tratamiento, siendo los resultados de los estudios de switching más dispares (210). En estos últimos, se descarta el posible sesgo del aumento de peso secundario a la restauración de la salud tras el inicio de TAR. Además, existe una mayor ganancia ponderal en los estudios realizados sobre la población africana y norteamericana y menor en las cohortes europeas (210–215).

Inicialmente, dolutegravir y bictegravir parecían ser los de mayor impacto en la ganancia ponderal, pero estudios posteriores han sugerido aumento de peso también con raltegravir y elvitegravir (216). Por el momento, cabotegravir es la excepción (217,218).

En un estudio de cohortes observacional retrospectivo, con 1152 pacientes VIH naïve, el aumento de peso tras 18 meses de tratamiento con DTG fue significativamente superior (6 kg, IC del 95%, 4,2–7,8,8) comparado con los ITINN (2,6 Kg, IC del 95%, 1,5–3,6) o EVG (0,5 Kg, IC del 95%: 1,0–2,0), mientras no se encontraron diferencias significativas con RAL (3,4 kg, IC del 95%: 1,8–5,0) ni los IP (4,1 kg, IC del 95%, 3,2–5,0) (219). Luego se confirmaron resultados similares en el estudio NA-ACCORD más amplio, donde el aumento de peso medio estimado a los 5 años es de + 5.9 Kg en los regímenes basados en INI comparado con los +3,7Kg de los ITINN y los + 5,5 de los IP. Entre los INI, el mayor aumento de peso estimado a los dos años fue de +7,2 Kg con DTG, seguido de +5,8 con RAL y + 4,1 con EVG (212).

Existen varios ensayos clínicos comparando DTG con EFV en África Subsahariana, que evalúa el efecto sobre población predominantemente negra y con representación relevante de la población femenina. El ensayo clínico ADVANCE, ensayo clínico aleatorizado realizado en Sudáfrica con población VIH naïve, realizado entre febrero 2017 y mayo 2018. Se aleatorizan tres brazos de tratamiento: DTG + TAF/emtricitabina (FTC), DTG + TDF/FTC o el estándar de atención EFV + TDF/FTC. En ambos grupos DTG ganaron más peso que el grupo EFV, pero los participantes tratados con DTG + TAF/FTC ganaron más peso que las personas tratadas con DTG + TDF/FTC (aumento medio, 6,4 kg en el grupo basado en TAF, 3,2 kg en el grupo basado en TDF y 1,7 kg en el grupo estándar-care con EFV) (192).

En resumen, en los ensayos clínicos los pacientes que inician DTG experimentan aumentos de peso de +2,1 a +7,1 Kg después de 96-144 semanas en la población naïve, y entre +0,8 a +0,98 Kg después de 48-96 semanas si estaban en tratamiento antirretroviral (103,207,211,220).

En el caso de RAL, estudios realizados sobre la población naïve que inician tratamiento, como el estudio STARTMRK, se vieron aumentos de peso similares a EFV tras 156 semanas (208). En el ensayo clínico ACTG 5257, que incluye 1809 individuos aleatorizados a tratamiento con RAL con 2 ITIN, ATZ/r o DRV/r asociados a TDF/FTC, demostrando un aumento de peso/IMC hasta el sobrepeso o la obesidad en la rama de RAL, en aquellos que partían de normopeso o bajo peso en el estudio (210). En el estudio multicohorte RESPOND, que incluye datos de población naïve y en tratamiento, ambos, DTG y RAL mostraron aumento de IMC en un 30% y 7%, mientras que con EVG no se observó (221).

Los diferentes estudios señalan como factores predisponentes para el aumento de peso edad más avanzada, sexo femenino, siendo particularmente notable en las mujeres de raza negra, que ganan el doble de peso que las mujeres de otras razas en algunos estudios; peso elevado previo al inicio de TAR. Respecto a las características de la infección VIH, son factores de riesgo el estadio de la enfermedad, unos CD4 basales bajos y una carga viral elevada, que conllevan aumentos de peso superiores al 10% (103).

El aumento de riesgo de ECV se había descartado hasta ahora con la evidencia disponible, en la que algunos estudios observacionales sugerían, incluso, un efecto protector de estos fármacos a sufrir un evento adverso cardiovascular mayor (MACE) (222). En cambio, en 2022 se publica un estudio prospectivo sobre la cohorte RESPOND realizado por Neesgard *et al*, con datos de más de 29 000 personas con VIH de Europa, Argentina y Australia, y un periodo de seguimiento comprendido entre 2012 y 2020, en el que concluyen que el tratamiento con INI se asociaría a un riesgo aumentado de IAM, ictus o precisar un procedimiento coronario invasivo, con una tasa de incidencia de 4,67 eventos por cada 1000 personas-año de seguimiento (IC 95%: 4,24-5,01) (223). Tras estos hallazgos, otros dos estudios más recientes que unifican datos de hasta 12 cohortes de Europa y Norteamérica, han descartado esta asociación (224,225).

1.6. Marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular

Debido al proceso acelerado de aterosclerosis en la población VIH, ha cobrado interés el diagnóstico precoz de la aterosclerosis subclínica, más prevalente en esta población que en individuos seronegativos, tanto en los que tienen tratamiento antirretroviral instaurado como en los controladores de élite, sugiriendo que un mayor riesgo de aterosclerosis también se presenta sin TAR, viremia detectable ni inmunodeficiencia manifiesta (147).

Entre los marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular destaca el grosor de la íntima-media carotídea y la placa carotídea. Entre sus ventajas destaca que se evalúa mediante ecografía, por lo que es barato y no es invasivo. Los estudios han demostrado que la población VIH tiene aumento de la placa carotídea y GIMc comparado con individuos sero-

negativos en estudios transversales y longitudinales (226–228). Se considera placa carotídea al engrosamiento focal mayor del 50% de la pared del vaso que lo rodea, o a un GIM mayor de 1,5 mm que protruye en la luz adyacente, no se valora solo su presencia si no también el número, tamaño, irregularidad y la eco densidad, características que se relacionan con complicaciones cardiovasculares de territorio coronario y cerebral, describiéndose como factor independiente de IAM e ictus (229), además de predictor de mortalidad en el VIH (227). El incremento de la íntima carotídea sucede en la infección por VIH de una forma precoz a pesar del tratamiento antirretroviral. Los marcadores inflamatorios asociados a la activación inmune están asociados con el aumento del grosor de la íntima, lo que apoya un rol en la inflamación endotelial en la enfermedad cardiovascular. El recuento bajo de células T CD4+ es un factor sólido para el aumento de la aterosclerosis subclínica carotídea (230). Existe controversia sobre algunos regímenes de TAR y un aumento de GIMc, principalmente los IP y los ITIAN, aunque otros autores solo argumentan como factores influyentes los FRCV clásicos (231).

Otro marcador subrogado sería la evaluación de la calcificación de las arterias coronarias (CAC) medida por tomografía computarizada (TC) sin contraste (232), prueba también no invasiva. La presencia de CAC indica una fase más avanzada de arteriosclerosis coronaria y está bien establecida su asociación con futuros eventos ECV y mortalidad por todas las causas (233). Las guías europeas consideran la presencia de CAC como factor modificador del RCV cuando su nivel supera los 100 u Agatston, y una puntuación igual o superior a 300 u Agatston superior al percentil 75 para edad, sexo y raza es el umbral para considerar RCV alto. Cuando no existe calcificación alguna (Agatston =0), la probabilidad de lesión obstructiva coronaria es casi nula, a mayor grado de calcificación mayor riesgo de complicación cardiovascular (234). Existen estudios que han demostrado una progresión más rápida de la placa calcificada respecto a la población seronegativa, con una HR 1,64 (1,13-3,14) (235). Además, el VIH se asocia con mayor prevalencia y extensión de la placa no calcificada, como demostró un metaanálisis que analizó población VIH asintomática en TAR y obtuvo que la prevalencia de placa no calcificada en arterias coronarias era 3 veces mayor que en los controles sin VIH, asociándose a niveles más bajos de linfocitos T-CD4 (236). Este tipo de enfermedad coronaria sólo puede detectarse mediante angiografía coronaria por TC o por resonancia magnética

cardiovascular. En ambas se observa un aumento de placas no calcificadas en la población VIH, incluso en aquellos con bajo riesgo o asintomáticos y a pesar de buen control virológico. Pero no resultan costo-efectivas de momento.

Otra técnica no invasiva, sencilla y barata es el índice tobillo/brazo (ITB), cociente de las presiones sistólicas de tobillo/brazo para cada miembro inferior, que se emplea para el diagnóstico de aterosclerosis sistémica, método de elección para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica (237). Un valor inferior a 0,9 indica existencia de estenosis mayor del 50% entre la aorta y las arterias distales de la pierna, lo que permite identificar EAP significativa que puede cursar a modo silente o con síntomas mal definidos. Valores > 1,4 suelen indicar calcificación arterial y, por tanto, rigidez. Ambos resultados patológicos asocian incremento de complicaciones cardiovasculares mortales y no mortales (238). La mayoría de los estudios sugieren una mayor prevalencia de ITB anormal en la población VIH respecto a la población general, sugiriendo como posibles factores el mayor grado de inmunosupresión ($CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$) o el tratamiento con IP o el abacavir además de la edad y la presencia de FRCV clásicos (239). Se considera que su rentabilidad es máxima en presencia de factores de riesgo asociados a EAP, como la DM y el tabaco (240).

El conocimiento de la presencia y extensión de la aterosclerosis subclínica sería útil como información complementaria en la estimación del RCV del paciente, para redefinir el RCV del paciente y realizar manejo más intensivo de los factores de riesgo en prevención primaria, especialmente en aquellos pacientes con riesgo intermedio (40).

1.7. Eventos cardiovasculares

1.7.1. Mortalidad Cardiovascular

Tras la introducción del TARGA en 1996, las principales causas de muerte en la población VIH se han modificado y la mortalidad global de la población VIH se ha reducido de 20 a 2 casos por 100.000 personas al año (37). A medida que las muertes relacionadas con el VIH y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida han disminuido, se ha producido un aumento relativo de la proporción de muertes atribuibles a enfermedades no definitivas de

sida, y entre ellas, la enfermedad cardiovascular ha pasado a ser una causa importante de muerte (73). Diferentes estudios de muerte cardiovascular sobre cohortes observacionales de población VIH de Europa y Norteamérica han demostrado que representan entre el 6,5-15% de las muertes (241).

Según el estudio de la cohorte Data Collection on Adverse Effect of Anti-HIV Drugs (D:A:D) que investiga la tendencia de mortalidad a lo largo del tiempo por todas las causas, en el que se incluyó a PVIH tratados con TARGA entre 1999 y 2011 en diferentes continentes, las causas de muerte más frecuentes en los pacientes con VIH entre 2009-2011 eran la secundaria a sida (29%), seguido de cánceres no sida (15%), enfermedad hepática (13%) y en cuarto lugar, la enfermedad cardiovascular (11%) (242). En este grupo de pacientes, el IAM suponía un 54,5% de la mortalidad CV.

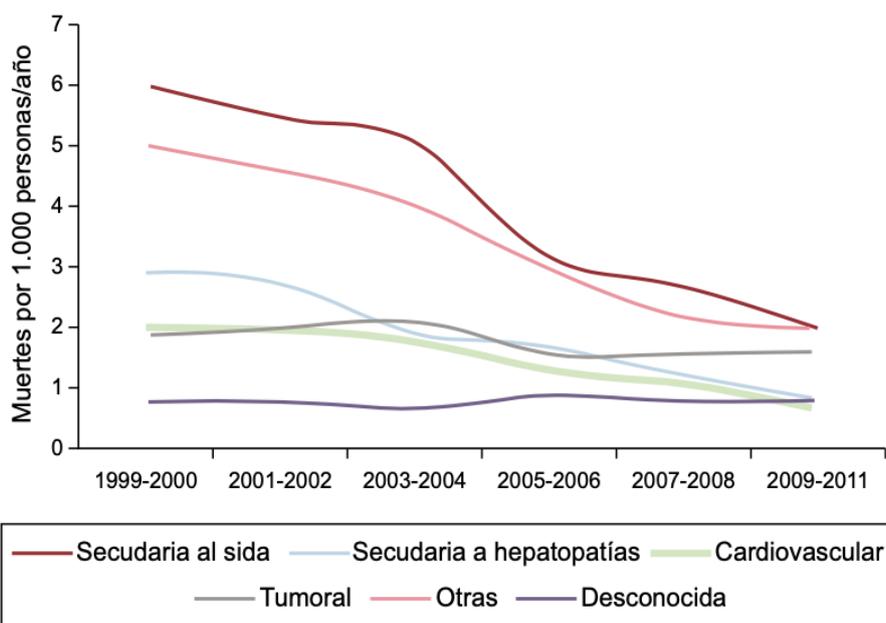


Figura 5. Cambios en las causas de mortalidad en los pacientes con infección VIH. Fuente: datos del estudio DAD.

Si bien la tasa de incidencia de mortalidad cruda fue de 12,7 por 1000 personas-año (IC 95%; 12,3-13,1), en el intervalo de tiempo del estudio, las muertes por todas las causas disminuyeron en un 48%, pasando de 15,5 muertes por 1000 personas-año en 1999 a 2000 a 9,1 muertes por 1000 personas-año en 2009 a 2011 y las muertes cardiovasculares también disminuyeron en un 50% durante este periodo de tiempo, pasando de 1,8 a 0,9 muertes por

1000 personas-año (242), probablemente por una mejora global de las medidas preventivas de las enfermedades cardiovasculares no específicas de VIH.

Otro estudio realizado en la misma época que el D:A:D en una cohorte de Nueva York, confirmaba que a pesar del descenso de la tasa de mortalidad por ECV de 5,1 a 2,7 por 1000 personas-año, la mortalidad proporcional debida a ECV entre las personas con VIH aumentó (del 6% en 2001 al 15% en 2012, $P < 0,001$). Y añadía, que estas fueron responsables de una mayor proporción de muertes en la población VIH en todos los grupos de edad hasta los 64 años, comparado con la población general (243). La tasa de mortalidad por ECV fue mayor entre las personas con carga viral elevada (>400 copias/mL) (RR 3,53 [IC del 95%, 3,21-3,87]), pero siguió siendo elevada entre las personas con supresión viral (<400 copias/mL) (RR 1,53 [IC del 95%, 1,41-1,66]) en comparación con la población general.

En España, existe un estudio sobre una cohorte de la población VIH de Navarra que compara la tendencia de la mortalidad y sus causas respecto a la población general, confirmando un exceso de muerte de 4,8 veces superior a la población general a pesar de una tendencia de disminución progresiva de tasa cruda de mortalidad asociada a VIH desde la instauración de TARGA, siendo el cáncer y la enfermedad cardiovascular la primera y segunda causa de muerte (3,3 y 1,5 muertes por 1000 personas-año, respectivamente) (244).

1.7.2. Cardiopatía isquémica

Desde finales de la década de los 90, se describieron casos de enfermedad coronaria severa en los pacientes VIH que recibían TARGA y han sido muchos los estudios realizados al respecto.

Las PVIH tienen un riesgo aumentado 1,5-2 veces de sufrir un IAM si lo comparamos con la población general (245,246).

La incidencia de IAM varía en los distintos estudios. El primer estudio se publicó en 2003 a partir de la cohorte D:A:D, que incluyó 33 347 pacientes VIH positivos, alertó sobre una tasa de IAM de 3,3 por cada 1000 pacientes/año (179).

Uno de los estudios clásicos que demuestra el aumento de riesgo de cardiopatía isquémica entre individuos con VIH comparado con la población seronegativa, se publicó en 2007 por Triant *et al.*, que tras el seguimiento de 3851 pacientes con diagnóstico VIH y 1 044 589 pacientes no VIH de dos hospitales estadounidenses entre 1996 y 2004, concluyeron que los pacientes con VIH tenían un riesgo relativo de 1,75 (IC 95% 1,51-2,02; $P < 0.0001$) de infarto de miocardio respecto a los no infectados, tras ajustar por edad, género, raza, hipertensión, diabetes y dislipemia (24). Llama la atención el RR (para VIH frente no VIH) de 2,98 (IC 95%: 2,33-3,75; $p < 0,0001$) para las mujeres y de 1,40 (IC 95%: 1,16-1,67; $p = 0,0003$) para los hombres tras el ajuste previamente comentado. Si bien la tasa de infarto de miocardio era muy superior a la reconocida por la cohorte D:A:D, 11,13 por cada 1000 personas-año (IC 95% 9,58–12,68), esto se interpretó en relación a la inclusión de pacientes de mayor edad y a ser una población estadounidense. Como limitación, este estudio no pudo incluir el tabaquismo como posible factor de confusión, factor de riesgo muy prevalente entre las PVIH (24).

Otro de los grandes estudios de cohortes entre pacientes con VIH y sin infección, fue el realizado por Veterans Aging Cohort Study (VACS). Tras incluir 82 459 participantes en el estudio, se obtuvo una razón de riesgo del 1,48 (IC 95% 1,27-1,72) de padecer un infarto de miocardio para los pacientes VIH respecto los no infectados, tras ajustar por los factores de riesgo de Framingham, comorbilidades y abuso de sustancias (27). Y esta relación se mantenía entre los veteranos a pesar de un buen control virológico (CV < 500 copias/ml) con una HR 1,39 (IC 95%, 1,17-1,66). Cuando se analizó por grupos de edad de 10 años, las mayores tasas de IAM por cada 1000 personas-año existían para los pacientes entre 40 y 69 años, (40 a 49 años, 2,0 (1,6-2,4) vs 1,5 (1,3-1,7); entre 50 a 59 años, 3,9 (3,3-4,5) vs 2,2 (1,9-2,5); entre 60 a 69 años, 5,0 (3,8-6,7) vs 3,3 (2,6-4,2), de forma significativa en todas ellas ($p < 0.05$), pero no para los más jóvenes o mayores de ese rango de edad (27).

Resultados similares en la cohorte de Kaiser permanente, donde Silverberg *et al.* a partir de 22 081 pacientes VIH calcularon un riesgo relativo de infarto de miocardio del 1,44 (IC 95% 1,27-1,64; $p < 0,001$) tras ajustar por factores de riesgo tradicionales, un 44% adicional de sufrir IAM entre la población VIH respecto a controles no VIH. Así mismo, se demostraba que, con una intervención adecuada y tratamiento precoz, evitando CD4 nadir por debajo

de 500 cel/mm³, se equipararía el riesgo al de la población general (RR = 0,85 (95% CI; 0,55-1,33; P= 0,002)), lo que sugiere que el control de la infección está relacionado con el riesgo de infarto (247).

En la conferencia de la Sociedad Internacional del sida (IAS 2021), se presentó un estudio retrospectivo de cohortes de la población de Reino Unido con VIH con un seguimiento de 20 años, periodo comprendido entre 2000 y 2020, con datos emparejados de pacientes VIH y no VIH, en el que se reveló un riesgo elevado en la población VIH de sufrir cardiopatía isquémica HR 1,59 (IC 95% 1,25-2,02), con un riesgo más marcado de sufrir un infarto de miocardio en la población femenina (HR 2,67) en comparación con la población masculina estudiada (HR 1,47) (248). Esto es relevante, ya que el prototipo de paciente a sufrir un IAM desde los primeros estudios parecía ser el hombre, probablemente por su mayor proporción de participantes en los estudios, porque en aquellos con proporción de mujeres representativa, y en los que estratifican el riesgo por sexo, confirman que existe un mayor riesgo relativo en ellas (24),(249). Otras características relacionadas con el mayor riesgo de cardiopatía isquémica en población VIH fueron la alta prevalencia de fumadores, edad media entre los 42-50 años, 10 años antes que aquellos con enfermedad coronaria sin VIH, y el perfil lipídico alterado, los niveles de HDLc eran más bajos en individuos con enfermedad coronaria que eran VIH respecto de aquellos no infectados (250).

A medida que aumenta el tiempo vivido con la infección, la tasa de incidencia de IAM aumenta, desde 0,43 casos por 1000 personas/año en pacientes con antecedentes de infección menor o igual a 5 años, hasta 2,65 casos por 1000 personas-año en aquellos con infección durante más de 15 años (37). Los pacientes VIH largos supervivientes conllevan aumento de riesgo de IAM de la misma forma que un incremento de edad lo provocaría, probablemente en relación con toxicidad farmacológica acumulada, como se ha comentado previamente. El estudio HOPS puso de manifiesto que la asociación entre el tratamiento con IP y la aparición de un IAM se mantenía inalterada tras introducir un ajuste de otros factores de riesgo (37). El mayor riesgo de infarto de miocardio con: lopinavir/ritonavir, indinavir, abacavir y didanosina (251).

La lesión coronaria típica que tiene lugar en la población general por los efectos de los FRCV clásicos suele cursar con afectación multivaso. En cambio, en el caso de las personas VIH, la afectación más frecuente es un único vaso (249), con escalas de riesgo con un TIMI Risk Score más bajas que individuos sin infección (250). Además, las placas suelen ser hiperecoicas y no calcificadas, en probable relación con la inflamación crónica y la activación inmunitaria más que a tratamiento antirretroviral (236).

1.7.3. Ictus

En la población VIH existe un aumento de riesgo de eventos cerebrovasculares reconocido desde el inicio de la epidemia, cuando los pacientes jóvenes tenían tres veces más riesgo de sufrir un ictus que la población general, principalmente cuando la enfermedad evolucionaba a sida, por las infecciones oportunistas, vasculopatías, coagulopatía y malignidad (252).

La incidencia de ictus isquémico ha ido descendiendo paulatinamente a lo largo de los años, secundariamente al mayor control virológico e inmunológico con el TAR, aunque existe un riesgo de ictus dos veces superior a la población general (29). Un metaanálisis reciente realizado por Gutierrez *et al.* encontró un riesgo de sufrir un ictus de 1,82 (IC 95%, 1,53-2,16) comparado con la población seronegativa (253).

Un amplio estudio retrospectivo de ámbito poblacional danés mostró una razón de tasas de incidencia de 1,6 (IC 95% 1,32-1,94) (39). En una cohorte americana estudiada por Chow *et al.* se calculó una tasa de incidencia de ictus isquémico de 5,27 por 1000 personas-año en las personas VIH, superior a 3,75 por 1000 personas-año encontrado en la población no HIV (26). Como en otros estudios, la población de mayor riesgo continúa siendo la más joven (grupos de edad 18-49 años), por un posible efecto más pronunciado del propio VIH en este grupo o un signo de que el mecanismo del ictus es ciertamente independiente de los FRCV clásicos (26,254). Asimismo, también se objetivó mayor riesgo en las mujeres, con una HR 2,16 (CI 95%, 1,53-3,04), frente a hombres, HR 1,18 (IC 95%, 0,95-1,47). Otros estudios han apoyado el mayor riesgo de ictus en la población femenina con VIH (39,40), demostrando un riesgo dos veces superior al de las mujeres seronegativas (HR 1,93; 95% CI, 1,31–2,85) (255).

Respecto a los factores de riesgo, las infecciones oportunistas suponen un riesgo menos frecuente que al inicio de la pandemia y los FRCV clásicos, particularmente el tabaquismo, hipertensión arterial y dislipemia son los que mayor riesgo asocian (26,29). Un metaanálisis de cinco estudios que incluían casi 90 000 adultos con VIH (entre 46 y 50 años) en tratamiento antirretroviral, el 1,8% sufrió accidentes cerebrovasculares isquémicos con una mediana de seguimiento de 4 años. Fueron predictores de riesgo independientes, además de los FRCV tradicionales, tanto la inmunosupresión como la viremia del VIH: niveles más altos de la carga viral del VIH y el recuento de células T CD4 < 200 cel/mm³, se asociaron con el ictus; el tratamiento antirretroviral tuvo un efecto neutro (256). Además, otro estudio de la cohorte de Kaiser Permanente, sugirió que en aquellos pacientes con buen control virológico y preservación de la inmunidad podría desaparecer el exceso de riesgo, al confirmarse que la mayor probabilidad de desarrollar ictus en esta población con VIH (HR 1,4, IC del 95% 0,8-1,4) disminuía al estratificarlo por número de CD4 recientes superiores a 500 copias/ml (RR 1,0, IC del 95% 0,8-1,4) y carga viral inferior a 500 copias/ml (RR 1,1, IC 95% 0,9-1,4), igualando el riesgo del evento a cifras de la población general (257). Otros factores como la coinfección con hepatitis C (frente a la infección por el VIH sola) puede aumentar aún más el riesgo de accidente cerebrovascular (258).

1.7.4. Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) es un potente indicador de afectación sistémica de la aterosclerosis y un fuerte predictor de muerte de causa cardiovascular, equivalente a la enfermedad coronaria o cerebrovascular (238).

La asociación entre el VIH y la enfermedad arterial periférica está poco investigada y los estudios han mostrado datos inconsistentes. La prevalencia en la población VIH varía según la cohorte estudiada, la mayoría de los estudios sugieren una alta carga de enfermedad arterial periférica en estos individuos (259–261), aunque no todos (240,262). El estudio más grande que evalúa el VIH como factor de riesgo para EAP fue el de la cohorte de Veteranos de EE.UU., que incluyó más de 90 000 participantes, hallando mayor tasa de incidencia entre la población VIH positiva (11,9 eventos por cada 1000 personas-año; 95% CI, 11,5–12,4) que

en la población VIH negativa (9,9 eventos por 1000 personas-año; 95% CI, 9,6–10,1), con un aumento del 19% del riesgo de EAP frente a la población no VIH (260). Las estimaciones en Sudáfrica sobre la enfermedad arterial periférica sugieren una prevalencia del 7% en la población VIH, con una edad media de 46 años, en comparación con la población general con estimaciones de prevalencia entre 3-9% en personas de 40-49 años (263,264).

Los factores de riesgo CV tradicionales también están asociados a la EAP en la población VIH, al igual que en la población general. El primer estudio publicado fue el realizado por Depairon *et al.* con el objetivo de determinar si los regímenes que incluían IP asociaban mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica a partir de la evaluación ecográfica de la arteria femoral y carotídea de alta resolución. Demostró que los pacientes VIH presentaban significativamente más afectación que los no infectados (55% frente a 38%; $p = 0,02$), destacando su asociación principalmente a tabaquismo y trastorno de lípidos, muy prevalentes en el grupo VIH (265). Otro estudio acorde con estos resultados fue el realizado por Periard *et al.*, mediante un estudio transversal que evaluó la prevalencia de EAP en 92 personas adultas con VIH (61.9% fumadores activos) comparando con un grupo control de 32 pacientes seronegativos y fumadores, mediante un cuestionario de claudicación y la medición del índice tobillo-brazo en reposo y después de hacer ejercicio. Con una edad media de 49,5 años, se obtuvo que el 15,2% informaba de claudicación y el 20,7% (95% CI, 12,2%–29,1%) de la población VIH presentaba enfermedad arterial periférica hemodinámica (9,8% ITB patológico en reposo y 10,9% tras el ejercicio), en comparación con el 3% prevista en la población general a los 60 años. En el grupo control no hubo ningún paciente claudicante, ningún ITB en reposo patológico y 6,3% fueron patológicos tras el ejercicio. Fueron predictores de riesgo independiente la edad, diabetes, tabaco y CD4 bajos < 200 cel/mm³ (259).

En el estudio de la cohorte de veteranos, además, se corroboró que el riesgo de eventos de EAP aumentaba para aquellos con carga viral > 500 copias/mL (HR 1,51; 95% CI, 1,38–1,65) y se multiplicada casi dos veces en aquellos con recuentos sostenidos de células T CD4+ < 200 cel/mm³ (HR 1,91; 95% CI, 1,71–2,13); mientras que para aquellos con recuentos sostenidos de células T CD4+ ≥ 500 cel/mm³ no había un exceso de riesgo de eventos de EAP (HR 1,03; 95% CI, 0,96–1,11) (260).

El último estudio longitudinal prospectivo publicado a partir de la cohorte danesa del estudio Copenhagen Comorbidity in HIV Infection (COCOMO), ha demostrado tras una mediana de seguimiento de 2,3 años, que de 844 pacientes seguidos, el 3,6% desarrolló EAP subclínica de novo. El diagnóstico se hacía con medición ITB a la inclusión normal y un control a los dos años. Como factores de riesgo relacionados con EAP de novo, en el análisis multivariante, la diabetes (RR 4,90; 95% IC, 1,99-12,1), el recuento actual de CD4 <350 cel/mm³ (RR 2,66; 95% IC, 1,06-6,71), la mayor duración del tratamiento antirretroviral (RR 1,88; IC 95%, 1,06-3,33) por década, y el aumento de concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad (RR 1,33; 95% IC, 1,08-1,63) por duplicado, y de interleucina-6 (RR 1,38; 95% IC, 1,06-1,80) por duplicado, por lo que parece que la exposición prolongada de la terapia antirretroviral y los marcadores inflamatorios también tienen un posible papel en la patogénesis de la EAP (266).

1.8. Evaluación del riesgo cardiovascular

A nivel global, la forma más coste-efectiva de controlar la importante carga sanitaria y la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares consiste en reducir su incidencia a través de la prevención. Esta se fundamenta, por un lado, en las intervenciones poblacionales en salud pública que se basan en la promoción de estilos de vida saludables como la actividad física, la dieta equilibrada y la abstinencia del tabaco y, por otro, en intervenciones individuales mediante el cribado del RCV absoluto oportunista durante la consulta médica, en personas asintomáticas y aparentemente sanas, con riesgo estimado aumentado por la historia clínica (267).

El aumento de RCV en las PVIH es el doble comparado con la población general y los grandes estudios de cohortes han sugerido que el aumento del riesgo persiste tras controlar los factores de riesgo tradicionales, en probable relación a la inflamación sistémica causada por el propio virus. Aunque las guías más actuales, como las de prevención de RCV y tratamiento de la dislipemia europeas y americanas, reconocen la infección por el VIH como un “modificador del riesgo”, hasta ahora no se han ofrecido recomendaciones cardioprotectoras específicas para esta población y se han adoptado las estrategias de prevención y tratamiento establecidas para la población general, considerando extrapolable el beneficio (28,268–270).

Respecto a la evidencia disponible sobre el beneficio clínico que podría tener en las PVIH el control de los FRCV, un estudio en la cohorte estadounidense NA-ACCORD, demostró que el abandono del tabaco evitaría el 37% de los infartos de miocardio, la prevención de la hipertensión arterial y de la dislipemia contribuirían a evitar un 42% y un 44%, respectivamente (271). Sobre los factores relacionados con el virus, iniciar el TAR (evitando la inmunodeficiencia y viremia mantenida) y la prevención de la hepatitis C, serían las medidas que más contribuirían a su prevención con una reducción del 12% y 13%, respectivamente (271).

Se ha publicado recientemente el ensayo norteamericano REPRIEVE (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV), el mayor estudio de intervención (no observacional) y distribución aleatoria realizado en el campo del VIH hasta la fecha. Este ensayo clínico fase III ha incluido 7769 pacientes en 12 países de América, Europa, África y Asia, diseñado para analizar si una estatina (pitavastatina) podía reducir los eventos CV en PVIH con un RCV a 10 años bajo-moderado según la escala de la Sociedad Americana de Cardiología AHA/ACC Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score (ASCVD), sin indicación de tratamiento hipolipemiante en base a criterios generales. El objetivo principal del estudio fue la existencia de un evento cardiovascular mayor, definido como un combinado de muerte de origen cardiovascular (IAM, hospitalización por angina inestable, ictus, accidente isquémico transitorio (AIT), isquemia arterial periférica) o necesidad de revascularización coronaria, carotídea o de una arteria periférica. El ensayo tuvo que detenerse precozmente por su eficacia tras una mediana de seguimiento de 5,1 años. La incidencia de un primer evento cardiovascular mayor fue de 4,81 por 1000 persona-año en la rama de pitavastatina y 7,32 por 1000 persona-año en la rama de placebo, (HR 0,65; 95 % [IC], 0,48 a 0,90; P = 0,002) (272). Consiste, por tanto, en el primer estudio que ha demostrado la disminución del riesgo del 35% con una estatina en las PVIH con perfil de riesgo cardiovascular bajo-moderado (272,273). Este beneficio excede el beneficio cardiovascular previsible por la reducción de los niveles de LDLc, apoyando el posible efecto de las estatinas sobre la reducción de marcadores de inflamación, como ya demostró el estudio JUPITER (aunque este estudio no incluía PVIH) o el estudio SATURN-HIV (274,275). Esto ha supuesto el desarrollo de la primera estrategia en prevención primaria adaptada a las PVIH con un cambio reciente en las principales guías de práctica clínica (276–278).

Es fundamental, por tanto, identificar aquellos adultos VIH con mayor riesgo CV. Las guías recomiendan la estimación del RCV a partir de escalas de predicción de riesgo absoluto de ECV y el control de los distintos FRCV tradicionales según el resultado (38). Esto permite priorizar las intervenciones de prevención cardiovascular de modo más eficiente que el abordaje de cada factor de riesgo por separado. No se incluyen aquellas personas con ECV diagnosticada, DM tipo 2 o DM tipo 1 con afectación de órgano diana, ni pacientes con ERC moderada o grave, ya que se consideran pacientes de muy alto riesgo, subsidiarias de iniciar tratamiento de los diferentes FRCV desde el diagnóstico (270).

La estimación global del RCV se puede realizar mediante cualquier ecuación de RCV convencional: escala Framingham original, Framingham global CVD, REGICOR, SCORE, ATP-III risk calculator, QRISK, ACSVD de la AHA/ACC... Siendo recomendable utilizar aquellas generadas en las cohortes de los países en los que se aplican y validadas en cohortes diferentes del mismo país (279,280).

Durante décadas, el cálculo de riesgo absoluto de presentar un episodio coronario a 10 años se basó en la ecuación de Framingham original (FHS), escala sobre la que se han comparado todas las desarrolladas posteriormente. Realizada a partir de una cohorte de adultos de Estados Unidos, como limitación, en países con menor incidencia de eventos coronarios que en Norteamérica tiende a sobreestimar el riesgo, como en la población española donde un estudio demostró una sobreestimación del RCV real hasta 2,5 veces (281). Con este motivo el proyecto ReGiCor (Registre Gironi del Cor) desarrolló la escala REGICOR, una adaptación de la ecuación de Framingham recalibrada para la población española, que ha demostrado predecir adecuadamente los episodios coronarios en nuestra población (267). En 2008 se publicó una revisión de la escala de Framingham que predice eventos cardiovasculares global fatal y no fatal (eventos coronarios, cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca), actual escala de referencia (282).

Otra función desarrollada posteriormente sería la escala de riesgo del proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), diseñada con datos acumulados de cohortes poblacionales de 12 países europeos, para la predicción de la mortalidad cardiovascular a los 10 años en la población general europea. En sus últimas actualizaciones se ofrecen versiones especí-

ficas y calibradas para cada país, diferenciando entre aquellos de mayor y menor riesgo; en este último grupo se incluiría España (43,281).

La escala AHA/ACC ASCVD fue diseñada por la Asociación Americana del Corazón y el Colegio de Cardiólogos Americano, a partir de cuatro cohortes poblacionales de Estados Unidos que registraban episodios cardiovasculares clínicamente significativos. Predice la probabilidad de sufrir un episodio cardiovascular fatal y no fatal (IAM, enfermedad coronario o ictus) en los siguientes 10 años. Además, ofrece la posibilidad de calcular el RCV a lo largo de la vida en menores de 40 años. Como limitación, no está validada en España, y en general, tiene escasa validación fuera de Estados Unidos, pero es la que mejor se comporta en los estudios comparativos (280).

Múltiples estudios han mostrado la pérdida de precisión de estas escalas cuando se aplican en las PVIH, con una tendencia global a la infraestimación del RCV. La mayoría de las escalas tienen una buena discriminación, es decir, separan correctamente los sujetos con episodios cardiovasculares de los que no los tienen, pero suelen tener una calibración moderada, esto es, la capacidad de la escala para predecir los episodios cardiovasculares observados (280). En un estudio realizado por Triant *et al.* se evaluaron tres de las funciones de predicción de RCV establecidas para la población general (las dos ecuaciones de Framingham (eventos coronarios y eventos cardiovasculares globales) y la ecuación de ASCVD de AHA de 2013), en 1272 hombres de la cohorte Partners HIV. La calibración fue subóptima en los 3 modelos, tanto en su estado original como tras recalibrar con las características basales de la cohorte VIH (283). La escala de Framingham coronaria consiguió la mejor capacidad discriminativa con un estadístico C estadístico 0,68. Un estudio posterior evaluaba el comportamiento de estas tres funciones, esta vez comparando ambos sexos de dos cohortes estadounidenses, la cohorte Partners HIV y la cohorte Kaiser Permanente HIV (KPNC), y demostró además del infradiagnóstico del riesgo por las 3 escalas, una subestimación más pronunciada entre las mujeres por todas las funciones, y una discriminación subóptima, que difería según el sistema de atención sanitaria, con estadístico C más alto para KPNC (284). En la misma línea, en el estudio realizado en la cohorte HOPS. La que peor discriminó a los pacientes con MACE fue la SCORE (Estadístico C 0,59) (285). Otro estudio sobre la cohorte Athena confirmó peor

resultado de discriminación (estadístico C 0,74) y calibración (cociente esperados/observados 1,74) de la escala SCORE-NL frente a la escala ASCVD y Framingham, aun siendo una cohorte europea para la que se ha desarrollado esta escala (286).

En la población española con VIH, un estudio realizado sobre una cohorte de Barcelona, tras comparar la FHS y REGICOR, concluía que esta última predice adecuadamente los episodios isquémicos coronarios, pero infraestima los episodios cardiovasculares, en los que la precisión fue mayor en la escala Framingham original (287).

Se cree que la ausencia de parámetros relacionados con la infección por VIH en las escalas desarrolladas para la población general pueden ser una causa de esta falta de precisión, subrayando la necesidad de disponer de funciones específicas para el VIH que garanticen una óptima prestación de la actividad preventiva. Con esta hipótesis se desarrolló la escala específica del grupo D:A:D para estimar el riesgo de ECV a 5 años, incluyendo parámetros como el recuento de CD4 o el uso de fármacos antirretrovirales asociados a RCV, como abacavir, para mejorar la capacidad predictiva de riesgo (288). Los estudios de validación interna-externa en la cohorte DAD tras una recalibración y optimización de la escala en 2016, informaron resultados óptimos en el estudio comparativo con la escala Framingham dentro de la misma cohorte (288), confirmándose esta superioridad por otros autores (289). Sin embargo, en los estudios que han intentado validar el modelo en su cohorte, como los realizados en la cohorte Athena y HOPS, muestran una calibración moderada (cociente E/O 0,74 y 0,8, respectivamente) y moderada discriminación (Estadístico C 0,77 y 0,72, respectivamente) (285,286). Además, se resalta que es poco práctica y difícil de utilizar en la práctica clínica, e incluye TAR ya no de uso habitual.

Recientemente, Karanika *et al.* ha publicado una nueva escala, HIV-CARDIO PREDICT Score, que tiene como objetivo la estimación de enfermedad cardiovascular a 10 años, que alcanza un AUC 0,989; (95% CI: 0,986–0,993), y validación externa adecuada (con un AUC 0,96), incluyendo variables demográficas, incluyendo la carga viral pico o cifra nadir CD4 (290).

Por último, el grupo de trabajo ReGiCor ha desarrollado la escala COMVIH-COR para la población española VIH, una adaptación de la escala de Framingham teniendo en cuenta que, a igualdad de FRCV, los pacientes tienen un 70% más de riesgo que la población general

de desarrollar un infarto o una angina de pecho a 10 años (291). Esta escala predice el riesgo para eventos coronarios (IAM/angina) y está pendiente de validación externa en una cohorte multicéntrica de nuestro país, que se inició en 2016, por lo que todavía no disponemos de estudios comparativos con esta escala.

Conociendo las limitaciones previamente descritas y hasta disponer de una función más adecuada para la población VIH, en las últimas guías clínicas de la EACS se recomienda emplear la escala SCORE en su última versión, SCORE-2 y SCORE-OP (279). En España, GESIDA recomienda la escala de Framingham-REGICOR adaptada a la población española y la escala de la sociedad Americana de Cardiología AHA/ACC ASCVD (38,280).

1.9. Abordaje del riesgo cardiovascular en prevención primaria en la población VIH

De acuerdo con la guía de alteraciones metabólicas GESIDA 2017, EACS 2023 y de la IDSA 2020 según lo que recomienda la AHA/ACC, entre las recomendaciones destacadas se incluyen el control de la replicación del VIH mediante el diagnóstico e inicio precoz del TAR, la monitorización anual centrada en los FRCV tradicionales (HTA, DM y dislipemia), así como la evaluación de los cambios de composición corporal (IMC), además de un electrocardiograma basal y anual si el régimen de TAR puede provocar alteraciones eléctricas cardiacas (279,292).

Es imprescindible, al diagnóstico de infección por VIH, evaluar los antecedentes familiares, estilo de vida y FRCV tradicionales, antes de iniciar el tratamiento antirretroviral, entre 1 y 3 meses desde su instauración y posteriormente, repetir con los cambios de tratamiento.

Para la valoración global del RCV y la toma de decisiones terapéuticas, se recomienda el cálculo al diagnóstico del RCV con la función predictiva de RCV más recomendada para nuestra población y repetir anualmente. También es recomendable considerar el resto de factores potenciadores que puedan estar asociados al paciente: la infección por VHC, síndrome metabólico, la lipodistrofia o esteatosis hepática, fracaso o falta de adherencia al tratamiento, exposición prolongada a viremia por VIH o CD4 bajos (<350 cel/mm³) (40); puede ser de utilidad para recalcular la estimación del riesgo y reforzar la justificación para iniciar tratamiento

con estatinas (268). En función del riesgo se recomendará un tipo de tratamiento diferente. Tras los resultados del ensayo clínico REPRIEVE, se han actualizado las principales guías de práctica clínica ampliando las recomendaciones sobre el uso de estatinas a todas aquellas PVIH mayores de 40 años con riesgo cardiovascular leve a moderado, siempre tras realizar una evaluación integral de riesgos y beneficios, tomando una decisión informada individualizada para la prescripción (276–278).

Es fundamental elegir el TAR más adecuado teniendo en cuenta el RCV de cada paciente. En pacientes naïve con múltiples factores de riesgo CV, se recomienda iniciar tratamiento con perfil metabólico más favorable, como los tratamientos actuales de primera línea. En ocasiones puede ser necesario cambiar el tratamiento antirretroviral por este motivo, siempre que no se comprometa la eficacia inmuno-virológica. Aquellos que ya están en tratamiento y que desarrollen trastornos metabólicos o empeoramiento en el perfil CV (con un riesgo mayor o igual a 10% SCORE), se podría modificar el régimen de TAR: 1) sustituir zidovudina o abacavir por tenofovir difumarato; 2) IP asociados a anomalías lipídicas se pueden sustituir por un ITINN (como rilpivirina o doravirina) o INI no potenciados, que se sabe que causan menos alteraciones metabólicas y/o menor riesgo de ECV, incluso antes de iniciar tratamiento hipolipemiante, siempre que no se comprometa su efectividad (279). En los ensayos clínicos de “switching” se han visto niveles de lípidos favorables en comparación con la permanencia del régimen original, pero no ha demostrado otro beneficio CV por el momento (293,294).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad ha aumentado la esperanza de vida de las PVIH, sin embargo no se ha conseguido la restauración completa de la salud. La infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica con la que los pacientes envejecen de forma prematura, desarrollando enfermedades asociadas a la edad una década antes que el resto de la población (18). Está demostrado que el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular es aproximadamente el doble en PVIH que en la población general (29). Actualmente la ECV constituye la cuarta causa de muerte en la PVIH. Sin embargo, pueden haber factores que modifiquen en nuestro medio estos hallazgos descritos en la literatura, como la variación en la prevalencia de los FRCV, en el control del VIH o en el TAR administrado. Por ello sería interesante analizar la prevalencia de FRCV en nuestro medio y si la tasa de MACE es similar a la de las cohortes de PVIH descritas hasta ahora.

Por otro lado, se han realizado numerosos estudios para intentar determinar los factores relacionados con el aumento de RCV en las PVIH. Entre los descritos se encuentra el aumento de la prevalencia de FRCV clásicos asociados al envejecimiento y otros asociados a la infección por VIH, como el TAR o los fenómenos de inmunosenescencia e inmuoactivación. A pesar de estos esfuerzos, aún no se conoce completamente la etiopatogenia de este aumento de RCV en las PVIH. Nos parece importante determinar la influencia de cada uno de estos factores en la aparición de eventos cardiovasculares en nuestra cohorte. Es para nosotros de especial interés conocer aquellos factores modificables asociados a la propia infección por VIH (como el TAR o el control virológico) o los FRCV clásicos (por ejemplo el tabaco) ya que tendrían una aplicación en la práctica clínica diaria.

Por último, para la evaluación del RCV global en la población VIH, hasta ahora se han empleado escalas de predicción de RCV desarrolladas para la población general, que son poco precisas en las PVIH. En los últimos años, se han desarrollado escalas adaptadas a PVIH, siendo conveniente comprobar su utilidad en la predicción de eventos en dicha población. Entre ellas se encuentra la escala COMVIH-COR que es una adaptación de la escala Framingham para las PVIH en España, que está pendiente de validación. En prevención primaria es fundamental emplear la ecuación que mejor identifique el riesgo de cada individuo y aplicar las medidas más recomendadas, con el fin de reducir la morbimortalidad cardiovascular en estos

pacientes. Consideramos relevante determinar la capacidad predictiva que tienen la escala COMVIH-COR y la escala SCORE en nuestra población para poder determinar cuál de ellas presenta mayor utilidad en la práctica clínica en las PVIH.

Por todos estos motivos nos parece importante conocer los factores predictores de MACE en nuestra cohorte de PVIH, así como la incidencia de MACE y comparar la capacidad predictiva de dos de las escalas de RCV más usadas (COMVIH-COR y SCORE).

3. HIPÓTESIS

General:

1. Las PVIH de nuestro medio presentan un perfil de RCV y tasa de MACE superior a la población general, similar a lo descrito en otras cohortes de PVIH. En base a esto es probable que los factores predictores de MACE incluyan no solo FRCV tradicionales sino también aquellos relacionados con la propia infección por VIH.

Específicas:

2. La escala de riesgo cardiovascular SCORE, desarrollada para la población general, debe tener baja capacidad predictiva para nuestra cohorte de PVIH.
3. La escala de riesgo cardiovascular COMVIH-COR, que es una adaptación de la escala Framingham para pacientes españoles con VIH, debe tener buena capacidad predictiva de MACE en nuestra cohorte y, en consecuencia, debe ser superior a la escala SCORE.

4. OBJETIVOS

General

Analizar los factores de riesgo cardiovascular y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en PVIH en nuestro medio, así como la capacidad predictiva de diferentes escalas de riesgo cardiovascular.

Específicos

- Describir los principales factores de riesgo cardiovascular en la cohorte de PVIH en nuestro medio.
- Estimar la tasa de eventos cardiovasculares mayores y determinar la frecuencia de mortalidad cardiovascular en la cohorte de PVIH.
- Identificar los factores predictores de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en las PVIH, con especial atención a aquellos relacionados con la infección por VIH, como son el control inmuno-virológico y el tratamiento antirretroviral.
- Evaluar la capacidad predictiva de las escalas de riesgo cardiovascular SCORE y COMVIH-COR para eventos cardiovasculares mayores.
- Comparar la capacidad predictiva para eventos cardiovasculares de ambas escalas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y unicéntrico en el que se realiza un diseño transversal descriptivo para caracterizar a los PVIH de la cohorte evaluada, y un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretende conocer la incidencia de MACE definido como: enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, ictus o enfermedad vascular periférica) y/o muerte cardiovascular; los factores predictores de estos eventos; así como establecer la capacidad predictiva de eventos cardiovasculares de la escala COMVIH-COR y SCORE de la población de estudio.

5.2. Sujetos del estudio

5.2.1. Criterios de inclusión

Sujetos diagnosticados de VIH que acudieron a consulta de Medicina Interna (Unidad VIH) del Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, entre enero 2009 y diciembre 2010.

5.2.2. Criterios de exclusión

- La imposibilidad de acceder a la historia clínica para poder recoger datos mínimos de filiación y acerca de los antecedentes personales y la infección por VIH.
- La ausencia de seguimiento en consulta tras la primera visita.
- Antecedente de evento cardiovascular previo a la fecha de inicio de observación.

5.2.3. Población de referencia

Los sujetos incluidos pertenecen al área sanitaria I de la región de Murcia (Murcia Oeste) que abarca a las poblaciones de Alcantarilla, Alcantarilla- Sangonera, Alhama, Mula, Campo de Cartagena, Espinardo, Murcia- La Alberca, Murcia- Algezares, Murcia- Barrio del Carmen (C.S. Barriomar y C.S. Aljucer), Murcia- Nonduermas, Murcia- San Andrés, Murcia- La Ñora, Murcia- El Palmar y Librilla. Su población es de 270856 usuarios de TSI.

5.3. Marco muestral y tamaño de la muestra

Se seleccionaron todos los pacientes que acudieron a consulta de Medicina Interna (Unidad de VIH) del Hospital Virgen de la Arrixaca en el periodo de tiempo definido anteriormente (Enero 2009- Diciembre 2010) y que tuvieron, al menos, dos visitas en la consulta.

Se realizó seguimiento de los pacientes hasta una fecha final común (septiembre 2023) o hasta el primer episodio cardiovascular, ya que sólo se ha contabilizado éste para el análisis estadístico. Se consideraron casos censurados la pérdida de seguimiento y los éxitus por causa no cardiovascular.

El marco muestral o “listado” de elementos que constituyen las unidades de muestreo de la población de estudio, se obtuvo a partir de los ficheros que existen en la consulta.

La estimación del tamaño muestral para alcanzar el objetivo principal del estudio estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y no fueron excluidos. Dado que se registraron todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no se calculó tamaño muestral a partir de métodos estadísticos.

5.4. Fuentes de información y técnica de recogida de datos

5.5. Fuentes de datos

La obtención de datos se ha basado en las historias clínicas en papel o digitalizadas del hospital, siendo datos fundamentados en datos secundarios, al no estar recogidos directa y exclusivamente para la realización de una investigación.

5.6. Instrumentos para la recogida de datos

La información de los pacientes de la muestra se obtuvo de la historia clínica electrónica o en papel, conservada en consulta de Medicina Interna del centro hospitalario. La parte digitalizada se recogió a partir del sistema informático de gestión sanitaria desarrollado para

el Servicio Murciano de Salud, conocido como SELENE (Siemens Health Services, Madrid, España), que integra información de atención primaria y especializada.

Se ha diseñado un cuaderno de recogida de datos para este propósito, en un fichero protegido con clave, que contenía precodificadas las variables del estudio. Este cuaderno ha sido debidamente custodiado por el investigador principal. No se recogieron nombres ni iniciales de los sujetos ni se facilitaron datos a terceras personas ajenas al estudio.

5.7. Controles de calidad de la recogida de datos

La calidad de la información recogida en este estudio dependerá de los distintos errores que puedan haber coincidido en la historia clínica, entrevista clínica y en el uso de otras fuentes de información sobre la evolución del paciente que se han empleado para extraer los datos; también dependerá de las personas que realizaron la recogida de datos y todo el proceso podría ser erróneo si los datos no son recogidos adecuadamente. Con el interés por evitar posibles errores, se han adoptado las siguientes medidas:

- Formación y entrenamiento adecuado de las personas responsables de la recogida de datos anterior al inicio de esta.
- Control, revisión y corrección de errores e inconsistencias subsanables del cuaderno de recogida de datos durante su elaboración. Los controles metodológicos y de calidad se realizaron utilizando las técnicas habituales de detección y corrección de errores previo a análisis principales y a la fase de interpretación de los datos.
- Durante el análisis: se realizó un control de la información obtenida realizada como parte integrante y previa al análisis estadístico de los datos. Cumpliendo las 4 fases: introducción de datos en el ordenador, depuración, transformación y análisis exploratorio o análisis preliminar de los datos.

5.8. Variables del estudio

5.8.1. Variables administrativas y de gestión

- *Número historia clínica*: número automático asignado por el programa informático de admisión del hospital

5.8.2. Variables sociodemográficas:

- *Fecha de nacimiento*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- *Edad al diagnóstico*: variable cuantitativa continua expresada en años.
- *Edad al MACE y/o final del seguimiento*: variable cuantitativa continua expresada en años.
- *Sexo*: variable cualitativa dicotómica (Hombre/Mujer).
- *Raza*: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Raza negra frente al resto.

5.8.3. Factores de riesgo cardiovascular basales (a la inclusión en el estudio):

- *Hipertensión arterial*: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como: antecedente de HTA en la historia clínica, cifras de tensión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica superior a 90 mmHg en al menos dos ocasiones o tratamiento actual con antihipertensivos.

Cifra de tensión arterial a su inclusión: variable cuantitativa continua expresada en mmHg.

- *Diabetes Mellitus*: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida como antecedente reflejado en la historia clínica, tratamiento antidiabético actual o glucemia basal mayor de 126 mg/dL, glucemia tras sobrecarga oral de glucosa mayor de 200 mg/dL, hemoglobina glicosilada > 6,5% o síntomas clásicos de hiperglucemia con un valor de glucemia mayor de 200 mg/dL independiente de la situación de ayuno.

- *Dislipemia*: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se define por antecedente reflejado en la historia clínica, tratamiento hipolipemiente actual o cifra de colesterol mayor de 200 mg/dL.

Cifra de Colesterol total, LDLc y HDLc a su inclusión: variables cuantitativas continuas expresadas en mg/dL.

- *Hipertrigliceridemia*: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida por cifra de triglicéridos mayor de 200 mg/dl, estar en tratamiento con fármacos que reduzcan los triglicéridos o estar reflejado en la historia clínica como antecedente.

Cifra de Triglicéridos a su inclusión: variable cuantitativa continua expresada en mg/dL.

- *Hábito tabáquico*: variable cualitativa dicotómica (Si/no) definida como fumador activo al consumo actual de tabaco (al menos un cigarrillo en los últimos seis meses); entendiéndose por no fumador aquel que nunca ha fumado o ha fumado menos de 100 cigarrillos en toda su vida; según se encontraba recogido en la historia clínica.
- *Consumo de otros tóxicos*: variable cualitativa dicotómica (Si/No).

Tipos de tóxicos: variable cualitativa politópica (cocaína, marihuana, heroína, alcohol, otros)

- *Filtrado glomerular estimado por CKD-EPI*: variable cuantitativa continua expresada en ml/min/1.73 m².

5.8.4. Historia de la infección por VIH

- *Fecha del diagnóstico de infección por VIH*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- *Enfermedad definitoria de sida*: variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- *Tipo de enfermedad definitoria de sida*: definida según el listado de enfermedades definitorias de sida de CDC 1993, se registró solo la primera padecida según la historia clínica. Variable cualitativa politópica (Tuberculosis, infección por micobac-

terias atípicas, retinitis por CMV, candidiasis esofágica, neumonías bacterianas de repetición, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, síndrome consuntivo asociado a VIH, toxoplasmosis cerebral, encefalopatía por VIH, leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptococosis extrapulmonar, diarrea por *microsporidium*, bacteriemia recurrente por salmonella, Linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, infección por VHS).

- *Mecanismo de transmisión de la enfermedad*: variable cualitativa politópica (adicto a drogas por vía parenteral, heterosexual, hombres que tienen sexo con hombres o bisexual, hemoderivados, vertical, desconocido).
- *Nadir de linfocitos T-CD4*: variable cuantitativa continua medida por células por mililitro.
- *Cociente de linfocitos T CD4/CD8 en nadir*: variable cuantitativa continua.
- *Cifra Linfocitos T-CD4 totales a la inclusión*: variable cuantitativa continua medida por células por mililitro.
- *Cociente CD4/CD8 a la inclusión*: variable cuantitativa continua.
- *Carga viral al diagnóstico*: variable cuantitativa continúa expresada en copias por mililitro.
- *Carga viral de VIH a la inclusión*: variable cuantitativa continúa expresada en copias por mililitro.
- *Tratamiento antirretroviral*: Definido como toma de tratamiento antirretroviral al diagnóstico y/o durante el seguimiento, previo a la inclusión.
- *Fecha de inicio de tratamiento*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- *Fecha de fin de tratamiento*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- *Interrupciones de tratamiento antirretroviral*: variable cualitativa dicotómica (Si/No).

- *Exposición previa o actual a tratamiento antirretroviral:* Definido como cualquier tratamiento antirretroviral que haya llevado el paciente al menos durante un mes desde el diagnóstico.
- *Exposición previa a inhibidores de la proteasa:* variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de inhibidores de la proteasa al menos durante un mes previo a la inclusión.
- *Exposición previa a lopinavir/ritonavir:* variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de inhibidores de lopinavir/ritonavir al menos durante un mes previo a la inclusión.
- *Exposición previa a abacavir:* variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de inhibidores de abacavir al menos durante un mes previo a la inclusión.
- *Exposición previa a indinavir:* variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de inhibidores de indinavir al menos durante un mes previo a la inclusión.
- *Exposición previa a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos:* variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos al menos durante un mes previo a la inclusión.
- *Exposición previa a inhibidores de la integrasa:* variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de inhibidores de la integrasa al menos durante un mes previo a la inclusión.
- *Tiempo de exposición a tratamiento antirretroviral:* definido como número de meses acumulados de la toma de tratamiento antirretroviral desde el diagnóstico y/o durante el seguimiento, previo a la inclusión.
- *Tiempo de exposición a inhibidores de la proteasa:* variable cuantitativa continua expresada en meses.
- *Tiempo de exposición a lopinavir/ritonavir:* variable cuantitativa continua expresada en meses.

- *Tiempo de exposición a abacavir*: variable cuantitativa continua expresada en meses.
 1. Exposición < 6 meses: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de abacavir durante un periodo acumulado inferior a 6 meses.
 2. Exposición entre 6 meses y 1 año: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de abacavir durante un periodo acumulado igual o superior a 6 meses e inferior a 12 meses.
 3. Exposición > 1 año: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definido como la toma de abacavir acumulado durante un periodo superior a 12 meses.
- *Tiempo de exposición a indinavir*: variable cuantitativa continua expresada en meses.
- *Tiempo de exposición a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos*: variable cuantitativa continua expresada en meses.
- *Tiempo de exposición a inhibidores de la integrasa*: variable cuantitativa continua expresada en meses.
- *Fecha final de seguimiento*: definida como última fecha en la que se tuvo contacto con el paciente que no había tenido éxito y/o evento.

5.8.5. Comorbilidades a la inclusión

- *Enfermedad renal crónica*: Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m² según la ecuación CKD-EPI.
- *Infección crónica por VHC*: variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como la presencia de ARN-Virus hepatitis C en sangre medido por PCR durante más de 6 meses; considerando que no tenían infección aquellos pacientes con PCR negativa.

5.8.6. Eventos

A. Eventos cardiovasculares:

- *Accidente cerebrovascular*: Definida como la presencia de ictus isquémico o hemorrágico. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Fecha de evento*: variable tipo fecha (DD-MM-AA)
- Tipo de accidente cerebrovascular:
- *Accidente isquémico transitorio*: signos o síntomas de disfunción neurológica que duran menos de 24 horas sin evidencia de lesión en técnicas de neuroimagen. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Ictus isquémico*: Se define como signos o síntomas de disfunción neurológica secundarios a un infarto del sistema nervioso central con evidencia de lesión en técnica de neuroimagen. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Ictus hemorrágico*: Definido como signos o síntomas de disfunción neurológica de etiología hemorrágica, epidural, subdural o subaracnoidea. No se incluyeron los ictus hemorrágicos de pacientes hemofílicos. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Cardiopatía isquémica*: Definida como IAM o angina. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Fecha de evento*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- Tipo de evento vascular coronario:
- *Infarto agudo de miocardio*: Definido como la evidencia de necrosis miocárdica ante un paciente con características clínicas consistentes en isquemia, se incluyeron los diagnósticos de SCACEST, SCASEST, intervencionismo coronario o cirugía de revascularización coronaria. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Angina*: incluye angina estable, síndrome coronario agudo sin elevación ST tipo angina inestable. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

- *Arteriopatía periférica*: Definida como síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90, historia de claudicación intermitente y/o intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia). Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Fecha evento*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).

B. Mortalidad:

- *Éxitus*: definido como muerte por cualquier causa. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Fecha de éxitus*: variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- *Causa de éxitus*: variable cualitativa politópica (sida, neoplasia, cardiovascular, otras, indeterminada).
- *Muerte cardiovascular*: variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- *Causa de éxitus de origen cardiovascular*: variable cualitativa politópica (secundaria a IAM, muerte súbita, insuficiencia cardiaca congestiva, ictus, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular u otras causas como tromboembolismo pulmonar, isquemia mesentérica).

C. MACE

Evento adverso cardiovascular mayor, definido como la combinación de muerte cardiovascular y/o evento cardiovascular (IAM, angina, ictus isquémico o hemorrágico y arteriopatía periférica).

5.8.7. Escalas de riesgo cardiovascular:

Se calcularon las escalas COMVIH-COR y SCORE al inicio del seguimiento. Para determinar la puntuación de los modelos predictivos de riesgo vascular se utilizaron las fórmulas

propuestas por los autores en los estudios principales con sus últimas modificaciones o adaptaciones.

- *Escala de riesgo cardiovascular del modelo COMVIH-COR:*

La escala de RCV REGICOR-COMVIH-COR es una adaptación del modelo REGICOR a la población VIH para el cálculo de riesgo de sufrir un evento coronario fatal o no fatal (angina o IAM) a 10 años. Este modelo se obtiene de la calibración de la ecuación de Framingham mediante la inclusión en las estimaciones de la prevalencia de factores de riesgo y de la tasa de acontecimientos estimada en la población VIH española, validado en un conjunto de muestras españolas de la población de Girona, con una metodología validada por Registre Gironí del Cor (ReGiCoR). (291)

Se puede estimar el riesgo coronario en los pacientes entre 35 y 74 años. Las variables de este modelo serían: edad, sexo, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol total, HDLc, diabetes mellitus, tabaquismo activo.

Calculadora online disponible en: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1>

La escala estratifica el riesgo en 4 categorías: bajo si < 5%, riesgo moderado si 5-9,9% y riesgo alto si > 10-14.9% o muy alto si > 15%, según resultado (295).

- *Escala de riesgo cardiovascular del modelo de la cohorte SCORE:*

La escala de RCV del proyecto SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) tiene como variable principal predecir el riesgo de mortalidad cardiovascular (infarto de miocardio, enfermedad coronaria, ictus) a 10 años. El modelo se obtuvo a partir de los datos acumulados de 12 países europeos, tras comprobarse que en algunas poblaciones europeas el algoritmo de la cohorte de Framingham sobreestimaba el riesgo coronario. La ventaja que tiene es que se ha generado con datos poblacionales de diferentes países europeos, con diferentes escalas entre los países de alto y bajo riesgo. En su última versión se ofrecen actualizadas versiones específicas y calibradas para cada país.

Se puede estimar el riesgo en los pacientes entre 40 y 65 años. Las variables que contempla este modelo son: edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo activo.

Fue calculada según las guías europeas sobre la prevención de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica del grupo de trabajo compuesto por la Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades, publicadas en 2016 (43).

La escala estratifica el riesgo en 4 categorías: bajo riesgo $<1\%$, riesgo moderado $>$ o igual a 1% y $< 5\%$, riesgo alto si $\geq 5\%$ y $< 10\%$ y muy alto si $\geq 10\%$.

5.9. Análisis de datos y consideraciones estadísticas

Las características basales de la población estudiada se describen según el tipo de variable. Las variables cuantitativas con distribución normal se describen como media \pm desviación estándar; aquellas que no siguen una distribución normal se expresan como mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas o cualitativas se expresan con frecuencias absolutas y relativas.

Para la comparación de variables se emplearon la prueba t de Student entre las variables cuantitativas y el estadístico chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas.

Para identificar los factores asociados a los eventos estudiados (MACE), se realizó un primer análisis univariante de regresión de COX, que incluye todas las variables clínicas y analíticas que pueden condicionar la aparición del evento clínico estudiado (MACE). Se calcula la tasa instantánea de riesgo o Hazard ratio (HR), que representa cuánto más probable es que se produzca el suceso con la exposición a cada factor estudiado (con su intervalo de confianza al 95% y la significación estadística). Posteriormente, se realizó un análisis de regresión de Cox multivariante para identificar aquellos factores independientes asociados a MACE, calculando las HR. Se incluyen todas las variables asociadas a evento clínico en el análisis univariante y las consideradas importantes para el ajuste por el investigador. Antes de iniciar la recogida de datos, se ha hecho una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar las variables importantes asociadas a cada evento. Finalmente, antes de la realización de los análisis de

regresión se eliminaron todas las variables con una varianza cercana a cero y aquellas que podrían causar problemas de colinealidad debido a su alta correlación. Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los valores de $p < 0,05$.

Para evaluar la asociación entre diferentes variables predictoras y el riesgo de MACE en presencia de la muerte como un riesgo competitivo, se realizó un análisis de riesgos competitivos utilizando el modelo de Fine y Gray. Este enfoque permite estimar las sub-hazard ratios (SHR) para el evento de interés (MACE) de cada variable predictora mientras se tiene en cuenta la muerte como un evento competitivo que podría censurar o alterar la ocurrencia del evento principal. Las variables incluidas fueron: edad, sexo, HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo, ERC, SIDA y exposición a abacavir. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% para las SHR para evaluar la precisión de las estimaciones y se determinaron los valores p para evaluar la significancia estadística de las SHR.

Para describir eventos cardiovasculares a lo largo del seguimiento se emplean análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier. El estadístico empleado para comparar los grupos en el análisis de supervivencia fue la prueba de log-rank. Se calcularon las incidencias acumuladas de MACE y mortalidad por cualquier causa a lo largo del seguimiento de la cohorte.

Respecto a las escalas, la capacidad de discriminación de los modelos COMVIH-COR y SCORE para la predicción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, se calculó mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristics) y la determinación del área bajo la curva. El modelo discriminativo fue evaluado usando el estadístico-C de Harrell.

Para los análisis estadísticos se han utilizado los programas estadísticos SPSS v21 (SSPS Inc., Chicago, Illinois, USA), MedCalc (Versión 4.8.1), STATA v13.0 (Stata Corp LP; Texas, USA) y el software libre de R.

5.10. Aspectos éticos y legales

El estudio se ha realizado en conformidad con los principios adoptados por la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki, 1964).

Este estudio se llevó a cabo conforme al protocolo redactado de antemano y con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en marzo de 2023. (Código interno: CEim 2023-11-3- HCUVA).

La información relacionada con la identidad de los pacientes y de los profesionales ha sido tratada como estrictamente confidencial en todo momento. La base de datos generada para el estudio no contiene ningún elemento de identificación, ni de los pacientes ni de los profesionales. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos personales de todos los participantes se rigen por lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (UE) 2016/679, de 27 de abril de 2016, del Parlamento Europeo y del Consejo, así como en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, vigente en los artículos referidos en la Disposición adicional decimocuarta y Disposición transitoria cuarta de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, y la actual Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, que aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha ley. La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica, siendo la última actualización a fecha de 01/03/2023.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción de las características basales de nuestra cohorte

Se recogieron un total de 603 pacientes durante el periodo de inclusión, con una edad media de 43,4 años. La raza predominante fue la caucásica 96,2%. En la cohorte estudiada las mujeres representan el 25,2%.

Respecto a la prevalencia de los FRCV tradicionales, destaca que el 13,6% tenían hipertensión arterial, 7,1% diabetes mellitus, 23,9% hipercolesterolemia y el 19,1% hipertrigliceridemia. Los hábitos tóxicos tuvieron una alta prevalencia en esta población, el 62,5% de los pacientes eran fumadores, el 4,6% eran exfumadores hace más de dos años y el resto de la cohorte (32,8%) no habían fumado nunca. El 20,3% consumían otros tóxicos, siendo el más frecuente el alcohol (11%), seguido de la cocaína (6,1%), la marihuana (4%) y la heroína (2,5%).

De las comorbilidades estudiadas, la co-infección por VHC fue un hallazgo muy frecuente, con un 37% de los pacientes con hepatitis C replicativa y un 3,6% con infección pasada. La prevalencia de la enfermedad renal crónica fue baja (3%).

En cuanto a las características relacionadas con la infección por VIH, los pacientes incluidos tenían una media de 22,37 (± 8) años de evolución de la enfermedad. La vía de transmisión más frecuente fue la sexual (heterosexual 31,5%, homo/bisexual 27,7%), seguida de la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) (33,8%). La transmisión vertical representó el 1,5% y la secundaria a hemoderivados el 3,3%, siendo desconocida en el 2,2% de los pacientes incluidos.

Los pacientes con diagnóstico de enfermedad definitoria de sida representan el 39,5%. Las condiciones definitorias de sida más frecuentes en nuestra cohorte fueron infección por *Mycobacterium tuberculosis* (26,1%) y *Pneumocystis jirovecii* (17,2%) (resto *tabla 2*). La cifra media nadir de linfocitos CD4 fue de 216 cel/mm³ y el porcentaje de pacientes con CD4 nadir <200 cel/mm³ fue de 54,9%. La media del cociente CD4/CD8 nadir fue igual a 0,36. La mediana de carga viral al diagnóstico fue de 393 624 copias/ml, dato disponible solo en 300 de los pacientes del estudio.

Respecto al control de la infección, a la inclusión, el 65,8% de los pacientes tenía una CV indetectable (<50 copias/ml en los últimos 6 meses). La cifra media de linfocitos CD4 de 482 cel/mm³ y el porcentaje de pacientes con CD4 <200 cel/mm³ fue del 14,8%. La media del cociente CD4/CD8 fue de 0,64; el porcentaje de pacientes con un cociente CD4/CD8 menor de 0,4 fue del 30,1%.

A la inclusión, el 84,8% de los pacientes habían recibido o mantenían tratamiento antirretroviral, con una media de 8,81 años de tratamiento. En un 38,6% de los pacientes se registraron interrupciones de tratamiento, por decisión clínica ante mejoría inmunológica según las recomendaciones del momento o por abandono del TAR voluntariamente por parte del paciente. Tras analizar la exposición a las diferentes clases de tratamiento antirretroviral se objetivó que el 55,2% habría recibido un inhibidor de la proteasa, un 19,8% de ellos habían estado expuestos a indinavir, el 27,3% a lopinavir; el 3% un inhibidor de la integrasa; el 59,2% un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo; y un 23% habían estado expuestos a abacavir.

Tabla 1.- Características basales de la población

Variables	N=603	N*
Características clínicas		
Edad (años) (media ± DE)	43,4 (9,6)	603
Raza Caucásica	580 (96,2)	603
Sexo femenino	152 (25,2)	603
Factores de riesgo cardiovascular		
Hipertensión arterial	82 (13,6)	603
Diabetes mellitus	43 (7,1)	603
Hipercolesterolemia	144 (23,9)	603
Hipertrigliceridemia	115 (19,1)	602
Hábito tabáquico	369 (62,5)	590
Otros tóxicos	119 (20,3)	587
Alcoholismo	64 (11)	581
Cocaína	37 (6,1)	587
Heroína	15 (2,5)	587
Marihuana	24 (4)	587
Otros	1 (0,2)	587

Variables	N=603	N*
Comorbilidades		
Infección crónica por VHC	223 (37)	603
Enfermedad renal crónica**	18 (3,0)	602
Historia infección por VIH		
Enfermedad definitoria de sida	238 (39,5)	603
Mecanismo de transmisión		603
ADVP	204 (33,8)	
Heterosexual	190 (31,5)	
Homo/bisexual	167 (27,7)	
Transfusión hemoderivados	20 (3,3)	
Vertical	9 (1,5)	
Desconocido	13 (2,2)	
CV de VIH (copias/ml) diagnóstico (media ± DE)	393 624 (1 194 749)	300
CV de VIH (copias/ml) inclusión (media ± DE)	32 565 (175 021)	603
CD4 (cel/mm ³) inclusión (media ± DE)	482 (281,4)	602
Cifra de CD4 nadir <200 (cel/mm ³)	327 (54,9)	596
Cifra de CD4 <200 inclusión (cel/mm ³)	89 (14,8)	602
Cociente CD4/CD8 <0,4	181 (30,1)	602
CV de VIH <50 copias/ml 6 meses***	397 (65,8)	603
Tratamiento antirretroviral		
Interrupciones al tratamiento	231 (38,6)	599
Exposición previa al tratamiento	507 (84,1)	598
Exposición a IP	329 (54,6)	596
Exposición a INI	18 (3,0)	596
Exposición a Abacavir	137 (22,7)	596
Exposición a Indinavir	118 (19,6)	596
Exposición a Lopinavir	163 (27,0)	596
Exposición a Didanosina	243 (40,3)	595
Exposición a ITINN	353 (58,5)	596

* Número de pacientes con datos disponibles. **Definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m² según ecuación CKD-EPI. *** Carga viral de VIH < 50 copias/ ml al menos 6 meses.

Datos expresados en media ± (DE) desviación estándar, número de pacientes (%).

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral. MACE: evento cardiovascular mayor: ictus, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o muerte cardiovascular; INI: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos; CV: carga viral.

Tabla 2.- Prevalencia de enfermedades definatorias de sida

Condiciones que definen sida	N= 238 (%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	62 (26,1)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	41 (17,2)
Síndrome consuntivo	34 (14,3)
Candidiasis: esofágica	27 (11,3)
Toxoplasmosis cerebral	18 (7,6)
Neumonías recurrentes	11 (4,6)
Leishmania	7 (2,9)
Linfoma no-Hodgkin	7 (2,9)
<i>Cryptosporidium</i> (intestinal crónica)	6 (2,5)
Encefalopatía por VIH	5 (2,1)
Sarcoma de Kaposi	5 (2,1)
Micobacterias atípicas	4 (1,7)
Criptococosis extrapulmonar	3 (1,3)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	3 (1,3)
Enfermedad por citomegalovirus	2 (0,8)
Infección por VHS: Esofagitis	2 (0,8)
Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella</i>	1 (0,4)

VHS: virus herpes simple.

En cuanto al tiempo de exposición acumulado de cada fármaco, las familias y fármacos de mayor antigüedad tuvieron mayor tiempo de exposición, como los inhibidores de la proteasa, con una mediana de 29 meses ($\pm 41,17$), seguido de los ITINN con 26 meses ($\pm 34,81$), didanosina con 18 meses ($\pm 31,7$), lopinavir o abacavir con 10 meses, ($\pm 22,76$) y ($\pm 34,81$), respectivamente. El grupo de fármacos con menor tiempo de exposición fueron los INI.

Respecto al grupo expuesto a abacavir, del total de 137 pacientes, 17 pacientes (12,4%) habían mantenido el tratamiento durante menos de 6 meses, 10 pacientes (7,3%) entre 6 y 12 meses, y 108 pacientes (78,8%) durante > 12 meses.

Tabla 3.- Tiempo de exposición a fármacos

Tratamiento antirretroviral	N.º Pacientes expuestos (N=507)	Tiempo de exposición (meses) (media ± DE)
IP	329 (55,2)	29,93 (41,17)
INI	18 (3,0)	0,27 (2,12)
Abacavir	137 (23,0)	10,23 (24,51)
Indinavir	118 (19,8)	4,83 (13,69)
Lopinavir	163 (27,3)	10,74 (22,76)
Didanosina	243 (40,8)	18,94 (31,70)
ITINN	353 (59,2)	26,25 (34,81)

Datos expresados en media ± (DE) desviación estándar.

INI: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos.

Se analizaron las características de los pacientes expuestos a abacavir y aquellos no expuestos, observando que los pacientes en tratamiento con abacavir tienen una media de edad superior (45 años frente a 42, $p < 0,001$) y mayor prevalencia de todos los FRCV clásicos de forma significativa: hipertensión arterial (24,8% frente a 10%, $p < 0,001$), diabetes mellitus (13,1% frente a 5,4%, $p = 0,004$), hipercolesterolemia (31,4% frente a 22%, $p = 0,033$) e hipertrigliceridemia (27,9% frente a 16,3, $p = 0,004$). A excepción del hábito tabáquico (66% frente a 71,5%, $p = 0,281$).

Respecto a las características relacionadas con la infección, los pacientes en tratamiento con abacavir tienen más años de evolución de la enfermedad (25,4 frente a 22,7, $p < 0,001$), así como más años en tratamiento antirretroviral (10,9 frente a 8, $p < 0,001$) y en proporción, han sufrido más eventos sida (51,8% frente a 35,5%, $p < 0,001$), presentando cifras nadir CD4 y cociente CD4/CD8 nadir inferiores a los no expuestos a abacavir de forma significativa, como se detalla en la *tabla 4*.

En el análisis se objetiva que los eventos cardiovasculares mayores son más prevalentes en el grupo de abacavir, 15,3% frente a 7% del grupo no MACE ($p = 0,004$), siendo los eventos más frecuentes la cardiopatía isquémica (8% frente a 3,3%, $p = 0,031$) y la arteriopatía periférica (2,9 frente a 0,4%, $p = 0,039$).

Tabla 4.- Características de los pacientes en función de exposición a abacavir

Variables	Sin exposición a abacavir (n = 459)	Con exposición a abacavir (n = 137)	p
Características clínicas			
Edad (años) (media ± DE)	42,78 (9,23)	45,86 (10,23)	<0,001
Raza Caucásica	438 (95,4)	135 (98,5)	0,159
Sexo femenino	122 (26,6)	29 (21,2)	0,244
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial	48 (10,5)	34 (24,8)	<0,001
Diabetes mellitus	25 (5,4)	18 (13,1)	0,004
Hipercolesterolemia	101 (22,0)	43 (31,4)	0,033
Hipertrigliceridemia	75 (16,3)	38 (27,9)	0,004
Hábito tabáquico	280 (61,8)	84 (64,6)	0,60
Otros tóxicos	90 (20)	25 (19,1)	0,915
Alcoholismo	45 (9,07)	17 (2,85)	
Cocaína	29 (4,8)	6 (8,8)	
Heroína	11 (1,8)	3 (0,5)	
Marihuana	20 (3,35)	4 (0,6)	
Otros	0 (0,0)	1 (0,16)	
Comorbilidades			
Infección crónica por VHC	172 (37,5)	48 (35,0)	0,676
Enfermedad renal crónica*	12 (2,6)	6 (4,4)	0,441
Historia infección por VIH			
Enfermedad definitiva de SIDA	162 (35,3)	71 (51,8)	<0,001
Años de evolución de VIH	22,75 (8,3)	25,4 (7,1)	<0,001
Años de tratamiento TAR	8,05 (5,1)	10,9 (4,3)	<0,001
CV de VIH (copias/ml) diagnóstico (media ± DE)	411.767(1.313.662)	315.213 (401.196)	0,59
CV de VIH (copias/ml) (media ± DE)	32.004 (140.931)	29.304 (256.493)	0,87
CD4 (cel/mm ³) (media ± DE)	477,1(272,3)	508 (309)	0,261
Cifra de CD4 nadir <200 (cel/mm ³)	232 (51,2)	90(66,2)	0,003
Cifra de CD4 <200 (cel/mm ³)	67 (14,6)	19 (13,9)	0,933
Cociente CD4/CD8 nadir	0,38 (0,33)	0,27 (0,24)	<0,001
CV de VIH <50 copias/ml 6 meses**	291(63,4)	103 (75,2)	0,014

* Definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m² según ecuación CKD-EPI.

** Carga viral de VIH < 50 copias/ ml al menos 6 meses.

Datos expresados en media ± (DE) desviación estándar, número de pacientes (%).

CV: carga viral; VHC: virus hepatitis C

6.2. Tasa de MACE y características de la población en función de MACE

- Eventos clínicos en el seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 11,7 años (0,2-14,6, DE \pm 4,06). Durante el periodo de seguimiento se registraron 53 eventos cardiovasculares con una tasa de incidencia de 7,49 por 1000 pacientes-año. El evento más frecuente fue la cardiopatía isquémica, afectando al 4,3% de los pacientes incluidos; con una tasa de 3,68 por 1000 pacientes-año, y dentro de ésta, el IAM, con una tasa de incidencia 3,11 por 1000 pacientes-año. Se registraron 4 episodios de angor o necesidad de un procedimiento de revascularización coronaria, con una tasa de 0,56 por 1000 pacientes-año.

En cuanto a la enfermedad cerebrovascular, se registraron en total 16 eventos, el 2,6% de los pacientes, con una tasa de incidencia de 2,26 por 1000 pacientes-año. Respecto al tipo de ictus, 8 fueron ictus isquémicos (1,3%) con una tasa de eventos 1,13 por 1000 pacientes-año, y 4 ictus hemorrágicos (0,6%), 0,56 eventos por 1000 personas-año. Se registraron 4 episodios de AIT.

Respecto a la arteriopatía periférica hubo 6 eventos, afectando al 0,99% de los pacientes, con una tasa de incidencia de 0,84 por 1000 pacientes-año.

La mortalidad global en nuestra cohorte fue del 16,2% con 98 éxitus registrados, lo que permite calcular una tasa de incidencia de 13,86 por 1000 pacientes-año. Respecto a las causas de muerte: 5 pacientes fallecieron por un evento cardiovascular (tasa de incidencia de 0,7 por 1000 pacientes-año); 72 pacientes fallecieron por causa no cardiovascular (10,18 por 1000 pacientes-año), y 21 por causa indeterminada (2,97 por 1000 pacientes-año).

Tabla 5.- Tasa de eventos cardiovasculares total

	n (%)	Tasa de evento (por 1000 pacientes-año)
Tipo de evento cardiovascular	53 (8,7)	7,49
<i>Cardiopatía isquémica</i>	26 (4,3)	3,68
IAM*	22 (3,6)	3,11
Ángor o revascularización coronaria	4 (0,6)	0,56
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	16 (2,6)	2,26
Ictus isquémico	8 (1,3)	1,13
AIT**	4 (0,6)	0,56
Ictus hemorrágico	4 (0,6)	0,56
<i>Arteriopatía periférica</i>	6 (0,99)	0,84
<i>Mortalidad cardiovascular</i>	5 (0,8)	0,70

* IAM: infarto agudo de miocardio.

** AIT: accidente isquémico transitorio.

- Características de la población en función del MACE

Los pacientes que sufrieron un MACE eran de mayor edad (48 años frente a 42 años) y con mayor frecuencia de sexo masculino, tan solo 3 mujeres de la cohorte estudiada sufrieron un MACE (5,7 frente 27,1%, $p < 0,001$). La raza predominante fue la caucásica.

Respecto a los FRCV clásicos, los pacientes que sufrieron MACE tenían mayor prevalencia de todos ellos respecto al resto de población estudiada: hipertensión en el 34 frente 11,6% ($p < 0,001$), diabetes mellitus 13,2 frente 6,5% ($p = 0,128$), hipercolesterolemia 37,7 frente 22,5% ($p = 0,021$), hipertrigliceridemia 30,2 frente 18% ($p = 0,049$), hábito tabáquico 84,6 frente 65,6% ($p = 0,008$), así como un mayor consumo de otros tóxicos (18,9 frente 12,9%; $p = 0,311$), si bien, no todas las diferencias fueron significativas.

En cuanto a la comorbilidad estudiada, en el grupo con MACE fue más frecuente la infección crónica por VHC (49,1% frente 35,8%, $p = 0,079$) o la insuficiencia renal crónica (5,7% frente 2,7%, $p = 0,44$), pero esta diferencia no fue significativa.

Los pacientes con MACE presentaron mayor puntuación en las dos escalas predictoras de RCV aplicadas, en la escala SCORE 1,67 frente a 0,93 puntos ($p = 0,01$) y en la escala COMVIH-COR 7,2 frente a 4,88 ($p < 0,001$).

Respecto a los posibles factores asociados con la propia infección, los pacientes con MACE habían tenido más frecuentemente un evento sida respecto al resto de pacientes (60,4 frente a 37,5%; $p=0,002$).

Según los mecanismos de transmisión, el porcentaje de pacientes con transmisión por ADVP fue mayor en el grupo MACE que en el no MACE (47,2% frente a 32,5), así como la causada por transmisión sexual homo/bisexual (35,8 frente a 26,9%), presentando porcentajes superiores en el resto de vías de transmisión en los pacientes que no han sufrido MACE respecto a los que sí.

Se registra una mayor proporción de pacientes con cifra nadir CD4 inferior a 200 cel/mm³ en el grupo MACE respecto al no MACE (64,2 frente a 54%; $p=0,201$) y cifras CD4 < 200 cel/mm³ a la inclusión (17 frente a 14,6%, $p=0,78$), pero sin diferencias significativas. No se observaron diferencias tampoco entre ambos grupos respecto al porcentaje de pacientes con cociente CD4/CD8 < 0,4. Respecto a la carga viral, la mediana de la carga viral al diagnóstico fue superior de forma significativa en el grupo de MACE respecto a no MACE (890 327 frente a 350 432 copias/ml, $p=0,033$), con mayor porcentaje de pacientes con CV superior a 100 000 copias/ml en el grupo MACE (66,7 frente a 42,4%, $p=0,037$). En cambio, la comparación entre ambos grupos sobre la mediana de carga viral a la inclusión no fue significativa, con mayores cifras registradas en los pacientes sin MACE, como se indica en la tabla 6, y los pacientes con MACE tuvieron CV indetectable en un porcentaje similar al resto de la cohorte (62,3 frente al 66,2%; $p=0,673$).

Respecto al tratamiento antirretroviral, la exposición a abacavir fue más prevalente entre los pacientes con MACE (39,6 frente a 21,4%; $p=0,004$), mientras que en la exposición al resto de tratamientos antirretrovirales no hubo diferencias. Las interrupciones del tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes con MACE (43,4% frente a 38,1%; $p=0,542$). Al analizar el tiempo de exposición a fármacos, existe mayor tiempo de exposición a IP, indinavir y abacavir en el grupo MACE (42,3 meses frente a 28,7 en IP, $p=0,022$; 8,9 meses frente a 4,4 en indinavir, $p=0,021$; 22,7 meses frente a 9 en abacavir, $p=0,001$).

Tabla 6.- Características de los pacientes en función del evento cardiovascular

Variables	N=603	No MACE (n = 550)	MACE (n = 53)	p
Características clínicas				
Edad (años) (media ± DE)	43,4 (9,6)	42,93 (9,3)	48,38 (10,9)	<0,001
Raza Caucásica	580 (96,2)	527 (95,8)	53 (100)	0,253
Sexo femenino	152 (25,2)	149 (27,1)	3 (5,7)	<0,001
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	82 (13,6)	64 (11,6)	18 (34)	<0,001
Diabetes mellitus	43 (7,1)	36 (6,5)	7 (13,2)	0,128
Hipercolesterolemia	144 (23,9)	124 (22,5)	20 (37,7)	0,021
Hipertrigliceridemia	115 (19,1)	99 (18,0)	16 (30,2)	0,049
Hábito tabáquico	369 (62,5)	328 (59,6)	41 (77,3)	0,011
Otros tóxicos	119 (20,3)	105 (19,7)	14 (26,4)	0,324
Alcoholismo	64 (11)	54 (10,2)	10 (18,9)	
Cocaína	37 (6,1)	33 (5,8)	4 (8,8)	
Heroína	15 (2,4)	14 (2,6)	1 (1,8)	
Marihuana	24 (3,9)	19 (3,5)	5 (8,8)	
Otros	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	
Escalas de RCV (puntuación, media)				
Escala SCORE (media ± DE)	1,0 (1,6)	0,93 (1,4)	1,67 (2,1)	0,01
Escala COMVIH-COR (media ± DE)	5,1 (4,0)	4,88 (3,8)	7.21 (4,9)	<0,001
Comorbilidades				
Infección crónica por VHC	223 (37)	197 (35,8)	26 (49,1)	0,079
Enfermedad renal crónica*	18 (3,0)	15 (2,7)	3 (5,7)	0,44
Historia infección por VIH				
Enfermedad definitoria de SIDA	238 (39,5)	206 (37,5)	32 (60,4)	0,002
Mecanismo de transmisión				
ADVP	204 (33,8)	179 (32,5)	25 (47,2)	0,037
Heterosexual	190 (31,5)	183 (33,3)	7 (13,2)	
Homo/bisexual	167 (27,7)	148 (26,9)	19 (35,8)	
Transfusión hemoderivados	20 (3,3)	19 (3,5)	1 (1,9)	
Vertical	9 (1,5)	9 (1,6)	0 (0,0)	
Desconocido	13 (2,2)	12 (2,2)	1 (1,9)	
CV de VIH (copias/ml) (media ± DE)	32.565 (175.021)	33.927 (182.479)	18.426 (53.372)	0,538
CD4 (cel/mm ³) (media ± DE)	482 (281,4)	480,8 (282,2)	493,9 (275,8)	0,747
Cifra de CD4 nadir <200 (cel/mm ³)	327 (54,9)	293 (54,0)	34 (64,2)	0,201
Cifra de CD4 <200 (cel/mm ³)	89 (14,8)	80 (14,6)	9 (17,0)	0,788

Variables	N=603	No MACE (n = 550)	MACE (n = 53)	p
Cociente CD4/CD8 <0,4	181 (30,1)	167 (30,4)	14 (26,4)	0,653
CV de VIH <50 copias/ml 6 meses**	397 (65,8)	364 (66,2)	33 (62,3)	0,673
Tratamiento antirretroviral				
Interrupciones al tratamiento	231 (38,6)	208 (38,1)	23 (43,4)	0,542
Exposición previa al tratamiento	507 (84,8)	459 (84,1)	48 (92,3)	0,168
Exposición a IP	329 (55,2)	295 (54,3)	34 (64,2)	0,219
Exposición a INI	18 (3,0)	17 (3,1)	1 (1,9)	0,933
Exposición a Abacavir	137 (23,0)	116 (21,4)	21 (39,6)	0,004
Exposición a Indinavir	118 (19,8)	102 (18,8)	16 (30,2)	0,071
Exposición a Lopinavir	163 (27,3)	147 (27,1)	16 (30,2)	0,746
Exposición a Didanosina	243 (40,8)	212 (38,7)	28 (49,1)	0,298
ITINN	353 (59,2)	318 (58,6)	35 (66,0)	0,363

* Definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m² según ecuación CKD-EPI.

** Carga viral de VIH < 50 copias/ ml al menos 6 meses.

Datos expresados en media ± (DE) desviación estándar, número de pacientes (%).

MACE: evento cardiovascular mayor: ictus, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o muerte cardiovascular; INI: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos; CV: carga viral.

6.3. Predictores de MACE

Se realizó un análisis de Cox univariado y posteriormente un análisis de Cox multivariado para evaluar los factores asociados a MACE.

En el análisis de Cox univariado, los factores predictores de MACE de forma significativa para MACE en nuestra cohorte fueron la edad (HR 1,05; IC95%:1,02-1,07; P<0,001), el sexo masculino (HR 5,51, IC95%:1,71-17,67; p=0,019), la hipertensión arterial (HR 3,51; IC95%:1,99-6,21; p <0,001), la diabetes mellitus (HR 2,25; IC95%:1,07-4,98; p=0,045), la hipercolesterolemia (HR 1,94; IC95%: 1,11-3,39; p= 0,019) y el hábito tabáquico (HR 2,14; IC95%: 1,10-4,17; p=0,025). Respecto a la comorbilidad, la coinfección por VHC se asoció a MACE (HR 1,75; IC95% 1,02-3,01; p=0,04). Respecto a la historia por infección por VIH, se identificaron como factores asociados de forma significativa la enfermedad defintoria de sida (HR 2,73; IC95%: 1,57-4,75; p<0,001) y la exposición previa a abacavir (HR 2,26; IC95%:1,3-3,9; p=0,004).

Tabla 7.- Análisis univariado de riesgos de regresión de Cox en función del evento cardiovascular

VARIABLES	HR (IC 95%)	P
Características clínicas		
Edad (año)	1,05 (1,02-1,07)	<0,001
Raza Caucásica	0,04 (0,0-27,1)	0,34
Sexo masculino	5,51 (1,71-17,67)	0,004
Factores de riesgo cardiovascular		
Hipertensión arterial	3,51 (1,99-6,21)	<0,001
Diabetes mellitus	2,25 (1,07-4,98)	0,045
Hipercolesterolemia	1,94 (1,11-3,39)	0,019
Hipertrigliceridemia	1,76 (0,98-3,17)	0,057
Hábito tabáquico	2,14 (1,10-4,17)	0,025
Otros tóxicos	1,56 (0,84-2,88)	0,151
Comorbilidades		
Infección crónica por VHC	1,75 (1,02-3,01)	0,04
Enfermedad renal crónica*	2,18 (0,68-6,99)	0,190
Historia infección por VIH		
Enfermedad definitoria de SIDA	2,73 (1,57-4,75)	<0,001
Mecanismo de transmisión	0,66 (0,49-0,89)	0,007
Cifra de CD4 nadir <200 (cel/mm ³)	1,55 (0,88-2,72)	0,125
Cifra de CD4 <200 (cel/mm ³)	1,32 (0,64-2,7)	0,44
Cociente CD4/CD8 <0,4	0,87 (0,47-1,6)	0,67
Carga viral menor 50 copias/ml (6 meses)	0,81 (0,46-1,41)	0,46
Tratamiento antirretroviral		
Interrupciones al tratamiento	1,31 (0,76-2,26)	0,32
Tratamiento antirretroviral previo	2,18 (0,78-6,05)	0,133
Exposición a inhibidores de la proteasa	1,49 (0,85-2,62)	0,159
Exposición a Abacavir	2,26 (1,3-3,9)	0,004
Exposición a Indinavir	1,72 (0,96-3,1)	0,068
Exposición a Didanosina	1,49 (0,87-2,55)	0,145
Exposición a Lopinavir	1,2 (0,67-2,16)	0,53
Exposición a ITINN	1,27 (0,72-2,25)	0,40
Exposición a inhibidores de la integrasa	0,65 (0,09-4,71)	0,67

* Enfermedad renal crónica: Definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m² según ecuación CKD-EPI

HR: Hazard Ratio ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa.

En el análisis multivariable de COX, se incluyeron aquellas variables asociadas a eventos cardiovasculares de forma estadísticamente significativa y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. Los factores predictores de riesgo independientes de MACE fueron: la edad (HR 1,05; IC 95%: 1,02–1,09; $p=0,002$); el sexo masculino (HR 4,48; IC 95%: 1,39-14,42; $p=0,012$), la hipertensión arterial (HR 2,53; IC 95%: 1,34-4,78; $p=0,004$), el hábito tabáquico (HR 3,24; IC 95%: 1,50-7,03; $p=0,003$) y haber sufrido un evento sida (HR: 2,27; IC 95%: 1,30-3,99; $p= 0,004$).

Tabla 8.- Análisis multivariable de COX

	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (por año)	1,05 (1,02-1,07)	<0,001	1,05 (1,02–1,09)	0,002
Sexo masculino	5,51 (1,71-17,67)	0,004	4,48 (1,39-14,42)	0,012
Hipertensión arterial	3,51 (1,99-6,21)	<0,001	2,53 (1,34-4,78)	0,004
Diabetes Mellitus	2,25 (1,07-4,98)	0,045	-	ns
Hipercolesterolemia	1,94 (1,11-3,39)	0,019	-	ns
Hábito tabáquico	2,58 (1,21-5,48)	0,014	3,24 (1,50-7,03)	0,003
Infección crónica por VHC	1,75 (1,02-3,01)	0,04	-	ns
Enfermedad definitiva de SIDA	2,73 (1,57-4,75)	<0,001	2,27 (1,30-3,99)	0,004
Exposición a Abacavir	2,26 (1,3-3,9)	0,004	-	ns

HR: Hazard Ratio. IC: Intervalo de confianza, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

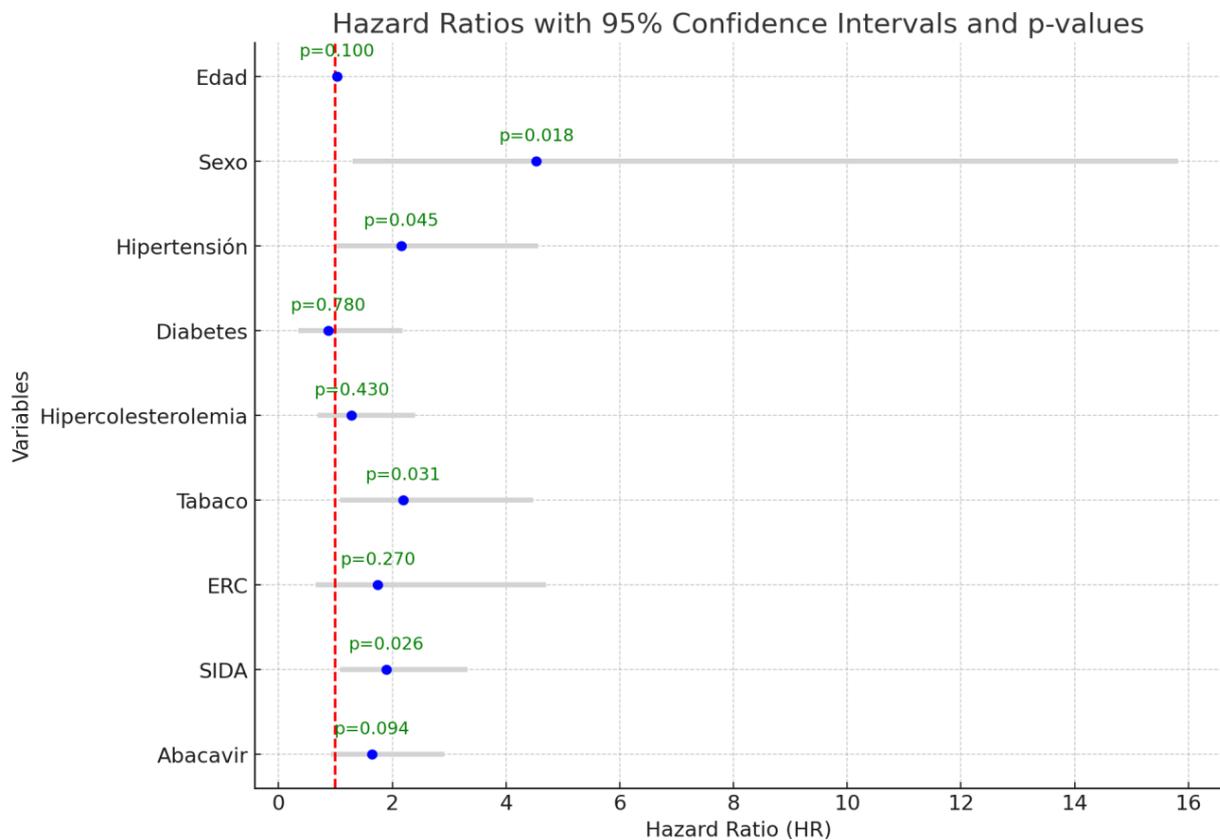
Análisis multivariado ajustado por las siguientes covariables: cifra de CD4 basales y carga viral de VIH a la inclusión.

En el análisis de riesgos competitivos de MACE con la muerte, fueron factores predictores de riesgo independientes para MACE el sexo masculino (HR 4.53; IC 95%:1,30-15,82, $P=0,018$), hipertensión arterial (HR 2,15; IC 95%: 1,02-4,56; $p= 0,045$), el hábito tabáquico (HR 2,19 (1,08-4,47; $p=0,031$) y el antecedente de enfermedad definitiva de SIDA (HR 1,89; IC 95% 1,08-3,32; $p= 0,026$), excluyéndose la edad por quedar en el límite de la significación (HR 1,02; IC 95%: 1-1,06; $P= 0,10$) (Figura 6).

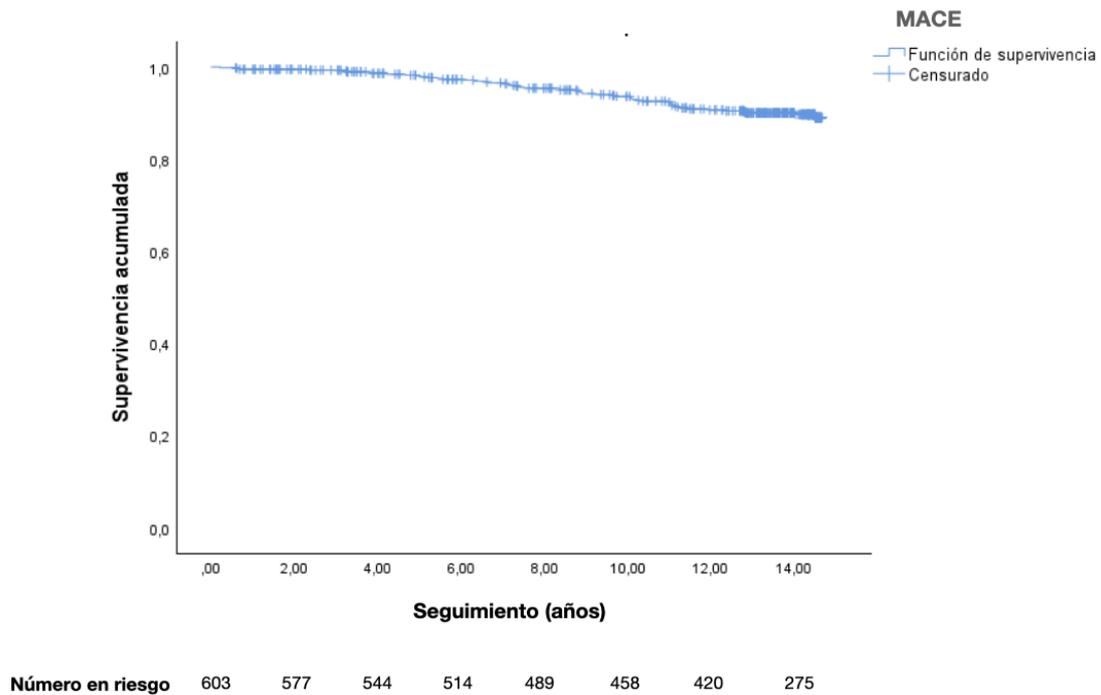
Tabla 9.- Análisis de riesgos competitivos de MACE

	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (por año)	1,05 (1,02-1,07)	<0,001	-	ns
Sexo masculino	5,51 (1,71-17,67)	0,004	4,53 (1,30-15,82)	0,018
Hipertensión arterial	3,51 (1,99-6,21)	<0,001	2,15 (1,02-4,56)	0,045
Diabetes Mellitus	2,25 (1,07-4,98)	0,045	-	ns
Hipercolesterolemia	1,94 (1,11-3,39)	0,019	-	ns
Hábito tabáquico	2,58 (1,21-5,48)	0,014	2,19 (1,08-4,47)	0,031
Infección crónica por VHC	1,75 (1,02-3,01)	0,04	-	ns
Enfermedad definitiva de SIDA	2,73 (1,57-4,75)	<0,001	1,89 (1,08-3,32)	0,026
Exposición a Abacavir	2,26 (1,3-3,9)	0,004	-	ns

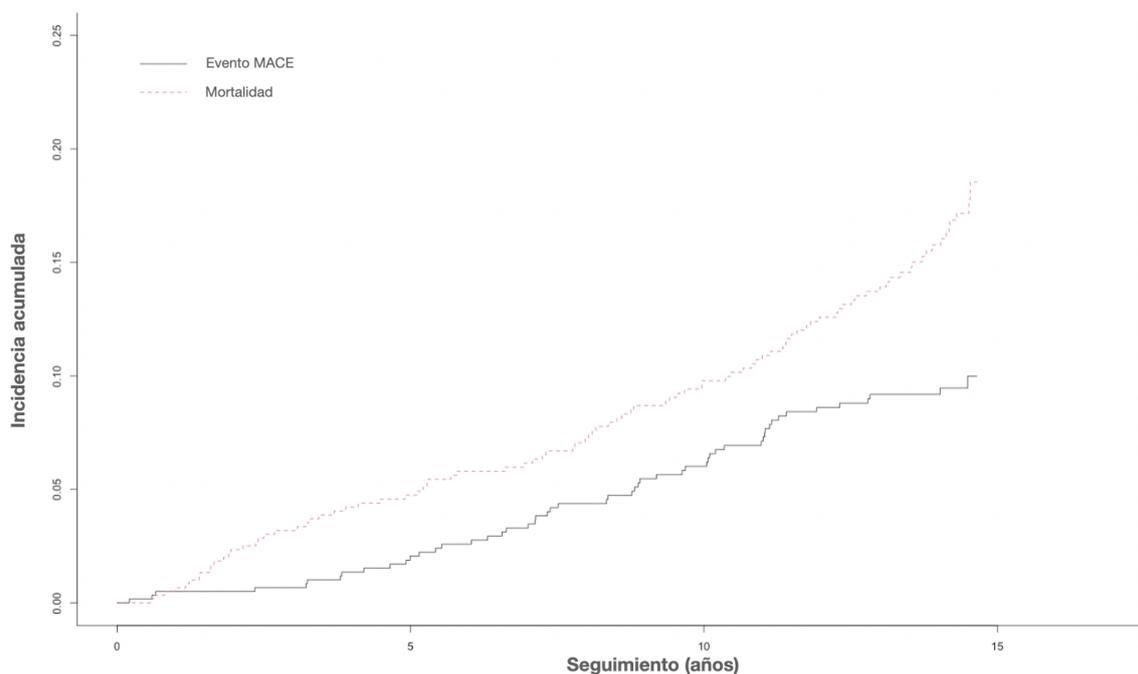
HR: Hazard Ratio. IC: Intervalo de confianza, SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Figura 6.- Análisis de riesgos competitivos de MACE

ERC: enfermedad renal crónica; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Figura 7.- Análisis de supervivencia en función de MACE

En la figura 7 se observa el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de sufrir MACE, observándose un aumento de probabilidad de sufrir un evento cardiovascular mayor a lo largo del seguimiento de nuestra cohorte.

Figura 8.- Incidencia acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa

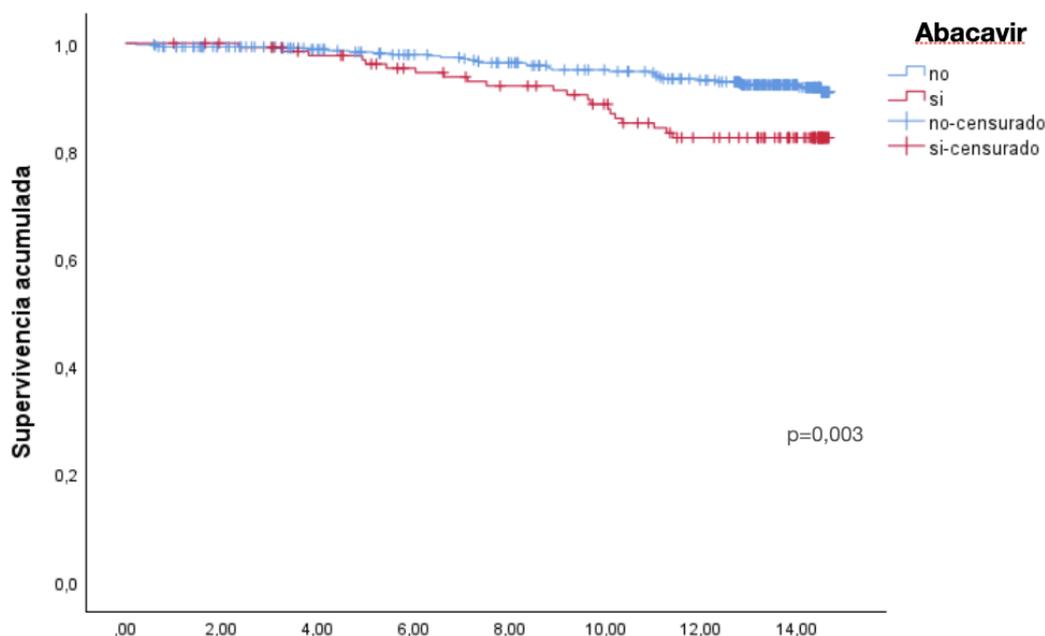
En la *figura 8* se observa la incidencia acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa a lo largo del seguimiento de la cohorte. El tiempo medio de seguimiento fue de 13,98 años (IC 95% 13,79-14,17). La probabilidad de sufrir un evento cardiovascular aumenta a lo largo del tiempo.

Tabla 10.- Probabilidad acumulada de evento MACE y mortalidad por cualquier causa

Años de seguimiento	0	5	10	15
MACE	0%	2,05% (0,003)	6,01% (0,010)	9,1% (0,015)
Mortalidad	0%	4,7% (0,007)	9,7% (0,015)	15% (0,024)

(% ± varianza)

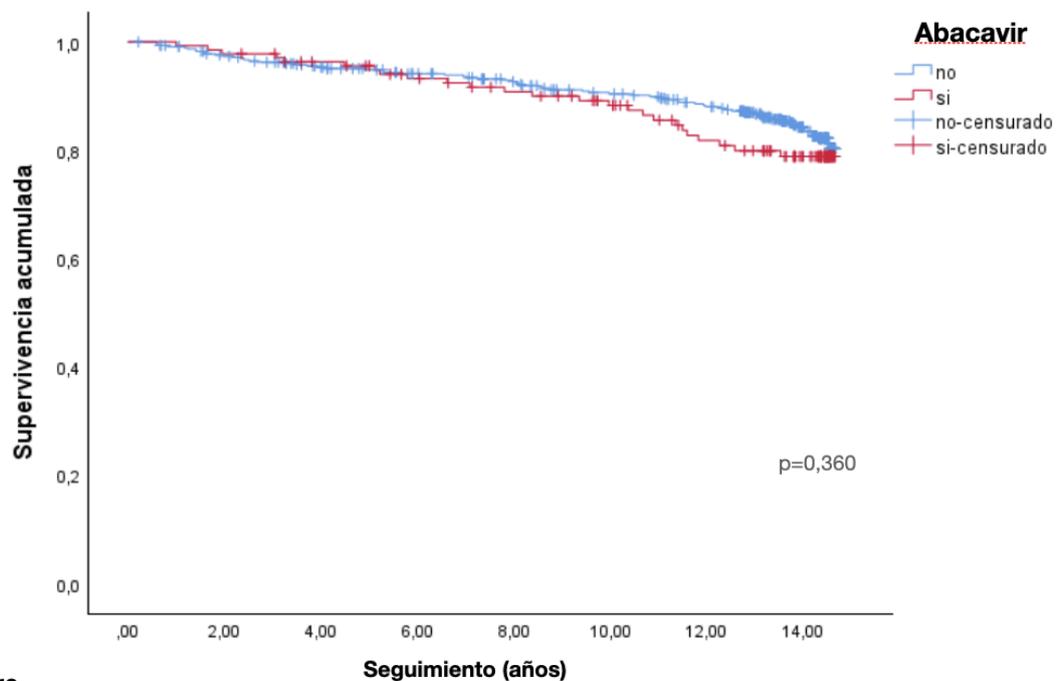
Figura 9.- Análisis de supervivencia en función de exposición a abacavir y MACE



Número en riesgo	Seguimiento (años)							
	0	2	4	6	8	10	12	14
Expuestos ABC	137	134	127	117	111	102	87	64
No expuestos a ABC	459	437	411	391	373	353	330	209

En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier del MACE en función de la exposición a abacavir, figura 9, se observa que los pacientes con exposición a abacavir tuvieron mayor probabilidad de sufrir MACE que aquellos no expuestos; resultando el estadístico log Rank test significativo ($p=0,003$).

Figura 10.- Análisis de supervivencia en función de exposición a abacavir y mortalidad por cualquier causa

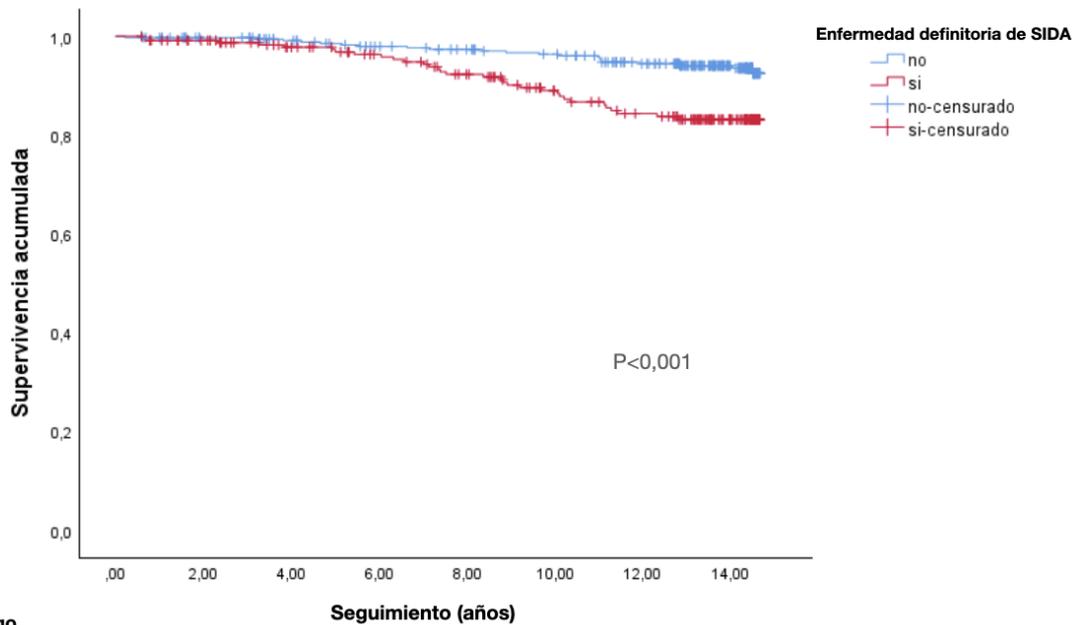


Número en riesgo

Expuestos ABC	137	134	127	117	111	102	87	64
No expuestos a ABC	459	437	411	391	373	353	330	209

En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad en función de la exposición a abacavir, figura 10, se observa que los pacientes con exposición a abacavir no tuvieron mayor probabilidad de muerte que aquellos no expuestos; resultando el estadístico log Rank test no significativo ($p=0,360$).

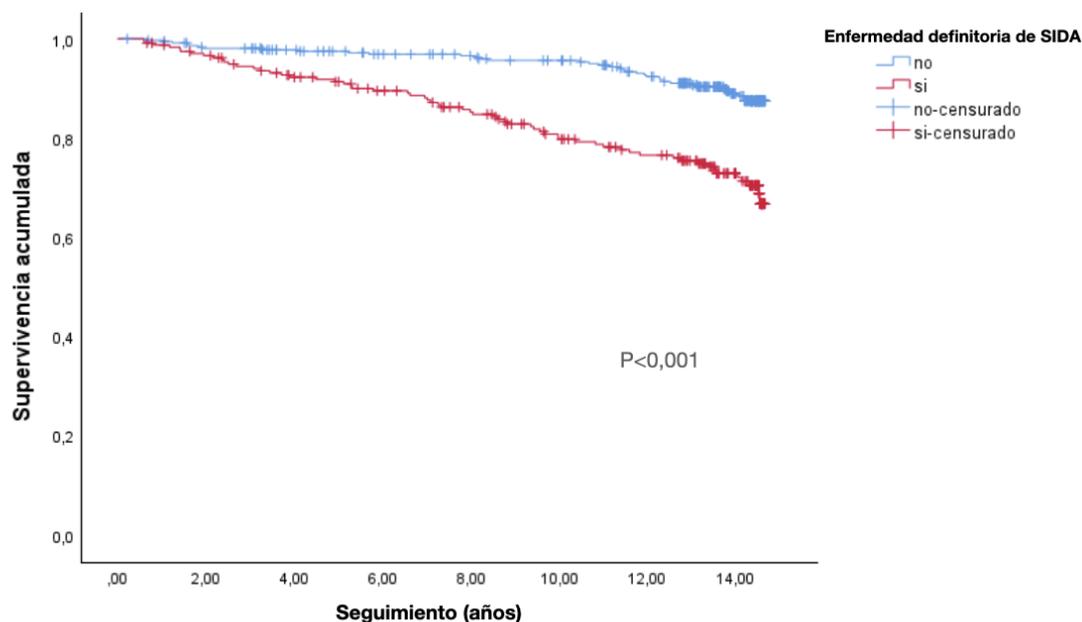
Figura 11.- Análisis de supervivencia en función de sufrir evento sida y MACE



Número en riesgo	Seguimiento (años)							
	0	2	4	6	8	10	12	14
Expuestos evento SIDA	238	233	210	193	177	154	141	93
No expuestos a evento SIDA	365	351	337	322	312	303	279	182

En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier del MACE en función de diagnóstico de sida, *figura 11*, se observa que aquellos pacientes con antecedente de evento sida tuvieron mayor probabilidad de sufrir MACE que aquellos que no; resultando el estadístico log Rank test significativo ($p < 0,001$).

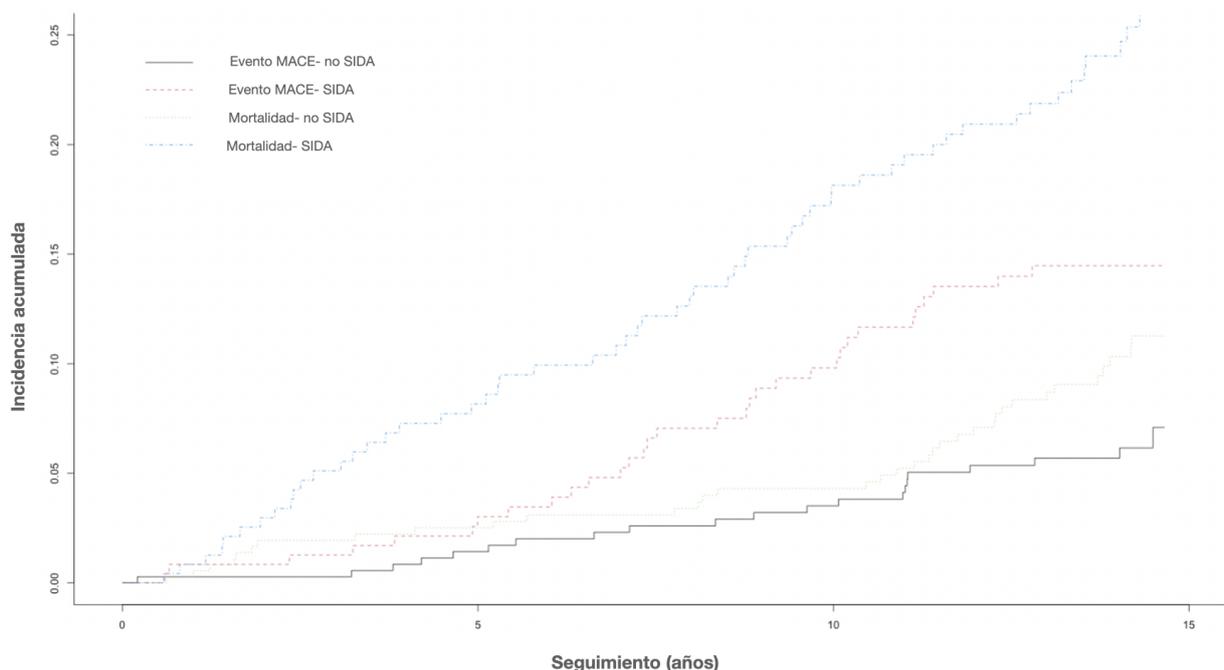
Figura 12.- Análisis de supervivencia en función de evento sida y mortalidad por cualquier causa



Número en riesgo

Expuestos evento SIDA	238	233	210	193	177	154	141	93
No expuestos a evento SIDA	365	351	337	322	312	303	279	182

En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de mortalidad en función de diagnóstico de sida, *figura 12*, se observa que aquellos pacientes con antecedente de evento sida tuvieron mayor probabilidad de morir por cualquier causa que aquellos sin antecedente; resultando el estadístico log Rank test significativo ($p < 0,001$).

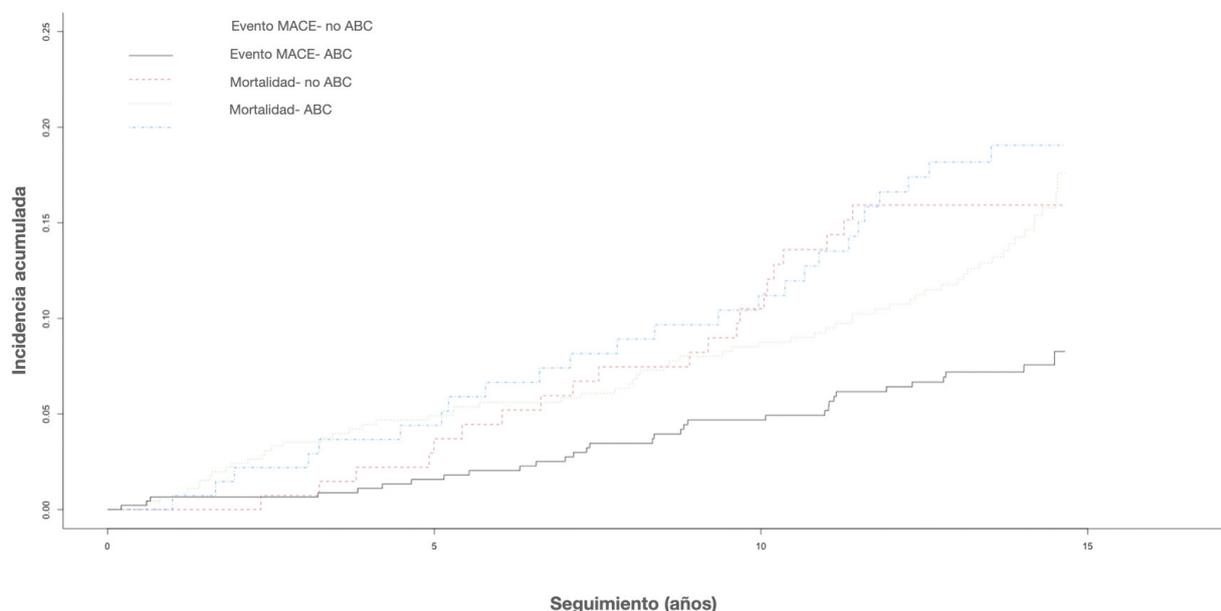
Figura 13.- Incidencia acumulada de MACE y mortalidad estratificada por evento SIDA

En esta *figura 13* se representa la incidencia acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa en los pacientes con diagnóstico de sida y los que no han sufrido evento sida a lo largo de los años. La incidencia acumulada de MACE ($p=0,026$), así como la mortalidad por cualquier causa ($p=0,0012$), fue superior en los pacientes con antecedentes de evento sida de forma significativa.

Tabla 11.- Probabilidad acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa estratificada por antecedente de evento SIDA

Años de seguimiento	0	5	10	15
No SIDA Si MACE	0%	1,4 % (0,004)	3,5 % (0,009)	5,69 % (0,016)
SIDA más MACE	0%	3 % (0,012)	9,8 % (0,039)	14,4 % (0,05)
No SIDA si mortalidad	0%	2,5 % (0,006)	4,3 % (0,011)	10,3 % (0,029)
SIDA más mortalidad	0%	8,1 % (0,032)	18,1 % (0,066)	24 % (0,084)

(% ± varianza)

Figura 14.- Incidencia acumulada de MACE y mortalidad estratificada por toma de abacavir

En esta *figura 14* se observa la incidencia acumulada de MACE y mortalidad por cualquier causa en pacientes expuestos y no expuestos a abacavir. Se observa una mayor probabilidad de sufrir un evento cardiovascular ($p=0,094$) y en mortalidad ($p=0,91$) en los pacientes expuestos a abacavir con respecto a los no expuestos, aunque sin diferencias significativas.

Tabla 12.- Probabilidad acumulada de evento MACE y mortalidad por cualquier causa estratificado por toma de ABC.

Años de seguimiento	0	5	10	15
No ABC MACE	0%	1,57 % (0,003)	4,6 % (0,010)	7,19 % (0,016)
ABC MACE	0%	3,7 % (0,026)	10,5 % (0,07)	15,93 % (0,102)
No ABC Mortalidad	0%	4,9 % (0,010)	8,7 % (0,018)	14,25 % (0,030)
ABC Mortalidad	0%	4,4 % (0,031)	11,19 % (0,074)	19,05 % (0,119)

(% ± varianza)

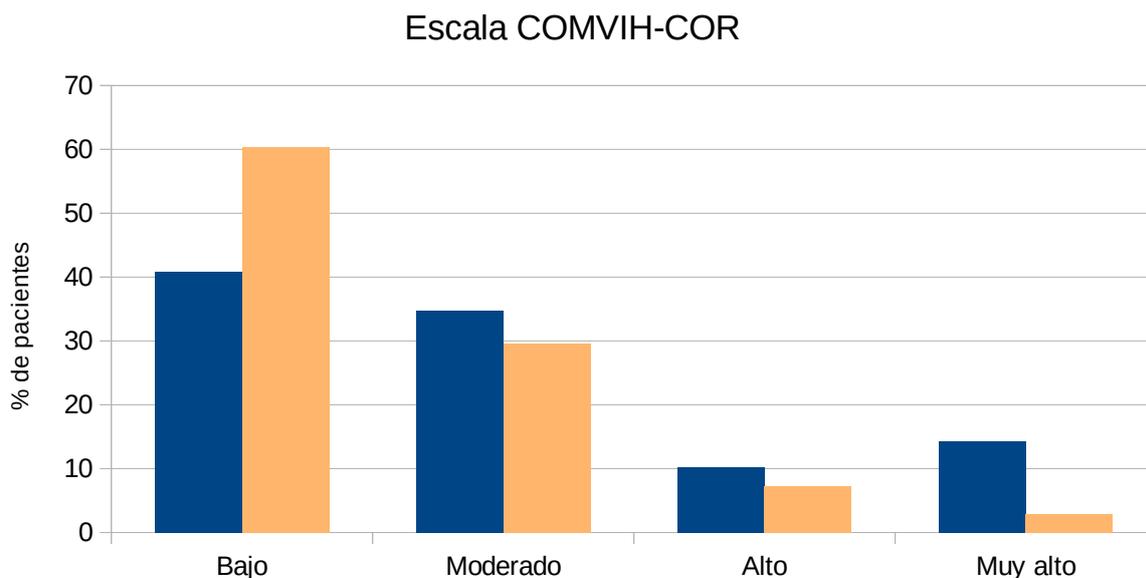
6.4. Escalas de riesgo cardiovascular

6.4.1. Escala COMVIH-COR

Se ha podido calcular la escala COMVIH-COR en 514 de 603 pacientes (85,2%).

Se calculó el porcentaje de pacientes clasificados en cada estrato de riesgo al inicio del seguimiento en función de la escala COMVIH-COR y el MACE. La escala COMVIH-COR diferencia el riesgo de infarto de miocardio o angina a los 10 años en estrato bajo (<5%), moderado (5-9%), alto (10-15%) y muy alto (>15%). Esta escala clasificó a los pacientes con MACE (N=49) en: riesgo bajo (40,8%), moderado (34,7%), alto (10,2%) y muy alto (14,3%). Los pacientes que no tuvieron MACE se clasificaron en riesgo bajo (60,4%), moderado (29,5%), alto (7,3%) y muy alto (2,8%). Los pacientes con MACE presentaron una mayor proporción en los estratos de riesgo bajo-moderado en comparación con los estratos de riesgo alto o muy alto. Sin embargo, tuvieron mayor proporción de pacientes en estratos de riesgo alto-muy alto con respecto a los que no tuvieron MACE ($p<0,001$). (Figura 15).

Figura 15.- Distribución de los pacientes en función de MACE y estrato de la escala COMVIH-COR.



MACE: evento adverso cardiovascular mayor.

Riesgo de infarto de miocardio o angina a los 10 años en estrato bajo (<5%), moderado (5-9%), alto (10-15%) y muy alto (>15%)

Se calculó la tasa de eventos en función de los estratos de riesgo de la escala COM-VIH-COR. La puntuación se incrementó de forma progresiva en relación con el aumento del estrato de riesgo, de manera que la tasa de eventos fue del 5,7 por 1000 pacientes/año para riesgo bajo, 9,1 por 1000 pacientes/año para riesgo moderado, 11,2 por 1000 pacientes/año para riesgo alto y 38,5 por 1000 pacientes/año para el riesgo muy alto.

El estadístico C de la escala COMVIH-COR para nuestra cohorte fue de 0,66 (0,58-0,74).

Tabla 13.- Distribución de tasa de eventos según el estrato de riesgo Escala COMVIH-COR

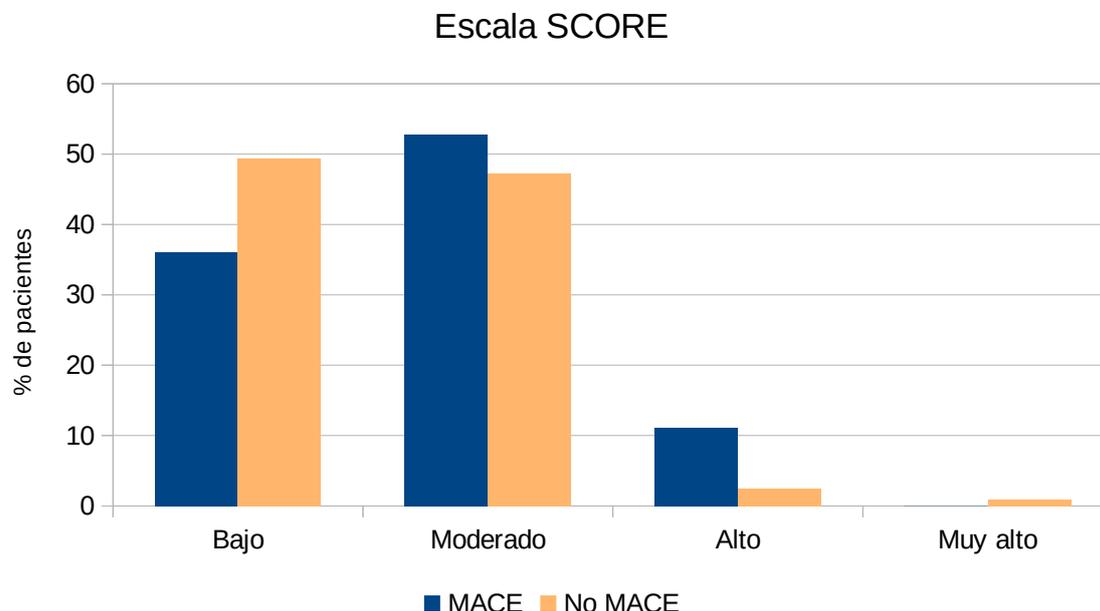
Estrato de riesgo	MACE (N=49)	No MACE (N=465)	Tasa MACE (x 1000 pacientes/año)	p
Bajo (<5%)	20 (40,8)	281 (60,4)	5,72	0,001
Moderado(5-9%)	17 (34,7)	137 (29,5)	9,1	
Alto (10%-15%)	5 (10,2)	34 (7,3)	11,2	
Muy alto (>15%)	7 (14,3)	13 (2,8)	38,5	

MACE: evento adverso cardiovascular mayor.

6.4.2. Escala SCORE

La escala SCORE se pudo calcular en 354 pacientes de 603 pacientes (58,7%). Se calculó la distribución de la cohorte al inicio del seguimiento según el estrato de riesgo de la escala SCORE y MACE. La distribución de los grupos de riesgo de evento cardiovascular fatal a los 10 años en la escala SCORE se dividen en: estrato bajo (<1%), moderado (1-5%), alto (5-10%) y muy alto (>10%). Esta escala clasificó a los pacientes con MACE (N=36) en riesgo: bajo (36,1%), moderado (52,8%), alto (11,1%) y muy alto (0%). Entre los que no tuvieron MACE (315) clasificó a los pacientes en riesgo: bajo (49,4%), moderado (47,2%), alto (2,5%) y muy alto (0,9%). Los pacientes con MACE presentaron una mayor proporción en los estratos de riesgo bajo-moderado en comparación con los estratos de riesgo alto o muy alto. En particular el estrato de riesgo alto mostró una proporción de pacientes con MACE respecto a aquellos sin MACE. Sin embargo, no se clasificó ningún paciente en el estrato de muy alto riesgo ($p<0.032$) (Figura 16).

Figura 16.- Distribución de los pacientes en función de MACE y estrato de riesgo en escala SCORE.



MACE: evento adverso cardiovascular mayor.

La distribución de los grupos de riesgo de evento cardiovascular fatal a los 10 años en la escala SCORE se dividen en: estrato bajo (<1%), moderado (1-5%), alto (5-10%) y muy alto (>10%).

Se calculó la tasa de eventos en función de los estratos de riesgo de la escala SCORE por 1000 pacientes/año. La puntuación se incrementó con relación al aumento del estrato de riesgo. De tal forma que la tasa de eventos fue del 6,6 por 1000 pacientes/año para riesgo bajo, 9,1 por 1000 pacientes-año para riesgo moderado, 37,1 por 1000 pacientes/año para riesgo alto. En el riesgo muy alto la tasa de eventos no se pudo calcular al no clasificarse ningún evento en ese estrato.

Tabla 14.- Distribución de la tasa de eventos según el estrato de riesgo Escala SCORE.

Estrato de riesgo	MACE N=36 n (%)	No MACE (N=318) n (%)	Tasa MACE (x 1000 pacientes año)	p
Bajo (<1%)	13 (36,1)	157 (49,4)	6,6	0,032
Moderado (1-5%)	19 (52,8)	150 (47,2)	9,1	
Alto (5-9%)	4 (11,1)	8 (2,5)	37,1	
Muy alto (>10%)	0 (0,0)	3 (0,9)	nc	

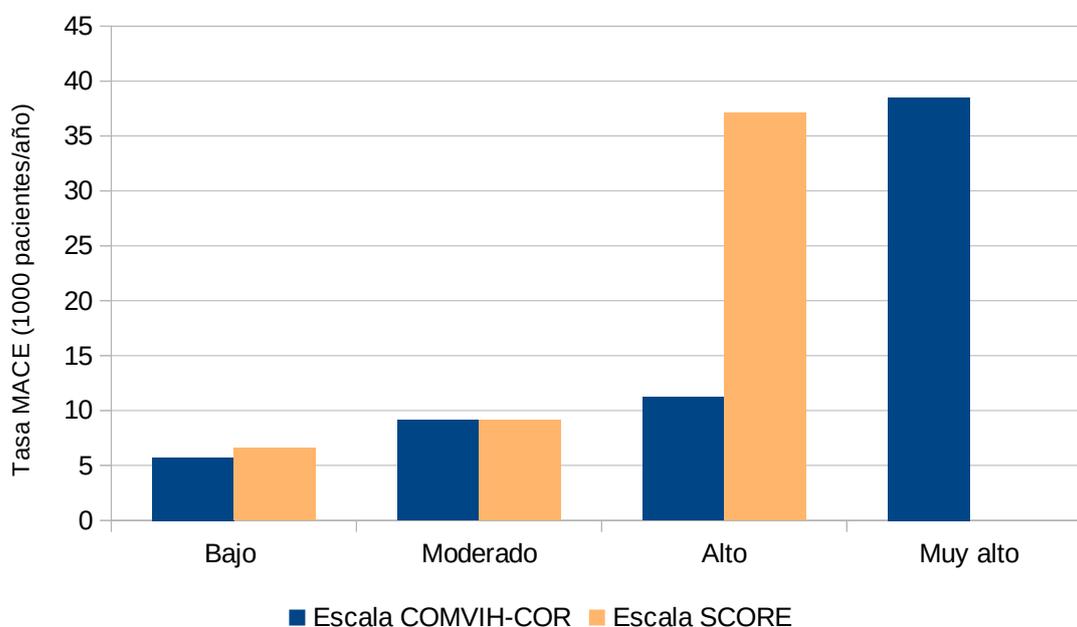
MACE: evento adverso cardiovascular mayor.

El estadístico C de la escala SCORE para nuestra cohorte fue de 0.59 (0,49-0,69).

6.4.3. Comparación entre ambas escalas de riesgo cardiovascular

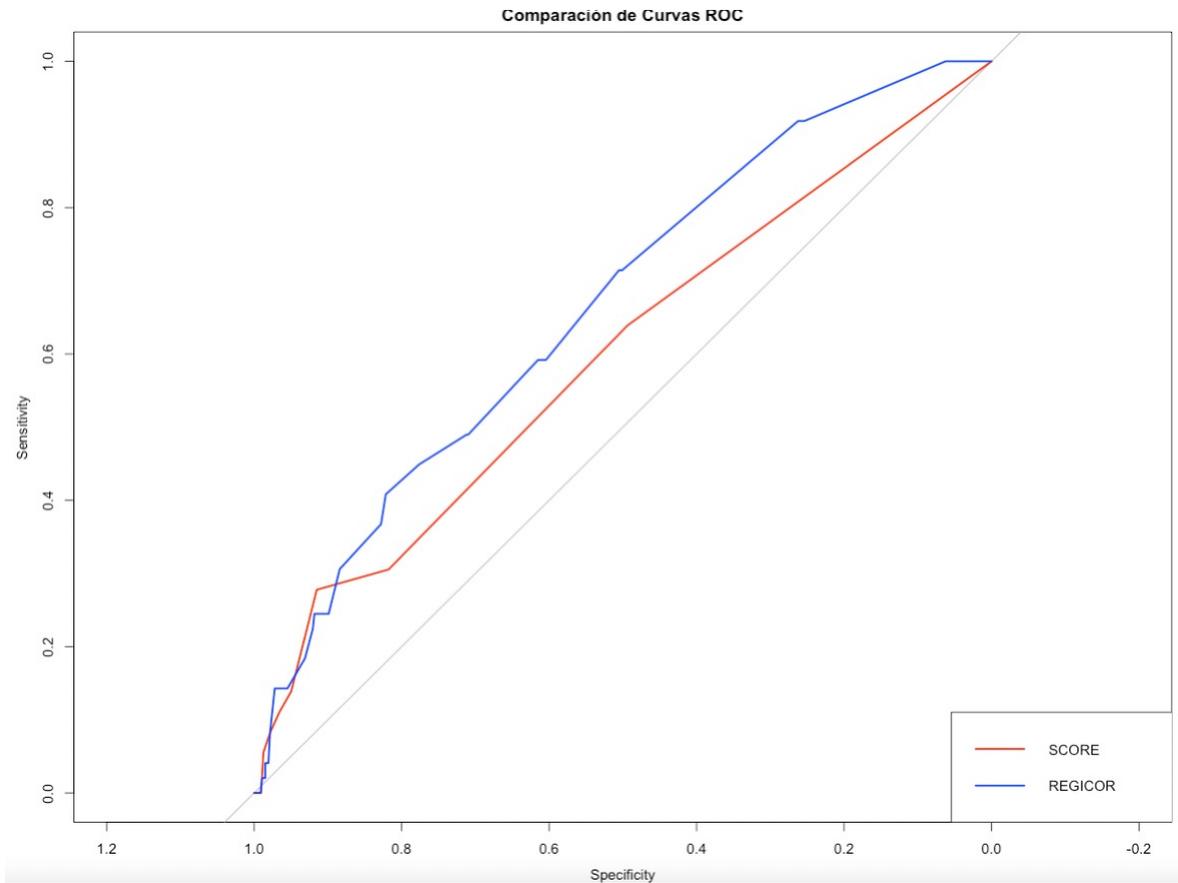
Al comparar la capacidad predictiva de ambas escalas de riesgo cardiovascular, COMVIH-COR y SCORE, se observó que las tasas de MACE por 1000 pacientes-año en función del estrato de riesgo, en ambas, fue menor en los estratos bajo-moderado que los clasificados en alto riesgo. En el estrato de muy alto riesgo, la tasa de MACE en la escala COMVIH-COR continuó aumentando, pero no así en la escala SCORE, que no clasificó ningún paciente en ese intervalo (*figura 17*).

Figura 17.- Tasa de MACE según estrato de riesgo en las escalas COMVIH-COR y SCORE.



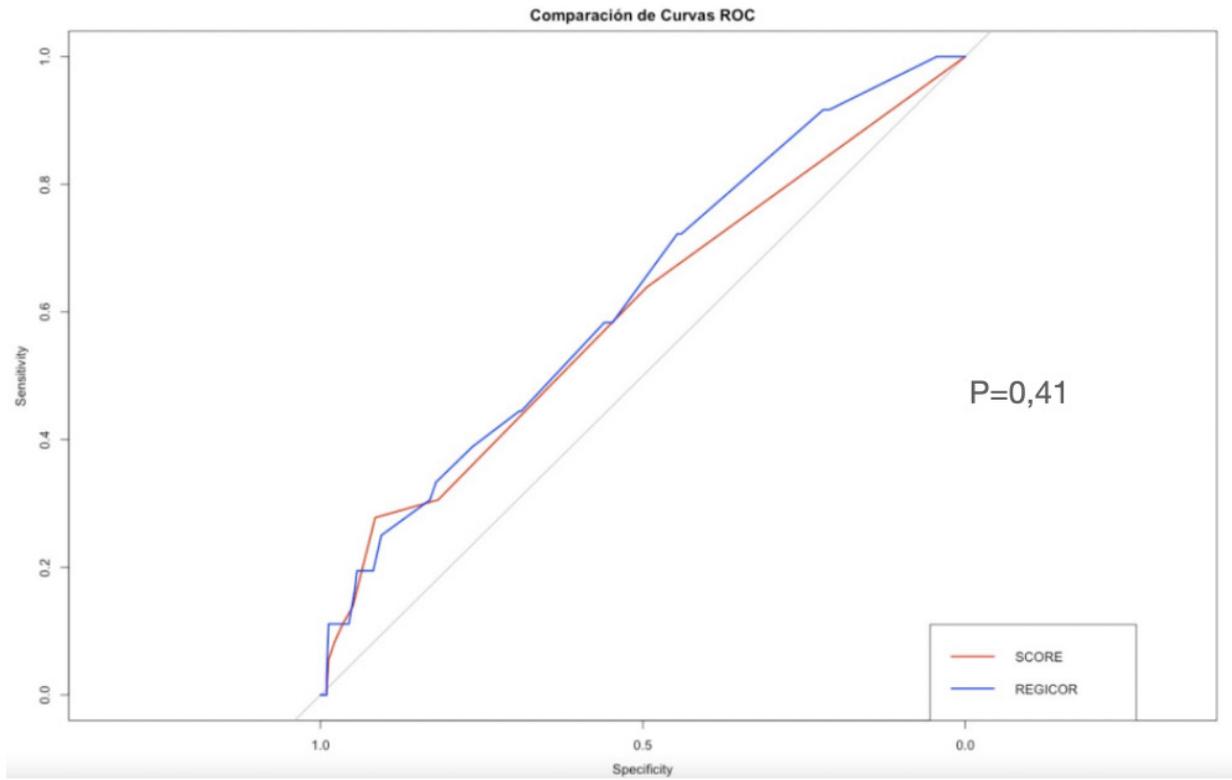
MACE: evento cardiovascular adverso mayor.

Tras analizar mediante curvas ROC el poder discriminativo para predicción de MACE de cada una de las ecuaciones predictivas de RCV, se obtuvo que el área bajo la curva fue mayor en la escala COMVIH-COR (estadístico C=0,66; IC 95%: 0,58-0,74) que en la escala SCORE (estadístico C=0,59; IC 95%: 0,49-0,69). (Figura 18).

Figura 18.- Curvas ROC de escala SCORE y COMVIH-COR para MACE (total de pacientes)

Los pacientes en los que se pudieron emplear ambas escalas fueron 354. Nuevamente, el mayor poder discriminativo lo presentó la escala COMVIH-COR (estadístico C 0,62; IC 95% 0,53-0,72) respecto a la escala SCORE (estadístico C 0,59; IC 95% 0,49-0,69), pero sin ser esta diferencia significativa ($p=0,41$). Los dos modelos tienen, por tanto, una capacidad predictiva pobre para MACE en nuestra cohorte (*Figura 19*).

Figura 19.- Curvas ROC de la escala SCORE y COMVIH-COR para MACE (pacientes que se pueden aplicar ambas escalas)



7. DISCUSIÓN

Las PVIH tienen el doble de riesgo de sufrir un evento cardiovascular que la población general. La enfermedad cardiovascular constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad de las PVIH y su prevalencia seguirá aumentando en la medida que la población envejezca. Los determinantes de este aumento de riesgo son múltiples, y aunque no se conocen por completo, se sabe de la asociación entre los factores de riesgo tradicionales, aquellos relacionados con el tratamiento antirretroviral y factores asociados con el propio virus. La prevención primaria es fundamental en el control de la carga de enfermedad cardiovascular y disminución de la mortalidad. Los diferentes estudios han puesto de manifiesto la dificultad para identificar las personas de mayor riesgo a sufrir un evento cardiovascular con las fórmulas de predicción de riesgo que disponemos actualmente, debido a una baja precisión al aplicarlas en PVIH. Las medidas de prevención se habían basado en las recomendaciones de la población general hasta ahora. Tras los resultados del ensayo clínico REPRIEVE, las principales sociedades científicas han modificado sus recomendaciones en prevención primaria. A través de nuestro estudio hemos pretendido analizar los principales FRCV conocidos de nuestros pacientes, así como evaluar los eventos cardiovasculares mayores que han sufrido y la capacidad predictiva que poseen dos de las escalas de riesgo más recomendadas y utilizadas en nuestra práctica clínica diaria.

Los resultados de nuestro estudio nos muestran que la mayoría de la cohorte son hombres adultos y de raza caucásica. El diagnóstico de alguno de los FRCV tradicionales es frecuente, con una alta prevalencia de tabaquismo y dislipemia, ambos modificables. Sin embargo, el porcentaje de pacientes hipertensos o diabéticos fue muy inferior. La coinfección por VHC sería la comorbilidad más relevante.

Respecto a los posibles factores asociados al VIH, la mayoría de los pacientes de la cohorte presentan una larga evolución de la enfermedad, con un alto porcentaje de pacientes que habían desarrollado una enfermedad definitoria de sida a lo largo del seguimiento respecto a otros estudios. Un gran porcentaje estaba o había estado expuesto a las principales familias de tratamiento antirretroviral disponibles hasta el periodo previo a 2009-2010, incluidos aquellos tratamientos de peor perfil metabólico. Los pacientes de nuestra cohorte tuvieron una aceptable situación inmunológica y control viral a la inclusión.

El número de eventos cardiovasculares en nuestros pacientes ha sido similar respecto a lo descrito en otras cohortes de PVIH antiguas de nuestro entorno, con una tasa superior a cohortes de pacientes naïve como la cohorte CoRIS. Se ha confirmado una tasa mucho más elevada de MACE en nuestra cohorte de PVIH que lo descrito en la población general. El evento cardiovascular más frecuente ha sido la cardiopatía isquémica, seguido de la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. La mortalidad cardiovascular ha sido baja en comparación con los anteriores eventos. Los FRCV predictores de eventos cardiovasculares en la PVIH de nuestro medio han sido el sexo masculino, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la enfermedad definitoria de sida. Por tanto, hemos encontrado asociación con MACE de forma independiente no solo con FRCV clásicos ya descritos sino también con factores relacionadas con la historia de la infección por VIH como el haber sufrido un evento sida. Sin embargo, no hemos conseguido demostrar asociación de riesgo independiente con otros factores relacionados con el propio virus, como el cociente CD4/CD8 bajo o la carga viral elevada, así como tampoco con el tratamiento antirretroviral.

El análisis de escalas de RCV confirma lo reportado en la literatura, mostrando una capacidad predictiva baja para MACE, tanto en la escala SCORE como COMVIH-COR, a pesar de que ésta última está recalibrada para la población VIH en nuestro país. Además, no se encontraron diferencias significativas en el estudio comparando entre ambas. La ausencia en estas escalas de factores de riesgo asociados a la historia de la infección por VIH en estos pacientes, como el haber padecido una enfermedad definitoria de sida, podría explicar la limitada capacidad predictiva observada.

7.1. Descripción de la población/ Características clínicas basales de los pacientes

Nuestro estudio incluye un total de 603 sujetos, muestra representativa de la población con VIH de nuestra zona pese a ser un estudio unicéntrico, ya que es la única consulta especializada que existe en nuestra área de salud, creada para este fin en 1990. La edad media de la cohorte fue aproximadamente 43 años (DE \pm 9,6). Respecto a otras cohortes espa-

ñolas, como la cohorte VACH, con un perfil de pacientes similar al nuestro ya que se incluyen pacientes en tratamiento desde 1997, en un estudio publicado en 2014 los pacientes tenían una edad media parecida a nuestra cohorte de 46,1 (DE \pm 9,9) años (296).

Una de las cohortes más relevantes en nuestro país es la cohorte CoRIS. Esta cohorte prospectiva, creada en 2004, incluye a pacientes naïve de más de 40 centros. La edad media de estos pacientes fue de 39,64 años (DE \pm 10,38), menor que la nuestra, según un estudio publicado en 2011 (64), por ser una cohorte más reciente.

Respecto a otras cohortes internacionales, como la del estudio D:A:D, compuesta por 11 cohortes que incluyen 49731 pacientes que continúan un seguimiento activo en 212 hospitales de Europa, USA y Australia, un estudio publicado también en 2011, situaba la mediana de edad de los pacientes reclutados entre enero y diciembre de 2010 en 46 años, similar a nuestros hallazgos (242).

Los pacientes con edad superior a 50 años representan el 19,07%, porcentaje superior a los últimos datos demográficos publicados a nivel mundial de 2015, que estimaba un 17% de PVIH en este grupo de edad, probablemente por el ritmo de envejecimiento superior en los países de altos ingresos (11). En nuestro país, según la Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida con datos de 2004 a 2019, los pacientes de 50 años o más, aumentaron significativamente desde el 12% en 2004 hasta el 55,4% en 2019, entendiendo que entre 2009-2010, el porcentaje de pacientes sería similar al de nuestro estudio (15).

En nuestra cohorte, la población femenina representa un 25,2% del total de pacientes, similar a otras cohortes de nuestro entorno (297). En España, la prevalencia de infección VIH es menor en las mujeres que en los hombres, con una razón hombre/mujer que ha oscilado entre 2,3 y 3,1 a lo largo de los años, según un estudio epidemiológico realizado hasta 2017 (298). Respecto a los nuevos diagnósticos, los hombres suponen el 86,1% de los nuevos diagnósticos de VIH y las tasas correspondientes para hombres y mujeres han sido para 2022 de 10,9 y 1,7/100 000 respectivamente (3).

Nuestra cohorte está representada por un 96,2% de personas de raza caucásica. No disponemos de datos relevantes sobre otras razas, como la raza negra, ya que sólo repre-

sentan el 3,8% de la cohorte. En otras cohortes como la VACH, este porcentaje discrepa del nuestro con un 82% raza blanca, 9,6% raza negra y un 4,4% otras.

Respecto a los FRCV clásicos en nuestro estudio, el factor más prevalente en nuestra cohorte fue el tabaquismo, con un 62,5% de fumadores activos a la inclusión, similar a otros estudios españoles con frecuencias del 67-77% (299–301). Este porcentaje es superior al de la cohorte VACH, con un 51,3% de fumadores activos (35); así como cohortes estadounidenses, con una prevalencia del 47% (302). Una prevalencia casi dos veces superior a la población general fumadora en España, que tiene estudios que la situaban entorno al 35,3% en el 2011 (303).

Tras el tabaquismo, el segundo factor de riesgo más frecuente en nuestra población es la dislipemia, representada por el 23,9% de hipercolesterolemia y el 19,1% de hipertrigliceridemia. Resultados similares a los descritos en el estudio sobre la cohorte CoRIS de 2010-2011, (porcentaje de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, 19,7% y 27,8%, respectivamente) (64). Al compararlo con la cohorte VACH, se describen cifras similares a las nuestras de hipercolesterolemia 27,5%, pero la cifra de pacientes con alteración de los triglicéridos fue muy superior a la nuestra (36,5%) (304), a pesar de una mayor proporción de pacientes en tratamiento con IP en nuestra cohorte, que podrían justificar las alteraciones del metabolismo de lípidos.

La hipertensión arterial fue uno de los factores de riesgo tradicionales menos frecuente en nuestra cohorte (13,6%), similar a la descrita en el estudio de la cohorte D:A:D 14,4% (172). Respecto a las cohortes españolas, fue inferior en nuestra cohorte respecto a lo descrito en la cohorte VACH, entre un 22 y 25 % en 2014, si bien se hace referencia a que cuatro años antes existía un 45% menos de hipertensos en esa misma población, y ésto sí sería más acorde con nuestro resultado (35). En la cohorte CoRIS se describía una prevalencia del 9,4%, esperable por la población más joven que la compone y con menor tiempo de exposición a TARGA (64,305). En principio en nuestra cohorte el infradiagnóstico y el infratratamiento sería menos frecuente, como se ha planteado en otros estudios, ya que se toma la tensión arterial en cada visita, con el reconocimiento y tratamiento precoz en los pacientes que lo tienen indicado.

Por último, el factor de riesgo cardiovascular modificable menos frecuente en nuestro medio fue la diabetes mellitus, (7,1%), cifra muy inferior a las descritas en estudios sobre la cohorte VACH que la sitúan entre el 16-19%, aunque si superior a la de la cohorte CoRIS 2,9% (35,64). Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de DM, nuestra población lleva más tiempo de diagnóstico de VIH, nuestra cifra basal de CD4 es inferior y, aunque no se ha estudiado la prevalencia de pacientes con lipodistrofia, sí registramos que el 19,8% de nuestros pacientes estuvieron expuestos a indinavir y el 27,3% a lopinavir/ritonavir, fármacos reconocidos por su asociación con ella, a su vez relacionada con aumento de resistencia a la insulina.

Respecto al resto de comorbilidad de nuestros pacientes, se ha visto una prevalencia de infección por VHC activa del 37%, algo inferior a la descrita en la cohorte VACH (43%), aunque en su caso no disponen de información sobre el RNA-VHC para conocer grado de actividad de la infección (296). Esto es concordante con la vía de transmisión por sangre que comparten ambos virus, al tratarse de una cohorte con elevada tasa de pacientes infectados por ADVP. Además, nuestros datos se recogen en 2009, previo a la aparición del tratamiento antiviral de acción directa en 2011, que ha supuesto un cambio en el tratamiento de esta infección, con tasas de curación de hasta el 100% para todos los genotipos (306). Datos más actuales confirman que la prevalencia de la coinfección VIH/VHC ha disminuido al 11,7% en España (307). La relevancia de este hallazgo se basa en que constituye un FRCV conocido, que podría aumentar el riesgo de ECV, tanto por el componente inflamatorio como por la mayor frecuencia de esteatosis hepática asociada a la infección (308).

Respecto a la enfermedad renal crónica (ERC), reconocido factor de riesgo cardiovascular, tanto en la población general como en la PVIH (309), un 3% de nuestros pacientes sufren esta patología, prácticamente la mitad inferior que la descrita en la cohorte VACH, 5,9% (35). Existen diferentes factores de riesgo para desarrollarla, algunos asociados a la propia infección, como la nefropatía asociada a la infección VIH, la co-infección por VHC o algunos fármacos antirretrovirales, y dos de los más relevantes, asociadas al envejecimiento, como la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y la acumulación de factores de riesgo vascular. En nuestra cohorte hay menor porcentaje de pacientes hipertensos y diabéticos que en la cohorte VACH, lo que podría explicar esta diferencia.

En relación a las características basales de la infección VIH de nuestra cohorte, los pacientes incluidos tenían una media de 22 años de evolución de la enfermedad. Se trata de una cohorte antigua con un periodo de seguimiento largo, a diferencia de cohortes más recientes como la cohorte CoRIS, cuya mediana de tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de VIH fue de 3,1 años en un estudio de 2011 (64).

La primera vía de transmisión de la infección en nuestro estudio fue la vía parenteral (33,8%), seguida de la transmisión por relaciones sexuales heterosexual (31,5%) y homo/bisexual (27,7%), resultados similares a los descritos en la cohorte VACH (296). Dada la antigüedad de ambas cohortes, estos datos son acordes con los mecanismos de transmisión de las primeras décadas de la infección, si atendemos a datos disponibles del SINIHIV (310) y en el informe de la encuesta hospitalaria de pacientes con infección por VIH, que investiga a evolución de las vías de transmisión entre 2004 y 2019 (15). En la actualidad, los mecanismos de transmisión se han visto modificados por la disminución del consumo de drogas por vía parenteral, siendo la vía de contagio más frecuente los hombres que tienen sexo con hombres.

Un 39,5% de los pacientes habían padecido una enfermedad definitoria de sida, cifra muy superior a otra cohorte de nuestro entorno de similares características, como la cohorte VACH, en la que la proporción de pacientes con diagnóstico sida fue 28,5% (35). Los registros de los nuevos diagnósticos también sitúan la proporción de pacientes con enfermedad avanzada en torno al 30% (310), aunque en el caso de la cohorte CoRIS, sólo 10,9% pertenecía a la categoría C del CDC en 2011 (64). El elevado porcentaje de pacientes que experimentaron un evento definitorio de sida en nuestro estudio es notable y puede explicarse por la composición de nuestra cohorte, que está formada en su mayoría por pacientes de larga supervivencia, algunos de los cuales recibieron su diagnóstico en la década de los 90, cuando aún no existían tratamientos eficaces. Además, en esa época se podían producir interrupciones en el TAR por abandono del paciente e incluso de manera programada ante una recuperación inmune adecuada según recomendaban las guías hasta la publicación del estudio SMART (140).

Actualmente, el tratamiento antirretroviral de gran actividad está indicado en todos los pacientes con diagnóstico de infección VIH, independientemente de la cifra de linfocitos T

CD4. Sin embargo, hasta hace unos años, el tratamiento no se pautaba hasta que la cifra de éstos disminuía por debajo de 350 cel./mm³. Tras la publicación del estudio START en 2015, las guías clínicas de todo el mundo cambiaron (143). En nuestro caso, que se ha estudiado la situación terapéutica e inmunológica de nuestra cohorte hasta el periodo 2009/2010, el porcentaje de pacientes en tratamiento antirretroviral activo o exposición previa al mismo fue del 84,8%, con un promedio de 8,81 años de tratamiento. A razón de esto, el 65,8% de los pacientes habían alcanzado una carga viral indetectable (< 50 copias/ml) durante los 6 meses previos. En la cohorte VACH en 2010, por ejemplo, sólo el 3,3 % de la población no había iniciado TARGA y en 2014 este porcentaje disminuyó hasta 1,4%, incluyendo a los controladores de élite y/o aquellos que decidieron rechazar el tratamiento (35). Llama la atención el porcentaje en tratamiento antirretroviral para ser un registro de 2014, pero explica que el porcentaje de pacientes con CV indetectable ascendiera hasta el 87% y el 81% de los pacientes tuvieran un recuento de linfocitos CD4+ por encima de 350 cel/mm³.

Respecto a la situación inmunológica, la cifra nadir de linfocitos T CD4 refleja la cifra más baja de linfocitos T CD4 alcanzada en la historia del paciente tras el diagnóstico de VIH. En nuestro estudio, fue menor de 200 cel./mm³ en 54,9% pacientes y menor de 350 cel./mm³ en 81% pacientes. Cifra similar a la descrita en la cohorte VACH, en la que el 82,2% de personas tenían cifras de CD4 nadir inferiores a 350 cel/mm³ (311). La media de CD4 a la inclusión fue de 482 cel/mm³ (DE ± 281,4 cel/mm³) y el 14,8% de la cohorte tenía CD4 inferiores a 200 cel/mm³.

El cociente CD4/CD8 menor de 0,4 estuvo presente en el 30,1% de los pacientes. Estos datos confirman que pese a un tratamiento antirretroviral efectivo que consigue una adecuada supresión virológica, algunos pacientes no consiguen restaurar su inmunidad completamente y mantienen cierto grado de inmunoactivación e inmunosenescencia reflejado en este cociente bajo.

Entre los tratamientos antirretrovirales, el 59,2% de los pacientes se habían expuesto a ITINN, el 55,2% a IP, el 23% a abacavir, porcentaje superior a otras series españolas, como la cohorte VACH, donde el 19,3% mantenía tratamiento activo con abacavir y el 47,8% con un IP en 2010 (35). Respecto a los INI, en nuestra cohorte sólo el 3% había estado expuesto a esta

familia. Actualmente son el eje del tratamiento antirretroviral, pero entre 2009 y 2010 sólo se disponía de raltegravir, y la mayoría de los pacientes estaban con esquemas de tratamiento que incluían dos ITIAN y un IP o ITINN. Por ese motivo, el tiempo de exposición de estos dos últimos fármacos, fueron los más prolongados en nuestra cohorte.

7.2. Incidencia de eventos cardiovasculares

Nuestra cohorte mostró una incidencia de eventos cardiovasculares (7,49 eventos por 1000 personas-año), inferior a la descrita en otras cohortes europeas, que se sitúan en 12,9 eventos por 1000 personas-año (Swiss HIV Cohort Study) (312), como era de esperar, ya que España se incluye entre los países de baja incidencia de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, nuestra tasa fue muy superior a la descrita en la cohorte CoRIS en un estudio realizado entre 2004 y 2015 (3,17 por 1000 pacientes-año) (313), debido a que la cohorte CoRIS recoge pacientes naïve a partir de 2004 con un perfil diferente de nuestra cohorte de PVIH ya en seguimiento. La edad media de los pacientes que sufrieron MACE fue similar en las tres cohortes (47 años). Un estudio sobre la misma cohorte publicado anteriormente, en 2013, que estudiaba los eventos no sida, incluidos los eventos cardiovasculares reportados desde el inicio de la cohorte en 2004 y febrero 2008, describía una tasa de eventos CV todavía inferior (2,68 eventos por 1000 personas-año (IC 95%: 1,91- 3,75) (33), evidenciando el aumento de incidencia CV con el envejecimiento de la población. Los datos del metaanálisis de Shah *et al.* mostraban una tasa de incidencia cruda de enfermedades cardiovasculares en PVIH a nivel mundial de 62 por 10 000 persona-años (29), resultado ligeramente inferior al nuestro. En la población general se describen tasas de MACE en los países de ingresos altos en torno a 4 eventos por 1000 personas-año (314,315), confirmando con nuestro estudio el mayor riesgo de la PVIH de sufrir un MACE respecto a la población no VIH.

La incidencia de cardiopatía isquémica en la PVIH ha sido más ampliamente estudiada. En nuestro caso, la tasa de cardiopatía isquémica fue de 3,68 por 1000 pacientes-año y la de IAM 3,11 por 1000 pacientes-año, similar a lo observado en la cohorte DAD (tasa de IAM 3,3 por 1000 pacientes-año) (179). Respecto a las cohortes españolas, la cohorte CoRIS objetivó tasas de IAM de 2,2 eventos por 1000 pacientes-año en el estudio realizado entre

2010-2014, cifra muy inferior a la nuestra (34). En el otro estudio más reciente, que englobaba la incidencia entre 2004 y 2015, las tasas eran aun inferiores, 1,64 eventos coronarios por 1000 pacientes-año (313). Es probable que la diferencia entre las dos cohortes se relacione con un perfil de paciente diferente al ser una cohorte naïve, más joven, con menos años de evolución de la infección que en nuestra cohorte y sin exposición a tratamientos más antiguos, menos efectivos y más tóxicos. En cambio, un estudio sobre una cohorte de PVIH en Barcelona que incluía 648 pacientes con una media de seguimiento de 10,2 años, observó una tasa de 3,7 eventos por 1000 personas-año, incidencia muy similar a la nuestra (287). Por el contrario, nuestra tasa es mucho más baja comparada con cohortes americanas, como la cohorte Partners (11,3 eventos por 1000 pacientes-año) (24). Un estudio reciente sobre la cohorte NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design) en la que se incluyen 29 169 pacientes con infección por VIH, arrojó una incidencia de IAM de 2,57 por 1000 pacientes-año [IC 95%: 2,30- 2,86] (316); cifra inferior a la nuestra pese a ser una cohorte americana, posiblemente porque en este estudio sólo se incluyeron IAM tipo 1. A destacar que nuestra tasa de evento IAM es superior a las tasas descritas para la población general española, con estudios que las sitúan en torno a 1,35 y 2,10 por 1000 personas-año en hombres y entre 0,29 y 0,61 casos por 1000 personas-año en mujeres (34,313,317), confirmando el aumento de IAM en la PVIH respecto a la población no VIH.

Respecto a la enfermedad cerebrovascular en nuestra cohorte, la tasa de enfermedad cerebrovascular fue de 2,26 por 1000 pacientes-año. La cohorte de Veteranos VACS (Veterans aging Cohort) en un estudio realizado en hombres con infección por VIH y no infectados, encontró una tasa de ictus similar a la nuestra, 2,79/1000 pacientes-año (318). Sin embargo, en el estudio de Chow *et al.* sobre la cohorte de Partners, la tasa de ictus isquémico aumentó casi 5 veces de nuestro estudio, 5,27 por 1000 pacientes-año (26). Comparado con otra cohorte española, la tasa de incidencia de enfermedad cerebrovascular en la cohorte CoRIS fue inferior a la nuestra, con 1,34 eventos por 1000 pacientes-año (313). Una posible explicación sería la mayor prevalencia de FRCV tradicionales que la cohorte CoRIS, como el porcentaje de pacientes fumadores, además de mayor porcentaje de pacientes con CD4 nadir bajos o expuestos a lopinavir/r, indinavir, ddl o abacavir que esta cohorte, todos ellos factores asociados con el VIH y su tratamiento que aumentan el riesgo de evento cerebrovascular. Nuestra tasa

de ictus isquémico fue de 1,13 por 1000 pacientes-año, similar a otros estudios como el de la cohorte americana, Kaiser Permanente, que publicó una incidencia de ictus isquémico de 1,25 /1000 pacientes-año (257), y acorde con otros estudios de incidencia realizados sobre otras cohortes europeas, como la danesa, con tasa de 1,6 por 1000 pacientes-año (39).

El evento cardiovascular menos estudiado en la PVIH ha sido la enfermedad arterial periférica. En nuestro estudio obtuvimos una tasa de incidencia de 0,84 por 1000 pacientes-año, cifra muy inferior que la tasa objetivada en la cohorte de Veteranos (11,9 eventos por 1000 pacientes-año), en el mayor estudio realizado para demostrar la infección VIH como factor de riesgo para la EAP (260). El único estudio que ha evaluado la incidencia de EAP en la PVIH en España es el de la cohorte CoRIS, que objetivó una tasa muy baja, 0,19 por 1000 pacientes-año, pero más acorde con nuestros resultados (313). Hasta ahora las publicaciones de infección VIH y arteriopatía periférica se basaban en estudios de prevalencia, reflejando el infradiagnóstico e infratratamiento de esta patología en las PVIH, como puede suceder en nuestro estudio (319). Existe un porcentaje de PVIH con ITB patológico que permanecen asintomáticos (320). Esto es relevante porque se ha demostrado que el ITB aporta información adicional a los factores de riesgo clásicos, y combinado con éstos, un ITB $\leq 0,90$ dobla el riesgo de mortalidad total, de mortalidad cardiovascular y de sufrir un evento coronario mayor en todas las categorías de Framingham (319), también demostrado en la población VIH (260). Por lo que parece recomendable disponer del ITB en la valoración global del RCV de estos pacientes.

Durante las últimas décadas se ha producido un descenso de la tasa de mortalidad global en las PVIH, así como un descenso de la mortalidad cardiovascular global, gracias al tratamiento antirretroviral combinado de gran actividad. En nuestro estudio, la tasa de mortalidad global fue de 13,86 por 1000 pacientes-año, superior a la tasa descrita para el mismo periodo en el estudio de la cohorte D:A:D que investigó la tendencia de la mortalidad entre 1999 y 2011 en las PVIH en tratamiento antiretroviral. Este estudio demostró un descenso de la tasa de mortalidad global de 15,5 a 9,1 muertes por 1000 pacientes-año entre 1999-2000 y 2009-2011, respectivamente, al igual que el descenso de las muertes de origen cardiovascular, de 1,8 a 0,9 muertes por 1000 personas-año en los dos intervalos de tiempo estudiados (242). Esta tasa de mortalidad cardiovascular es similar a la nuestra, de 0,7 muertes por

1000 pacientes-año, ambas inferiores a otras cohortes españolas, que describían tasas de 1,5 muertes por 1000 pacientes-año (244). Así mismo, también es una cifra inferior a estudios realizados sobre cohortes americanas, que muestran tasas de 2,7 por 1000 personas año (243). En la cohorte el 21% de las muertes fueron por causa indeterminada en posible relación con el carácter retrospectivo del estudio, lo que puede haber repercutido en nuestros resultados. Igualmente, las principales causas de muerte en la PVIH se han visto modificadas en los últimos años por el envejecimiento de la población, con el aumento de muertes secundarias a eventos no sida, ocupando la mortalidad cardiovascular uno de los primeros puestos en los diversos estudios realizados (244,321,322).

7.3. Factores predictores independientes de MACE

Los factores de riesgo predictores independientes de eventos en nuestro estudio han sido el sexo masculino, la hipertensión, el tabaco y la enfermedad definitiva de sida.

La edad es el principal factor de riesgo no modificable de la ECV, ampliamente descrito en la población general. Otros estudios han demostrado esta asociación en las PVIH a una edad más temprana comparado con la población general (27,245), con un aumento claro del riesgo a partir de los 50 años (34,316). La edad media de nuestra cohorte fue 43 años (DE \pm 9,6), siendo mayores los pacientes que sufrieron MACE (48 años (DE \pm 10,9)). En el análisis de Cox multivariable, la HR de la edad fue HR 1,05 (IC 95%: 1,02–1,09; $p=0,002$), indicando que por cada año adicional de edad, el riesgo instantáneo de MACE aumentaría un 5%. Sin embargo, en el análisis por riesgos competitivos, la edad no se demostró como factor independiente (HR 1,02; IC 95%:1-1,06; $p=0,10$), lo que sugiere que su papel en la probabilidad acumulada de MACE en presencia de mortalidad no está significativamente influenciada por la edad. Estas diferencias destacan la importancia de considerar la competencia entre eventos en estudios de supervivencia, como en nuestro caso.

El sexo masculino fue un factor de riesgo independiente para MACE en nuestro estudio (HR 4,53; IC 95%: 1,30-15,82; $p=0,018$). Comparado con otro estudio realizado sobre la cohorte CoRIS, éste objetivó riesgo aumentado entre los hombres de sufrir un IAM para el intervalo

de 2004-2009, pero inferior que en nuestro caso (HR 2,79; IC 95% 2,65-2,92) (34). Este hallazgo justifica el paciente “típico” descrito por los estudios más antiguos, en los que los hombres representaban entre el 81-97% y se veían afectados predominantemente, al igual que en la población general (250,323). Sin embargo, la evidencia más actual sugiere que las mujeres VIH presentan mayor RCV que los hombres que conviven con la infección, demostrando esta diferencia aquellos estudios con suficiente representación femenina (24,26,246). En nuestro caso, con una representación femenina del 25,2%, a pesar de la estratificación del riesgo por sexo, no hemos encontrado esta diferencia.

El tabaquismo fue factor de riesgo independiente para MACE, aumentando más de dos veces el riesgo de sufrir ECV en los fumadores con respecto a los no fumadores (HR 2,19; IC 95%:1,08-4,47; p=0,031). El tabaco es el factor de riesgo modificable más prevalente en la población VIH, objetivándose una alta prevalencia de tabaquismo activo en nuestra cohorte (62,5%). Parece que su aportación al RCV es todavía superior que en la población general; Calvo-Sanchez *et al.*, demostró una contribución del tabaquismo en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular dos veces superior que en la población general (324).

Un estudio de Rassmussen *et al.*, demostró el doble de riesgo de sufrir un infarto de miocardio entre la población VIH fumadora que aquellos sin este hábito (325). La mayor prevalencia de tabaquismo observada en todas las cohortes de pacientes VIH respecto a la población general, puede explicar, en parte, la mayor incidencia de cardiopatía isquémica. Además, se ha demostrado una disminución en la esperanza de vida en los pacientes VIH fumadores respecto a no fumadores, pudiendo perder más años de vida debido al tabaco que por la propia infección (12,3 frente a 5,1 años) según un estudio realizado sobre la población danesa y posteriormente confirmado por otro estudio publicado por la ART-CC (57,58). Una teoría sobre estos hallazgos se basa en la contribución del tabaquismo al estado inflamatorio de las PVIH (326). Otros factores serían: el mayor consumo de otras drogas y alcohol asociado, peor adherencia terapéutica, peor respuesta inmune y mayor riesgo virológico (327).

Existe evidencia sobre la disminución del riesgo relativo de sufrir una ECV en aquellos pacientes que abandonan el hábito tabáquico, así como la mejora en la esperanza de vida,

por lo que es la intervención preventiva más importante y debería ser una prioridad en la atención clínica de los PVIH (56,327–329).

La hipertensión arterial fue otro predictor independiente de MACE en nuestro estudio (HR 2,15, IC 95%: 1,02-4,56, $p=0,045$). Considerado uno de los principales FRCV modificables, algunos estudios sugieren que la hipertensión contribuye a aumentar el riesgo de MACE de forma adicional e independiente a la infección por VIH. Las PVIH hipertensas tienen mayor riesgo de sufrir MACE respecto a la población general, según un estudio publicado recientemente por Silverberg *et al.* (330). Otro estudio realizado sobre la cohorte VACS mostró un aumento del riesgo de IAM en PVIH con HTA similar a nuestro estudio, tanto en estadio de prehipertensión como entre hipertensos sin y con tratamiento antihipertensivo (HR, 1,81 (95% CI, 1,22–2,68); HR 2,76 (IC 95%: 1,90-4,02) y HR 2,57 (IC 95%: 1,76-3,76), respectivamente) tras ajustar todos los posibles factores de confusión, superior nuevamente al grupo de referencia de veteranos sin VIH (71). La disfunción endotelial asociada a la infección, la reducción de la elasticidad arterial y la progresión de la aterosclerosis asociada a la infección serían algunas de las posibles causas por las que esto sucede (154,232,331).

Al igual que con el abandono del tabaco, en aquellos pacientes que se consigue un adecuado control de la tensión arterial se han demostrado reducciones del riesgo de IAM de hasta el 42% (271). Por tanto, alcanzar las cifras tensionales óptimas será otro de los objetivos principales en prevención primaria para estos pacientes.

Otros FRCV analizados, como la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia, no alcanzaron la significación estadística como factores predictores de MACE de forma independiente en nuestra cohorte. En el caso de la DM, esto puede ser debido a la baja prevalencia en nuestro estudio, como se ha comentado previamente. Otros trabajos, como el realizado sobre la cohorte D:A:D, demostraron un aumento del riesgo 2,4 veces mayor de padecer enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos que conviven con el VIH que en aquellos no diabéticos (97).

Respecto a la dislipemia, en nuestra cohorte sólo la hipercolesterolemia se asoció a MACE de forma significativa en el análisis univariado (HR 1,94; IC 95%:1,11-3,39; $p=0,019$), no encontrando esta relación con la hipertrigliceridemia (HR 1,76; IC 95%:0,98-3,17; $p=0,057$).

Este factor de riesgo cardiovascular modificable es ampliamente conocido tanto en la población general como en la PVIH, en quienes es muy prevalente por su asociación tanto con el virus como con el tratamiento antirretroviral. En nuestra cohorte fue el segundo factor de riesgo más frecuente. Otros estudios si han confirmado una asociación independiente entre la elevación del colesterol total y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la población VIH (RR 1,20 (1,05–1,36); $p=0,007$) (72). Se ha estimado que la prevención adecuada de la dislipemia podría conseguir reducciones del riesgo de IAM en un 44% en las PVIH según el estudio de Althoff *et al.* (271); beneficio que se ha confirmado con los resultados del estudio REPRIEVE (272). Este ensayo es el primero que demuestra reducción de incidencia de eventos cardiovasculares en un 35% mediante el uso de un fármaco hipolipemiante en prevención primaria en pacientes de riesgo cardiovascular bajo o moderado según la escala ASCVD, y esto ha llevado a cambiar la mayoría de las guías clínicas en prevención primaria en PVIH (272,278).

Respecto al consumo de otros tóxicos, en nuestro estudio no hubo asociación significativa entre MACE y la exposición a ellos. Sin embargo, otros autores han demostrado, por ejemplo, que el abuso de alcohol aumentaría dos veces el riesgo de evento cardiovascular grave en la población VIH respecto a las personas sin infección, como Silverberg *et al.* en una publicación reciente (HR 2,13; IC DEL 95 %: 1,04-4,34) (330) u otro estudio anterior sobre la cohorte VACS en el que Freiberg *et al.* también demostró aumento de riesgo de ECV superior a la población seronegativa, sugiriendo nuevamente un mayor efecto de este tóxico sobre la población VIH (59). Asimismo, la cocaína también se ha relacionado con la enfermedad coronaria (53) y el consumo de marihuana con el incremento de la ECV (55), por lo que sería recomendable investigar sobre el abuso de estas sustancias en la PVIH y desarrollar programas eficaces para su abandono.

Respecto al tratamiento antirretroviral de gran actividad, éste cambió el curso de la historia de la infección por VIH. Sin embargo, la exposición a algunos de estos fármacos se ha visto relacionada con el aumento de riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, por el fármaco en sí o por sus efectos secundarios a través de las alteraciones metabólicas que provocan. Este ha sido el caso de abacavir, didanosina o los inhibidores de proteasa (lopinavir/ritonavir y darunavir), entre otros.

El tratamiento con abacavir ha sido uno de los que más controversia ha generado a lo largo de estos años, dada la ausencia de ensayos aleatorizados con la potencia adecuada y a la falta de seguridad a partir de análisis de resultados en algunos ensayos clínicos. En nuestro estudio, la exposición a abacavir fue más prevalente en los pacientes que sufrieron MACE de forma significativa y factor predictor de MACE en el análisis univariado (HR 2,26; IC 95%: 1,3-3,9; $p=0,004$), pero no se ha identificado como factor de riesgo independiente para sufrir un MACE en el análisis multivariado. Esto puede ser debido a que las PVIH en tratamiento con abacavir de nuestra cohorte eran mayores y tenían con mayor frecuencia FRCV tradicionales comparado con el grupo no expuesto a abacavir de forma significativa: hipertensión arterial (24,8% frente a 10%, $p<0,001$), diabetes mellitus (13,1% frente a 5,4%, $p=0,004$), hipercolesterolemia (31,4% frente a 22%, $p=0,033$) e hipertrigliceridemia (27,9% frente a 16,3, $p=0,004$). También obtuvieron mayor RCV calculado por la escala COMVIH-COR.

Respecto al tipo de exposición, existe mayor evidencia en la asociación de la exposición reciente a abacavir y los eventos cardiovasculares mayores. Desde el primer estudio del grupo D:A:D publicado en 2008, donde se demostró un posible aumento de riesgo de sufrir IAM en la PVIH (HR 1,90; IC95%: 1,47-2,45, $p=0,0001$) con la exposición reciente (179), con un nuevo análisis de 2008 a 2013 que mostró una asociación similar, pese a usarse con menos frecuencia el abacavir en los individuos de mayor RCV estimado (180). El reciente estudio observacional sobre la cohorte internacional RESPOND, aporta evidencia más actual de acuerdo con los cambios en el uso de los antirretrovirales y el perfil de personas VIH. Este estudio demuestra nuevamente el aumento de riesgo de padecer ECV (IAM, ictus u otros ECV graves) con el uso reciente de ABC (HR 1,4; IC 95%: 1,20-1,64), independientemente de otros factores de riesgo o posibles factores de confusión (332). Sin embargo, otros estudios, con diferente tamaño muestral y metodología, no han encontrado asociación alguna o ésta no ha sido significativa (183–185,333,334). Los metaanálisis realizados sobre este tema también difieren en sus resultados. Un primer metaanálisis publicado en 2018 por Dorjee *et al.* evaluaba el riesgo de IAM con el uso reciente y acumulativo de abacavir, concluía que los estudios disponibles hasta entonces, incluido el del grupo D:A:D, sugieren un mayor riesgo de ECV por la exposición reciente a abacavir (335); posteriormente, Ewayo *et al.* aportó evidencia de que cualquier tipo de exposición a abacavir se asociaba a aumento de IAM (246). En nuestro caso,

la mayor proporción de pacientes tenían una exposición a ABC superior a 12 meses (78,8%) y fueron pocos aquellos con exposición menor de 6 meses (12,4%), necesiéndose más investigación para comprender el riesgo por exposición acumulativa.

Hasta la fecha, el mecanismo subyacente por el que ABC se asocia a la enfermedad cardiovascular se desconoce, y es probable que la controversia continúe hasta que éste se determine. Algunas de las teorías propuestas se han basado en el aumento de la inflamación vascular (336) y la reactividad plaquetaria inducida por el ABC (186). Teniendo en cuenta la corta vida de las plaquetas, el mecanismo sugerido parece coherente con la naturaleza reversible de la asociación, así como con las investigaciones relacionadas con un aumento temporal del factor de activación plaquetaria tras el inicio de ABC. Otra teoría se basa en la pauta preferente de ABC en pacientes con riesgo o diagnóstico de enfermedad renal crónica, con el objetivo de evitar la toxicidad renal con el tenofovir diproxil fumarato, lo que podría explicar la mayor tasa de ECV observada, al ser la ERC factor de riesgo cardiovascular independiente conocido (337). En el estudio de la cohorte RESPOND, las personas con riesgo moderado o alto tuvieron menor probabilidad de recibir ABC, y la asociación entre ABC y la ECV no cambió significativamente tras el ajuste por los factores de riesgo CV conocidos, incluida la función renal en todos sus estratos (332). En nuestra cohorte hubo baja prevalencia de insuficiencia renal, pero esta fue mayor entre los expuestos a ABC que entre los no expuestos (4,4% frente a 2,6%), siendo esta diferencia no significativa ($p=0,44$).

Respecto a otros tratamientos antiretrovirales relacionados con la ECV, en nuestro caso no hemos encontrado asociación independiente entre MACE y exposición a ninguno de ellos, pero se objetivó mayor tiempo de exposición a los IP en el grupo de pacientes que sufrieron MACE de forma significativa (42,3 meses frente a 28,7 meses, $p= 0,022$). Otros estudios más antiguos, como los realizados en la cohorte D:A:D, si han conseguido demostrar asociación directa entre la exposición acumulada de IP y el aumento de riesgo de IAM (172). Recientemente se puso en alerta un posible aumento de ECV con los INI tras un estudio observacional realizado sobre la cohorte RESPOND (338), pero dos estudios posteriores, que han tenido en cuenta los posibles factores de confusión y sesgos incluidos en el estudio de Neesgaard *et al.*, no han encontrado esta asociación (224,225). En nuestra cohorte tampoco encontramos esta asociación, si bien la exposición a INI representaba solamente el 3%.

Además del TARGA, la propia infección por el VIH asocia un mayor riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, determinada por factores virológicos, inmunológicos y la inflamación crónica (246,339).

La replicación virológica no controlada del VIH se caracteriza por provocar la activación inmune e inflamación sistémica, especialmente en la infección primaria, aunque este estado parece no normalizarse del todo en algunos pacientes en tratamiento. Estos fenómenos se han asociado al aumento de mortalidad y RCV, como demostró el estudio SMART (141). El adecuado control virológico de las PVIH está ampliamente reconocido como factor de protección. Por ejemplo, en un estudio realizado por Chow *et al.* se demostró que tener la carga viral por debajo de 50 copias/ml disminuía el riesgo de esta patología (340). Respecto a la cardiopatía isquémica, el aumento de riesgo de IAM se asociaba con CV superior a 50 copias/ml como factor de riesgo independiente (341). Aunque estos hallazgos son variables, y existe un metaanálisis de 2019 que encuentra la asociación con IAM con CV superiores a 100.000 copias/ml (RR: 1,40; 95% CI 1,16-1,69) (246). En nuestro estudio no se hemos encontrado asociación entre el mal control virológico de los pacientes y el aumento de MACE quizás debido al bajo tamaño muestral.

Respecto a la inmunodepresión, la depleción de linfocitos T CD4, característica distintiva de la infección VIH, se ha relacionado con la aterosclerosis y el aumento de riesgo de sufrir cualquier evento cardiovascular, principalmente con recuentos inferiores a 200 cel/mm³ y en algunas patologías, como la EAP, desde cifras inferiores a 350 cel/mm³. Este dato se ha confirmado por estudios de diferente naturaleza, incluidos revisiones sistemáticas y meta-análisis (246,256,260). En el estudio de la cohorte CoRIS, tras ajustar por los FRCV tradicionales, la cifra nadir de linfocitos T CD4 baja y la carga viral constituían dos de los factores predictores de sufrir una enfermedad vascular (313). En nuestro caso, hemos conseguido demostrar la relación entre haber padecido un evento sida y el mayor riesgo de sufrir un MACE de forma independiente (HR 2,27; IC 95%;1,30-3,99; p=0,004). En el estudio comentado previamente de la cohorte CoRIS, se ha observado que las personas que sufrieron un evento cardiovascular con mayor frecuencia tenían un antecedente de sida de forma significativa, pero no lo identificaron como factor independiente de MACE (34,313). Otro estudio para conocer el patrón de clúster de comorbilidades observado en la población VIH a partir de dos cohortes

europeas, POPPY y AGEHIV, también observó que la enfermedad cardiovascular estuvo fuertemente asociada con una historia previa de enfermedades definatorias de sida (342). Las enfermedades oportunistas o eventos sida aparecen cuando se alcanza un estado de inmunodepresión severa, con recuentos de linfocitos T CD4 inferiores a 200 cel/mm³; por lo que podríamos interpretarlo al igual que la cifra de CD4 nadir, como un marcador más del estado de inmunodeficiencia adquirido por el paciente a lo largo de su vida con el VIH, justificando así el aumento del RCV en nuestro estudio.

Además, los pacientes con antecedente de evento sida también tuvieron una probabilidad mayor de muerte por cualquier causa a lo largo del seguimiento de nuestra cohorte, de acuerdo con lo publicado en otras cohortes. En el caso de las personas con diagnóstico tardío y una enfermedad definatoria de sida, el riesgo de fallecer se incrementaba 20 veces en el primer año tras el diagnóstico en otro estudio sobre la cohorte CoRIS (343). Esto es relevante porque el diagnóstico tardío es todavía elevado en nuestro país, alcanzando el 48,6% de los nuevos diagnósticos de 2022, pudiendo marcar el pronóstico del paciente a corto y largo plazo (4).

En nuestro estudio también se evaluó la posible relación entre un cociente de linfocitos T CD4/CD8 inferior a 0,4 y el riesgo de sufrir MACE, pero no se demostró una asociación significativa. Este resultado es consistente con los hallazgos de otros autores en estudios previos (344,345). Este cociente refleja la disfunción inmunológica en las PVIH y está disponible en la práctica clínica. Se ha correlacionado con la inmunoactivación e inmunosenescencia (346). Algunos autores lo han reconocido como factor predictor independiente de eventos no sida, y esta asociación persiste a pesar de una adecuada respuesta al tratamiento antirretroviral y recuperación inmune (163,347). El estudio más reciente publicado por Martínez-Sanz *et al.* apoya el uso del cociente CD4/CD8 < 0,3, un punto de corte inferior al utilizado en nuestro estudio. Ha demostrado que consigue identificar las PVIH de mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular, neoplasias no definatorias de sida o una mayor mortalidad por cualquier causa durante 5 años (OR 1,63, 95% CI 1,03–2,58), independientemente del recuento de linfocitos T CD4, incluso cuando estos son superiores a 500 cel/mm³, en los cuales ya no predicen un mayor riesgo de eventos no sida (348).

Respecto a la inflamación crónica asociada con la infección VIH, algunos de sus biomarcadores, como PCR, IL-6, dímero D, también se han asociado a aumento de mortalidad y enfermedad cardiovascular, como demostró por primera vez el estudio SMART (151). Esto es debido a su asociación con el desarrollo de aterosclerosis precoz. Dado el carácter retrospectivo de nuestro estudio, no hemos podido disponer de estos datos y, por tanto, no se ha podido evaluar esta asociación.

7.4. Ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular en personas con infección por el VIH

Las escalas predictivas de RCV disponibles hasta la fecha son menos precisas y, en general, tienden a infraestimar el riesgo al aplicarlas en la PVIH (283).

La escala COMVIH-COR es una adaptación de la escala Framingham a la población VIH española, de la que no se ha publicado su validación hasta la fecha. En nuestro estudio se pudo calcular en 514 pacientes y mostró una capacidad discriminativa moderada, estadístico C 0,66 (0,58-0,74). En un estudio previo publicado por Triant *et al.* sobre la cohorte Partners HIV, se compararon dos ecuaciones de Framingham (para enfermedad coronaria y ECV) y la ecuación ASCVD de AHA, demostrando mayor capacidad discriminativa la escala de Framingham para eventos coronarios (estadístico C 0,67) (283), resultado similar al nuestro.

Por otro lado, la escala SCORE se pudo calcular en 354 pacientes y mostró una capacidad discriminativa menor que la escala COMVIH-COR, estadístico C de 0,59 (0,49-0,69). Resultado igual al obtenido en el estudio realizado sobre la cohorte HOPS por Thompson Paul *et al.* (estadístico C 0,59), al igual que la escala Framingham CV global (estadístico C 0,66) (285). En la cohorte europea Athena, se realizó un estudio comparativo entre cuatro escalas de riesgo (SCORE-NL, D:A:D, Framingham CVD y ASCVD de la AHA), resultando la escala SCORE-NL la que peor discriminó pese a emplearse sobre una cohorte europea, aunque obtuvo un estadístico C aceptable, superior al nuestro (0,74) (286). Otro estudio realizado por Schulz *et al.* sobre el estudio HIV-HEART, demostró mayor capacidad predictiva para la ecuación de Framingham (estadístico C 0,65), que para SCORE (estadístico C 0,62) y ASCVD (estadístico C 0,62), resultados similares a los nuestros (349).

Se ha intentado dilucidar que escala de RCV sería mejor para predecir eventos cardiovasculares en las PVIH. Un estudio reciente por Soares *et al*, que comprende una revisión sistemática y metaanálisis de 9 estudios observacionales (incluye 75.304 PVIH), comparó 10 modelos predictivos para ECV (incluyó 6 modelos de predicción de RCV de la población general, que incluyeron Framingham, REGICOR y SCORE; y 4 modelos de predicción específicos para el VIH, incluida D:A:D 2010 y 2016), objetivando una discriminación moderada en la capacidad de predecir el riesgo de ECV en todas ellas (AUC entre 0,7 y 0,8), siendo los modelos que mejor rendimiento tuvieron D:A:D 2016 (estadístico C 0,79), PCE a 10 años (estadístico C 0,76) y Framingham (estadístico C 0,75) (350). La escala SCORE nuevamente fue la que peor rendimiento tenía, (estadístico C 0,7), y aun así ambas escalas (FRS y SCORE) obtuvieron mejores resultados que en nuestro estudio. En nuestro estudio, por tanto, se obtiene un mayor poder discriminativo con la escala COMVIH-COR respecto a la SCORE. Sin embargo, en ambas es bajo-moderado y esta diferencia no ha resultado significativa para poder recomendar su uso preferente (0,59 vs 0,66 $p=0.41$).

Respecto al RCV medio estimado por ambas escalas, éste fue superior en los pacientes que sufrieron MACE respecto a los que no sufrieron MACE (puntuación media No MACE vs MACE; COMVIH-COR 4,88% vs 7,21%; SCORE 0,93% vs 1,67%; $p=0,001$). En la escala COMVIH-COR se encontró una adecuada relación entre la tasa de eventos cardiovasculares y la estratificación del riesgo en bajo (<5%), moderado (5-9%), alto (10-15%) y muy alto (>15%), de manera que la puntuación se incrementó de manera progresiva en relación con el aumento del estrato. Sin embargo, en la escala SCORE, pese a la adecuada relación entre tasa de evento y estratificación del riesgo en bajo, moderado y alto riesgo, la tasa MACE por 1000 personas-año en el estrato de muy alto no se pudo calcular por no incluirse ningún evento en esta categoría. Asimismo, el 88,9% de los pacientes que sufrieron MACE estaban incluidos en estratos de riesgo bajo-moderado en esta misma escala. Una de las teorías sobre el rendimiento subóptimo de los modelos de predicción de RCV se basa en los diferentes perfiles de paciente entre población general y PVIH, estos últimos son más jóvenes (la edad para la que se diseñó la escala SCORE está entre 40 y 69 años), con mayores tasas de tabaquismo (y su mayor repercusión con la ECV) y mayor comorbilidad, como podría ser el caso de nuestra cohorte (351). En relación a esto, el estudio nombrado previamente sobre la cohorte ho-

landesa, demostró una pequeña mejora de la discriminación al asignar un riesgo adicional a un aumento de 5 y 10 años de edad (286). Recientemente se ha mejorado la predicción de esta escala mediante el desarrollo de la escala SCORE2, que calcula el riesgo de eventos cardiovasculares mortales y no mortales entre los 40 y 69 años, y SCORE2-OP, para personas mayores de 70 años (352,353). Un estudio realizado por Delabays *et al.* sobre la cohorte VIH suiza, comparó la escala SCORE2 (incluyendo SCORE2-OP para mayores), PCE/ASCVD de la AHA y DAD, demostrando un poder discriminativo similar entre las tres escalas (estadístico C 0,74, 0,75 y 0,76, respectivamente), y un rendimiento predictivo de SCORE2 más alto que el descrito en la anterior escala SCORE (312).

El hallazgo en nuestra cohorte de un factor específico del VIH asociado de forma independiente a MACE como la enfermedad definitoria de sida orienta a favor de que hay factores relacionados con la infección que no están incluidos en las escalas actuales de RCV y que serían de relevancia para mejorar la predicción de las mismas. Sin embargo, los resultados obtenidos con la adición de factores relacionados con la infección por VIH a las escalas diseñadas para la población general han tenido resultados poco alentadores.

La escala desarrollada por el grupo D:A:D para estimar el riesgo global de ECV a 5 años, incluye marcadores de función inmune, como el recuento CD4, el uso reciente de abacavir y el uso acumulado de ITIN e IP. Los estudios posteriores han tenido resultados contradictorios pese a ser una escala específica para la PVIH, diferentes cohortes han demostrado que se infraestima el RCV en su población (285,288). Es posible que esta falta de precisión se deba a algún factor asociado al virus no incluido en la escala.

En el estudio realizado por Delabays *et al.*, la adición de factores específicos del VIH asociados a ECV (nadir linfocitos T CD4 < 200 cel/mm³ y exposición a abacavir), tampoco logró mejorar sustancialmente el rendimiento predictivo de SCORE2 ni PCE (312).

Actualmente se continúa buscando escalas que tengan una mejor capacidad predictiva que las actuales en PVIH. Recientemente se ha publicado una segunda escala validada para la PVIH, empleando el análisis de una cohorte retrospectiva de Boston de 1914 pacientes entre 2012-2017, HIV-CARDIO PREDICT Score, que ha incluido otros parámetros inmunológicos y virales, como la cifra pico de la carga viral, cifra de linfocitos T CD4 nadir, edad al diagnóstico

de VIH, además de los factores de riesgo tradicionales. En este caso, no se encontró asociación fuerte entre el RCV y abacavir, por lo que no se incluyó. Tiene como objetivo estimar el RCV global a 10 años, demostrando en el estudio de validación interna-externa una excelente discriminación con un AUC de 0,99 y 0,96, respectivamente (290). Habrá que esperar estudios en otras cohortes que confirmen estos hallazgos y demuestren si existe una mayor capacidad predictiva del riesgo respecto a las otras fórmulas disponibles.

8. LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones de este trabajo es el diseño retrospectivo y que la información del estudio se basó en la revisión de historias clínicas antiguas, por lo que algunos resultados podrían ser inexactos por la falta de datos en algunos pacientes y que las definiciones de estas no fueron del todo homogéneas. Igualmente, esto ha limitado el número de pacientes a los que se les ha podido aplicar las escalas de predicción de RCV, por lo que podríamos haber perdido potencia estadística.

Por otro lado, hemos usado la escala COMVIH-COR para predecir cualquier evento cardiovascular, cuando en realidad se ha desarrollado para identificar el riesgo de evento coronario (infarto de miocardio o angina de pecho). Por la teoría de los propios autores, según la cual la arteriosclerosis puede afectar a todas las arterias del cuerpo humano, esta estimación puede hacerse extensible a otros eventos como el accidente vascular cerebral, teniendo en cuenta que la precisión del resultado puede ser menor. Lo mismo sucede con la escala SCORE, que fue diseñada para la predicción de eventos cardiovasculares fatales. En este caso, en una actualización posterior, los autores propusieron multiplicar por 3 el resultado obtenido para conocer el riesgo de sufrir un episodio cardiovascular global, teniendo en cuenta que el riesgo es tres veces superior al episodio cardiovascular fatal.

No se han tenido en cuenta el desarrollo posterior de otros FRCV que han podido ir sumando los pacientes durante el seguimiento y modificarían su RCV, pero se considera que las escalas están diseñadas para ser aplicadas de esta forma.

9. CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte las PVIH en su mayoría eran hombres de raza caucásica. Los FRCV más frecuentes fueron el tabaquismo activo y la dislipemia, siendo la hipertensión o diabetes poco frecuentes.
2. La tasa de MACE en nuestro estudio fue alta, similar a otras cohortes de PVIH y superior a la de la población general acorde con lo descrito en la literatura.
3. El evento cardiovascular más frecuente ha sido la cardiopatía isquémica, en concreto el IAM, seguido del ictus isquémico.
4. La mortalidad cardiovascular fue baja en nuestra cohorte, aunque esto se debe interpretar con cautela debido al carácter retrospectivo del estudio.
5. Los predictores independientes de eventos cardiovasculares mayores en las PVIH de nuestra cohorte fueron el sexo masculino, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la enfermedad definitoria de sida.
6. El hábito tabáquico y la hipertensión son factores modificables, por lo que deberían ser tenidos en cuenta de forma prioritaria en prevención primaria en las PVIH.
7. La enfermedad definitoria de sida fue el único factor relacionado con el VIH de riesgo independiente de MACE en nuestra cohorte, poniendo de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz y adherencia al tratamiento antirretroviral.
8. El tratamiento con abacavir no se asoció a MACE de forma independiente en nuestra cohorte, observando en los pacientes expuestos a abacavir una mayor prevalencia de FRCV.
9. Las escalas predictoras de riesgo cardiovascular evaluadas, COMVIH-COR y SCORE, demostraron una pobre capacidad discriminativa para MACE en nuestra cohorte.
10. La escala COMVIH-COR tuvo una mayor capacidad discriminativa que la escala SCORE, pero la diferencia no fue significativa.
11. Se necesitan nuevas escalas de riesgo cardiovascular para PVIH, que mejoren la capacidad discriminativa y que incluyan factores asociados al VIH.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS: United Nations Acquired Immunodeficiency Syndrome [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 26 de julio de 2008;372(9635):293-9.
3. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2022: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Madrid; noviembre 2023.
4. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Mortalidad por VIH y sida en España, año 2021. Evolución 1981-2021. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/División de control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Dirección General de Salud Pública. Madrid; 2023. [Internet]. [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/Informes%20mortalidad/Mortalidad%20por%20VIH2021.pdf>
5. del Amo J, Pérez-Molina JA. Introducción. La infección por VIH en España: situación actual y propuestas frente a los nuevos desafíos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de septiembre de 2018;36:1-2.
6. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 15 de mayo de 2014;28(8):1193-202.
7. Edwards JK, Cole SR, Breger TL, Filiatreau LM, Zalla L, Mulholland GE, et al. Mortality for adults entering HIV care under universal early treatment compared to the general US population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 4 de enero de 2022;ciab1030.

8. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open*. 15 de junio de 2020;3(6):e207954.
9. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PloS One*. 2013;8(12):e81355.
10. Teeraananchai S, Kerr S, Amin J, Ruxrungtham K, Law M. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med*. abril de 2017;18(4):256-66.
11. UNAIDS. UNAIDS. Get on the fast-track, the life-cycle approach to HIV 2016. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Get-on-the-Fast-Track_en.pdf. :140.
12. Doan T, Shin W, Mehta N. To what extent were life expectancy gains in South Africa attributable to declines in HIV/AIDS mortality from 2006 to 2017? A life table analysis of age-specific mortality. *Demogr Res*. 29 de marzo de 2022;46(18):547-64.
13. Tavoschi L, Dias JG, Pharris A, Schmid D, Sasse A, Beckhoven DV, et al. New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004–15: an analysis of surveillance data. *Lancet HIV*. 1 de noviembre de 2017;4(11):e514-21.
14. Pelchen-Matthews A, Ryom L, Borges ÁH, Edwards S, Duivivier C, Stephan C, et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *AIDS*. 23 de octubre de 2018;32(16):2405-16.
15. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2019. Análisis de la evolución 2004-2019. Centro Nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; mayo 2020.
16. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. julio de 2015;15(7):810-8.

17. Wong C, Gange SJ, Moore RD, Justice AC, Buchacz K, Abraham AG, et al. Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de abril de 2018;66(8):1230-8.
18. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis*. 1 de diciembre de 2011;53(11):1120-6.
19. Verheij E, Kirk GD, Wit FW, van Zoest RA, Verboeket SO, Lemkes BA, et al. Frailty Is Associated With Mortality and Incident Comorbidity Among Middle-Aged Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Participants. *J Infect Dis*. 17 de agosto de 2020;222(6):919-28.
20. Maggi P, Santoro CR, Nofri M, Ricci E, De Gennaro N, Bellacosa C, et al. Clusterization of co-morbidities and multi-morbidities among persons living with HIV: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 25 de junio de 2019;19:555.
21. d'Arminio Monforte A, Bonnet F, Bucher H, Pourcher V, Pantazis N, Pelchen-Matthews A, et al. What do the changing patterns of comorbidity burden in people living with HIV mean for long-term management? Perspectives from European HIV cohorts. *HIV Med*. septiembre de 2020;21(S2):3-16.
22. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de diciembre de 2014;59(12):1787-97.
23. Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. septiembre de 2012;28(9):1000-6.
24. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. julio de 2007;92(7):2506-12.

25. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CPJ, Sidney S. Do Protease Inhibitors Increase the Risk for Coronary Heart Disease in Patients With HIV-1 Infection? *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 15 de agosto de 2002;30(5):471-7.
26. Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de agosto de 2012;60(4):351-8.
27. Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med*. 22 de abril de 2013;173(8):614.
28. Hsue PY, Waters DD. Time to Recognize HIV Infection As a Major Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 11 de septiembre de 2018;138(11):1113-5.
29. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 11 de septiembre de 2018;138(11):1100-12.
30. Gooden TE, Gardner M, Wang J,K. Jolly, D.A Lane, LA Benjamin, *et al*. The association of cardiovascular risk factors and disease in people living with HIV in the UK: a retrospective matched cohort study. [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.natap.org/2021/IAS/IAS_46.htm
31. Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, et al. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative individuals with access to care. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de abril de 2015;60(8):1278-80.
32. Michael J. Silverberg. Trends in Myocardial Infarction Risk by HIV Status in Two US Healthcare Systems [Internet]. 2022 [citado 26 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.natap.org/2022/CROI/croi_43.htm
33. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 14 de enero de 2013;27(2):181-9.

34. Masiá M, Padilla S, García JA, Bernardino JI, Campins AA, Asensi V, et al. Decreasing rates of acute myocardial infarction in people living with HIV: a nationwide cohort study in Spain, 2004-2015. *HIV Med.* 23 de abril de 2018;
35. Knobel H, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutierrez F, Estrada V, Palacios R, et al. Rate of cardiovascular, renal and bone disease and their major risks factors in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Spain. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* junio de 2019;37(6):373-9.
36. Teira R, Suarez-Lozano I, Galindo M, Montero M, Geijo P, Muñoz-Sanz A, et al. Changes in the Prevalence of Cardiovascular, Renal and Bone Co-Morbidities and Related Risk Factor in HIV-Infected Patients in The Spanish VACH Cohort: A Cross-Sectional Study in 2010 and 2014. [Internet]. [citado 22 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.natap.org/2016/GLASGOW/GLASGOW_54.htm
37. Raposeiras-Roubín S, Triant V. Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* diciembre de 2016;69(12):1204-13.
38. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH. Actualización Febrero 2017. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM) dela Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). [Internet]. [citado 9 de marzo de 2023]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf
39. Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS Lond Engl.* 24 de agosto de 2011;25(13):1637-46.
40. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 9 de julio de 2019 [citado 6 de noviembre de 2021];140(2). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000695>

41. Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Can J Cardiol*. 1 de marzo de 2019;35(3):270-9.
42. Kovacs L, Kress TC, Belin de Chantemèle EJ. HIV, Combination Antiretroviral Therapy, and Vascular Diseases in Men and Women. *JACC Basic Transl Sci*. 19 de enero de 2022;7(4):410-21.
43. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 1 de agosto de 2016;37(29):2315-81.
44. Patel P, Rose CE, Collins PY, Nuche-Berenguer B, Sahasrabuddhe VV, Peparah E, et al. Noncommunicable diseases among HIV-infected persons in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 1 de julio de 2018;32 Suppl 1(Suppl 1):S5-20.
45. Brañas F, Azcoaga A, García Ontiveros M, Antela A. Cronicidad, envejecimiento y multimorbilidad. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. septiembre de 2018;36:15-8.
46. Rao SG, Galaviz KI, Gay HC, Wei J, Armstrong WS, del Rio C, et al. Factors Associated With Excess Myocardial Infarction Risk in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de junio de 2019;81(2):224-30.
47. Murray M, Hogg R, Lima V, May M, Moore D, Abgrall S, et al. The effect of injecting drug use history on disease progression and death among HIV-positive individuals initiating combination antiretroviral therapy: collaborative cohort analysis: HIV prognosis in treated IDUs. *HIV Med*. febrero de 2012;13(2):89-97.
48. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. octubre de 2014;1(1):e22-31.

49. Garin N, Zurita B, Velasco C, Feliu A, Gutierrez M, Masip M, et al. Prevalence and clinical impact of recreational drug consumption in people living with HIV on treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 18 de enero de 2017;7(1):e014105.
50. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Iñiguez-Romo A. Tobacco, illicit drugs use and risk of cardiovascular disease in patients living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. noviembre de 2017;12(6):523-7.
51. Lai S, Fishman EK, Lai H, Moore R, Cofrancesco J, Pannu H, et al. Long-term cocaine use and antiretroviral therapy are associated with silent coronary artery disease in African Americans with HIV infection who have no cardiovascular symptoms. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de febrero de 2008;46(4):600-10.
52. Lai S, Lima JAC, Lai H, Vlahov D, Celentano D, Tong W, et al. Human immunodeficiency virus 1 infection, cocaine, and coronary calcification. *Arch Intern Med*. 28 de marzo de 2005;165(6):690-5.
53. Lai H, Moore R, Celentano DD, Gerstenblith G, Treisman G, Keruly JC, et al. HIV Infection Itself May Not Be Associated With Subclinical Coronary Artery Disease Among African Americans Without Cardiovascular Symptoms. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 24 de marzo de 2016;5(3):e002529.
54. Crane HM, Nance RM, Whitney BM, Ruderman S, Tsui JI, Chander G, et al. Drug and alcohol use among people living with HIV in care in the United States by geographic region. *AIDS Care*. diciembre de 2021;33(12):1569-76.
55. Lorenz DR, Dutta A, Mukerji SS, Holman A, Uno H, Gabuzda D. Marijuana Use Impacts Midlife Cardiovascular Events in HIV-Infected Men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de agosto de 2017;65(4):626-35.
56. 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 Med*. agosto de 2011;12(7):412-21.

57. Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fätkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS Lond Engl*. 14 de enero de 2015;29(2):221-9.
58. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. marzo de 2013;56(5):727-34.
59. Freiberg MS, McGinnis KA, Kraemer K, Samet JH, Conigliaro J, Curtis Ellison R, et al. The association between alcohol consumption and prevalent cardiovascular diseases among HIV-infected and HIV-uninfected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. febrero de 2010;53(2):247-53.
60. Freiberg MS, Kraemer KL. Focus on the Heart: Alcohol Consumption, HIV Infection, and Cardiovascular Disease. *Alcohol Res Health*. 2010;33(3):237-46.
61. Task Force on Community Preventive Services. Recommendations to increase physical activity in communities. *Am J Prev Med*. mayo de 2002;22(4):67-72.
62. Webel AR, Jenkins T, Vest M, Oliveira VHF, Longenecker CT, Liu J, et al. Cardiorespiratory fitness is associated with inflammation and physical activity in HIV+ adults. *AIDS*. 1 de mayo de 2019;33(6):1023-30.
63. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet Lond Engl*. 11 de septiembre de 2021;398(10304):957-80.
64. Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguez J, López M, Segura F, et al. Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. Cohorte CoRIS, 2011. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. noviembre de 2012;30(9):517-27.
65. Gelpi M, Afzal S, Lundgren J, Ronit A, Roen A, Mocroft A, et al. Higher Risk of Abdominal Obesity, Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Hypertriglyceridemia, but

- not of Hypertension, in People Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV): Results From the Copenhagen Comorbidity in HIV Infection Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de agosto de 2018;67(4):579-86.
66. Maia-Leite LH, Catez E, Boyd A, Haddour N, Curjol A, Lang S, et al. Aortic stiffness aging is influenced by past profound immunodeficiency in HIV-infected individuals: results from the EVAS-HIV (EValuation of Aortic Stiffness in HIV-infected individuals). *J Hypertens.* julio de 2016;34(7):1338-46.
67. Hatleberg CI, Ryom L, d'Arminio Monforte A, Fontas E, Reiss P, Kirk O, et al. Association between exposure to antiretroviral drugs and the incidence of hypertension in HIV-positive persons: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *HIV Med.* octubre de 2018;19(9):605-18.
68. 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 Lond Engl.* 10 de junio de 2005;19(9):953-60.
69. Byonanebye DM, Polizzotto MN, Neesgaard B, Sarcletti M, Matulionyte R, Braun DL, et al. Incidence of hypertension in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral regimens in the RESPOND cohort consortium. *HIV Med.* 1 de marzo de 2022;
70. Rockstroh J, Guaraldi G, Deray G. HIV and the body: a review of multidisciplinary management. *HIV Med.* septiembre de 2010;11 Suppl 2:1-8.
71. Armah KA, Chang CCH, Baker JV, Ramachandran VS, Budoff MJ, Crane HM, et al. Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* enero de 2014;58(1):121-9.
72. Friis-Møller 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. *N Engl J Med.* 20 de noviembre de 2003;349(21):1993-2003.

73. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 1 de junio de 2014;35(21):1373-81.
74. 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*. 11 de junio de 2003;289(22):2978-82.
75. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. mayo de 1992;74(5):1045-52.
76. Stanley TL, Grinspoon SK. Body composition and metabolic changes in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. junio de 2012;205 Suppl 3:S383-390.
77. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med*. 10 de julio de 2000;160(13):2050-6.
78. Tashima KT, Bausserman L, Alt EN, Aznar E, Flanigan TP. Lipid changes in patients initiating efavirenz- and indinavir-based antiretroviral regimens. *HIV Clin Trials*. febrero de 2003;4(1):29-36.
79. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS Lond Engl*. 5 de diciembre de 2003;17(18):2603-14.
80. Riddler SA, Li X, Otvos J, Post W, Palella F, Kingsley L, et al. Antiretroviral therapy is associated with an atherogenic lipoprotein phenotype among HIV-1-infected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de julio de 2008;48(3):281-8.
81. Bucher HC, Richter W, Glass TR, Magenta L, Wang Q, Cavassini M, et al. Small dense lipoproteins, apolipoprotein B, and risk of coronary events in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de junio de 2012;60(2):135-42.

82. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 24 de julio de 2018;320(4):379-96.
83. Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. *Eur J Endocrinol*. mayo de 2014;170(5):R185-202.
84. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 23 de mayo de 2005;165(10):1179-84.
85. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. julio de 2016;4(7):598-610.
86. Hadigan C, Kattakuzhy S. Diabetes Mellitus Type II and Abnormal Glucose Metabolism in the setting of HIV. *Endocrinol Metab Clin North Am*. septiembre de 2014;43(3):685-96.
87. Mathabire Rücker SC, Tayea A, Bitilinyu-Bangoh J, Bermúdez-Aza EH, Salumu L, Quiles IA, et al. High rates of hypertension, diabetes, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and cardiovascular disease risk factors in HIV-infected patients in Malawi. *AIDS Lond Engl*. 14 de enero de 2018;32(2):253-60.
88. Obry-Roguet V, Brégigeon S, Cano CE, Lions C, Zaegel-Faucher O, Laroche H, et al. Risk factors associated with overweight and obesity in HIV-infected people. *Medicine (Baltimore)*. 18 de junio de 2018;97(23):e10956.
89. Spieler G, Westfall AO, Long DM, Cherrington A, Burkholder GA, Funderburg N, et al. Trends in diabetes incidence and associated risk factors among people living with HIV in the current treatment era, 2008-2018 [Internet]. medRxiv; 2022 [citado 27 de junio de 2022]. p. 2022.04.29.22274506. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.04.29.22274506v1>
90. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. abril de 2020;17(2):138-50.

91. Samad F, Harris M, Puskas CM, Ye M, Chia J, Chacko S, et al. Incidence of diabetes mellitus and factors associated with its development in HIV-positive patients over the age of 50. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000457.
92. Herrin M, Tate JP, Akgün KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, et al. Weight Gain and Incident Diabetes among HIV Infected-Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared to Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de octubre de 2016;73(2):228-36.
93. 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*. junio de 2008;31(6):1224-9.
94. 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*. 12 de septiembre de 2012;7(9):e44575.
95. O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodriguez L, Vo DT, Butler AM, Olsen MA, et al. Integrase Strand Transfer Inhibitors are Associated with Incident Diabetes Mellitus in People with HIV. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 6 de mayo de 2022;ciac355.
96. Mulindwa F, Kamal H, Castelnovo B, Byonanebye DM, Schwarz JM, Bollinger R, et al. Association between integrase strand transfer inhibitor use with insulin resistance and incident diabetes mellitus in persons living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. febrero de 2023;11(1):e003136.
97. Worm SW, De Wit S, Weber R, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, et al. Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study). *Circulation*. 17 de febrero de 2009;119(6):805-11.
98. Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antivir Ther*. 2012;17(7):1281-9.

-
99. Coelho LE, Jenkins CA, Shepherd BE, Pape JW, Mejia Cordero F, Padgett D, et al. Weight gain post-ART in HIV+ Latinos/as differs in the USA, Haiti, and Latin America. *Lancet Reg Health Am.* abril de 2022;8:100173.
 100. Jaschinski N, Neesgaard B, Wit F, Ridolfo AL, Nowak P, Castagna A, et al. Use of Preventive Measures for Cardiovascular Disease in People Living with HIV.
 101. Martínez-Sanz J, Blanco J, Muriel A, Pérez-Elías MJ, Rubio-Martín R, Berenguer J, et al. Weight changes after antiretroviral therapy initiation in CoRIS (Spain): a prospective multicentre cohort study. *J Int AIDS Soc.* 26 de mayo de 2021;24(5):e25732.
 102. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1 de enero de 2016;32(1):50-8.
 103. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 12 de septiembre de 2020;71(6):1379-89.
 104. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de junio de 2015;60(12):1852-9.
 105. Buzón-Martín L. Weight gain in HIV-infected individuals using distinct antiretroviral drugs. *Aids Rev.* 27 de octubre de 2020;22(3):5217.
 106. Venter WDF, Sokhela S, Nel J. Integrase inhibitors hand us a new HIV clinical puzzle. *Lancet HIV.* julio de 2022;9(7):e451-2.
 107. Thompson-Paul AM, Wei SC, Mattson CL, Robertson M, Hernandez-Romieu AC, Bell TK, et al. Obesity Among HIV-Infected Adults Receiving Medical Care in the United States: Data From the Cross-Sectional Medical Monitoring Project and National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore).* julio de 2015;94(27):e1081.

108. Achhra AC, Sabin C, Ryom L, Hatleberg C, Antonella d'Aminio M, de Wit S, et al. Body Mass Index and the Risk of Serious Non-AIDS Events and All-Cause Mortality in Treated HIV-Positive Individuals: D: A: D Cohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de agosto de 2018;78(5):579-88.
109. 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. *Clin Infect Dis*. 15 de octubre de 2007;45(8):1074-81.
110. Joy T, Keogh HM, Hadigan C, Dolan SE, Fitch K, Liebau J, et al. Relation of body composition to body mass index in HIV-infected patients with metabolic abnormalities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de febrero de 2008;47(2):174-84.
111. Domingo P, Estrada V, López-Aldeguer J, Villaroya F, Martínez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev*. junio de 2012;14(2):112-23.
112. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker JP, et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS Lond Engl*. 6 de diciembre de 2002;16(18):2447-54.
113. Shlay JC, Sharma S, Peng G, Gibert CL, Grunfeld C. Long-term subcutaneous tissue changes among antiretroviral-naive persons initiating stavudine, zidovudine, or abacavir with lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de mayo de 2008;48(1):53-62.
114. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 7 de julio de 2000;14(10):1309-16.
115. Dubé MP, Parker RA, Tebas P, Grinspoon SK, Zackin RA, Robbins GK, et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naive subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS Lond Engl*. 4 de noviembre de 2005;19(16):1807-18.

-
116. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, Brown TT, Glesby MJ, Reeds D, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de septiembre de 2006;43(5):645-53.
 117. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de abril de 2003;36(7):909-16.
 118. Fitch KV, Lo J, Abbara S, Ghoshhajra B, Shturman L, Soni A, et al. Increased coronary artery calcium score and noncalcified plaque among HIV-infected men: relationship to metabolic syndrome and cardiac risk parameters. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. diciembre de 2010;55(4):495-9.
 119. Palella FJ, McKibben R, Post WS, Li X, Budoff M, Kingsley L, et al. Anatomic Fat Depots and Coronary Plaque Among Human Immunodeficiency Virus-Infected and Uninfected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* abril de 2016;3(2):ofw098.
 120. Scherzer R, Heymsfield SB, Lee D, Powderly WG, Tien PC, Bacchetti P, et al. Decreased limb muscle and increased central adiposity are associated with 5-year all-cause mortality in HIV infection. *AIDS Lond Engl.* 17 de julio de 2011;25(11):1405-14.
 121. Alikhani A, Morin H, Matte S, Alikhani P, Tremblay C, Durand M. Association between lipodystrophy and length of exposure to ARTs in adult HIV-1 infected patients in Montreal. *BMC Infect Dis.* 18 de septiembre de 2019;19(1):820.
 122. Gelpi M, Afzal S, Fuchs A, Lundgren J, Knudsen AD, Drivsholm N, et al. Prior exposure to thymidine analogs and didanosine is associated with long-lasting alterations in adipose tissue distribution and cardiovascular risk factors. *AIDS.* 15 de marzo de 2019;33(4):675-83.
 123. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS Lond Engl.* 30 de abril de 2004;18(7):1029-36.

124. Titanji B, Gavegnano C, Hsue P, Schinazi R, Marconi VC. Targeting Inflammation to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in People With HIV Infection. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 4 de febrero de 2020 [citado 6 de noviembre de 2021];9(3). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.014873>
125. Ganesan A, Hsieh HC, Chu X, Colombo R, Berjohn C, Lalani T, *et al.* Any level of detectable viremia is associated with serious non-AIDS events Even Low-Level Viral Load Inflates Risk of Serious Non-AIDS Illness [Internet]. 2023 [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.natap.org/2023/CROI/croi_180.htm
126. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol.* diciembre de 2019;16(12):745-59.
127. NOU E, LO J, GRINSPOON SK. Inflammation, Immune Activation, and Cardiovascular Disease in HIV. *AIDS Lond Engl.* 19 de junio de 2016;30(10):1495-509.
128. Burdo TH, Lentz MR, Autissier P, Krishnan A, Halpern E, Letendre S, *et al.* Soluble CD163 made by monocyte/macrophages is a novel marker of HIV activity in early and chronic infection prior to and after anti-retroviral therapy. *J Infect Dis.* 1 de julio de 2011;204(1):154-63.
129. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, *et al.* Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis.* 15 de junio de 2010;201(12):1788-95.
130. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, Sieg SF, Haley K, Rodriguez B, *et al.* Plasma Levels of Bacterial DNA Correlate with Immune Activation and the Magnitude of Immune Restoration in Persons with Antiretroviral-Treated HIV Infection. *J Infect Dis.* 15 de abril de 2009;199(8):1177-85.
131. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, *et al.* T cell activation predicts carotid artery stiffness among HIV-infected women. *Atherosclerosis.* julio de 2011;217(1):207-13.

132. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis*. 15 de febrero de 2011;203(4):452-63.
133. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 15 de noviembre de 2012;206(10):1558-67.
134. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 25 de julio de 2012;308(4):379-86.
135. Baker JV, Hullsiek KH, Singh A, Wilson E, Henry K, Lichtenstein K, et al. Immunologic predictors of coronary artery calcium progression in a contemporary HIV cohort. *AIDS Lond Engl*. 27 de marzo de 2014;28(6):831-40.
136. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 15 de octubre de 2014;210(8):1248-59.
137. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 de junio de 2009;106(23):9403-8.
138. Blanco JR. Envejecimiento del paciente VIH y la aparición de comorbilidades. :44.
139. Trøseid M, Manner IW, Pedersen KK, Haissman JM, Kvale D, Nielsen SD. Microbial Translocation and Cardiometabolic Risk Factors in HIV Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1 de junio de 2014;30(6):514-22.
140. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med*. 2006;14.
141. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PloS One*. 2012;7(9):e44454.

142. 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 Med.* 21 de octubre de 2008;5(10):e203.
143. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 27 de agosto de 2015;373(9):795-807.
144. Baker JV, Sharma S, Grund B, Rupert A, Metcalf JA, Schechter M, et al. Systemic Inflammation, Coagulation, and Clinical Risk in the START Trial. *Open Forum Infect Dis.* 1 de octubre de 2017;4(4):ofx262.
145. Krishnan S, Wilson EMP, Sheikh V, Rupert A, Mendoza D, Yang J, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis.* marzo de 2014;209(6):931-9.
146. Plaçais L, Boufassa F, Lécuroux C, Gardiennet E, Avettand-Fenoel V, Saez-Cirion A, et al. Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort. *EClinicalMedicine.* julio de 2021;37:100963.
147. Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS.* 28 de noviembre de 2012;26(18):2409-12.
148. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS.* 1 de junio de 2009;23(9):1059-67.
149. Brusca RM, Hanna DB, Wada NI, Blankson JN, Witt MD, Jacobson LP, et al. Subclinical cardiovascular disease in HIV controller and long-term nonprogressor populations. *HIV Med.* abril de 2020;21(4):217-27.
150. Li JZ, Segal FP, Bosch RJ, Lalama CM, Roberts-Toler C, Delagrèverie H, et al. Antiretroviral Therapy Reduces T-cell Activation and Immune Exhaustion Markers in Human Immunodeficiency Virus Controllers. *Clin Infect Dis.* 10 de abril de 2020;70(8):1636-42.

151. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic Basis of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Adults. *J Infect Dis.* 1 de junio de 2012;205(Suppl 3):S375-82.
152. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, Neaton JD, Grund B, Neuhaus J, et al. Interleukin 6 Is a Stronger Predictor of Clinical Events Than High-Sensitivity C-Reactive Protein or D-Dimer During HIV Infection. *J Infect Dis.* 1 de agosto de 2016;214(3):408-16.
153. Hoffmann U, Lu MT, Foldyna B, Zanni MV, Karady J, Taron J, et al. Assessment of Coronary Artery Disease With Computed Tomography Angiography and Inflammatory and Immune Activation Biomarkers Among Adults With HIV Eligible for Primary Cardiovascular Prevention. *JAMA Netw Open.* 1 de junio de 2021;4(6):e2114923.
154. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol.* 12 de agosto de 2008;52(7):569-76.
155. Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* marzo de 2006;185(1):1-11.
156. Seigneur M, Constans J, Blann A, Renard M, Pellegrin JL, Amiral J, et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost.* abril de 1997;77(4):646-9.
157. 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. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* julio de 2012;55(1):126-36.
158. Hulgan T, Morrow J, D'Aquila RT, Raffanti S, Morgan M, Rebeiro P, et al. Oxidant stress is increased during treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de diciembre de 2003;37(12):1711-7.

159. Masiá M, Padilla S, Bernal E, Almenar MV, Molina J, Hernández I, et al. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther.* julio de 2007;29(7):1448-55.
160. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol.* 1 de agosto de 2012;24(4):501-6.
161. Hadrup SR, Strindhall J, Køllgaard T, Seremet T, Johansson B, Pawelec G, et al. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 de febrero de 2006;176(4):2645-53.
162. Cao W, Jamieson BD, Hultin LE, Hultin PM, Effros RB, Detels R. Premature Aging of T cells Is Associated With Faster HIV-1 Disease Progression. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* febrero de 2009;50(2):137-47.
163. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. Silvestri G, editor. *PLoS Pathog.* 15 de mayo de 2014;10(5):e1004078.
164. May M, Trickey A, Costagliola D, Reiss P, Moreno S, Gill MJ, et al. Association of CD4:CD8 With Cause-Specific Mortality in Patients on Long-Term ART: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. En 2015.
165. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and Clinical Significance of CD8+ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis.* 1 de junio de 2015;211(11):1726-34.
166. Bernal E, Serrano J, Perez A, Valero S, Garcia E, Marín I, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with IMT progression in HIV-infected patients on antiretroviral treatment. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19723.

167. 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*. 6 de abril de 2004;109(13):1603-8.
168. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de agosto de 2010;51(4):435-47.
169. Cao W, Mehraj V, Kaufmann DE, Li T, Routy JP. Elevation and persistence of CD8 T-cells in HIV infection: the Achilles heel in the ART era. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20697.
170. Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J, Van Bremen K, Mastrangelo A, Waalewijn H, et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV Med*. 2023;24(11):1126-36.
171. Palacios R, Arribas JR, Polo R, González-García J, Bautista A, Antela A, et al. Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2023).
172. The DAD Study Group*. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 26 de abril de 2007;356(17):1723-35.
173. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. junio de 2018;5(6):e291-300.
174. Costagliola D, Potard V, Lang S, de Castro N, Cotte L, Duval X, et al. Is the Risk of Myocardial Infarction in People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Associated With Atazanavir or Darunavir? A Nested Case-Control Study Within the French Hospital Database on HIV. *J Infect Dis*. 3 de febrero de 2020;221(4):516-22.
175. Antinori A, Lazzarin A, Uglietti A, Palma M, Mancusi D, Termini R. Efficacy and safety of boosted darunavir-based antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients: results from a meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 27 de marzo de 2018;8(1):5288.

176. Opsomer M, Dimitrova D, Verspeelt J, Purrington A, Mehbob A, Chavers S, et al. Evaluation of Cardiovascular Disease Risk in HIV-1-Infected Patients Treated with Darunavir. *Drugs RD*. septiembre de 2018;18(3):199-210.
177. Hatleberg CI, Ryom L, Sabin C. Cardiovascular risks associated with protease inhibitors for the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Saf*. 2 de noviembre de 2021;20(11):1351-66.
178. Rakotoambinina B, Médioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de agosto de 2001;27(5):443-9.
179. D:A:D Study Group. 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*. 26 de abril de 2008;371(9622):1417-26.
180. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med*. 31 de marzo de 2016;14:61.
181. Elion RA, Althoff KN, Zhang J, Moore RD, Gange SJ, Kitahata MM, et al. Recent abacavir use increases risk for Types 1 and 2 myocardial infarctions among adults with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de mayo de 2018;78(1):62-72.
182. Dorjee K, Desai M, Choden T, Baxi SM, Hubbard AE, Reingold AL. Acute myocardial infarction associated with abacavir and tenofovir based antiretroviral drug combinations in the United States. *AIDS Res Ther*. 6 de septiembre de 2021;18:57.
183. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de diciembre de 2012;61(4):441-7.
184. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de mayo de 2009;51(1):20-8.

185. Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, Oyee J, Hopking J, Ragone L, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. *Open Forum Infect Dis.* mayo de 2018;5(5):ofy086.
186. O'Halloran JA, Dunne E, Tinago W, Denieffe S, Kenny D, Mallon PWG. Switching from abacavir to tenofovir disoproxil fumarate is associated with rises in soluble glycoprotein VI, suggesting changes in platelet-collagen interactions. *AIDS Lond Engl.* 24 de abril de 2018;32(7):861-6.
187. Hauguel-Moreau M, Boccara F, Boyd A, Salem JE, Brugier D, Curjol A, et al. Platelet reactivity in human immunodeficiency virus infected patients on dual antiplatelet therapy for an acute coronary syndrome: the EVERE2ST-HIV study. *Eur Heart J.* 1 de junio de 2017;38(21):1676-86.
188. Documento consenso envejecimiento y VIH. Plan Nacional sobre el Sida (PNS) Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG) Grupo de Estudio de Alteraciones Metabólicas y Comorbilidades (GEAM) [Internet]. [citado 3 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/documentos/110521_Doc_CONSENSO_ENVEJECIMIENTO_Y_VIH.pdf
189. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de junio de 2013;56(11):1637-45.
190. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de agosto de 2015;61(3):403-8.
191. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 1 de septiembre de 2014;67(1):52-8.

192. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 29 de agosto de 2019;381(9):803-15.
193. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad*. 5(1):41-3.
194. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 29 de agosto de 2019;381(9):816-26.
195. Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S, Muriel A, García Fraile LJ, Orviz E, Mena de Cea Á, et al. Metabolic-Related Outcomes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Adults With Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 8 de febrero de 2023;76(3):e652-60.
196. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10246):239-54.
197. Larrousse M, Martínez E. Enfermedad cardiovascular en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Hipertens Riesgo Vasc*. 1 de julio de 2010;27(4):162-70.
198. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Møller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis*. 15 de marzo de 2004;189(6):1056-74.
199. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med*. octubre de 2004;1(1):e19.

-
200. 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-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 16 de julio de 2011;378(9787):229-37.
201. Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naive, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de agosto de 2014;59(3):425-34.
202. Maggi P, Bellacosa C, Carito V, Perilli F, Lillo A, Volpe A, et al. Cardiovascular risk factors in patients on long-term treatment with nevirapine- or efavirenz-based regimens. *J Antimicrob Chemother*. 1 de abril de 2011;66(4):896-900.
203. Soriano V, Arastéh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther*. 2011;16(3):339-48.
204. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. enero de 2020;7(1):e16-26.
205. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Sussmann O, Lin G, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de julio de 2021;73(1):33-42.
206. 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. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de junio de 2015;60(12):1842-51.

207. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS Lond Engl*. 28 de noviembre de 2017;31(18):2503-14.
208. Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. octubre de 2011;53(8):807-16.
209. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. febrero de 2012;12(2):111-8.
210. Guaraldi G, Bonfanti P, Di Biagio A, Gori A, Milić J, Saltini P, et al. Evidence gaps on weight gain in people living with HIV: a scoping review to define a research agenda. *BMC Infect Dis*. 14 de abril de 2023;23:230.
211. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. octubre de 2020;7(10):e666-76.
212. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Altoff KN, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc*. abril de 2020;23(4):e25484.
213. Calmy A, Tovar Sanchez T, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Leroy S, Perrineau S, et al. Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised,

- open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon. *Lancet HIV*. octubre de 2020;7(10):e677-87.
214. Guaraldi G, Calza S, Milic J, Calcagno A, Focà E, Rota M, et al. Dolutegravir is not associated with weight gain in antiretroviral therapy experienced geriatric patients living with HIV. *AIDS Lond Engl*. 1 de mayo de 2021;35(6):939-45.
215. Verboeket SO, Boyd A, Wit FW, Verheij E, Schim van der Loeff MF, Kootstra N, et al. Generally rare but occasionally severe weight gain after switching to an integrase inhibitor in virally suppressed AGEHIV cohort participants. *PloS One*. 2021;16(5):e0251205.
216. Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Effects of different integrase strand transfer inhibitors on body weight in patients with HIV/AIDS: a network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 3 de febrero de 2022;22(1):118.
217. Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, Grinsztejn B, Eron JJ, Dawood H, et al. Cabotegravir Is Not Associated With Weight Gain in Human Immunodeficiency Virus-uninfected Individuals in HPTN 077. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2 de enero de 2020;70(2):319-22.
218. Patel P, Elliot ER, D'Amico R, Garside L, Smith C, Roberts J, et al. Week 96 Weight and Lipid Changes From Baseline Among Participants Receiving Cabotegravir + Rilpivirine Long-Acting or Comparator Therapy in the ATLAS-2M and FLAIR Studies.
219. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgan T, Raffanti SP, et al. Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 17 de marzo de 2020;70(7):1267-74.
220. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 de noviembre de 2020;71(8):1920-9.

221. Bansi-Matharu L, Phillips A, Oprea C, Grabmeier-Pfistershammer K, Günthard HF, Wit SD, et al. Contemporary antiretrovirals and body-mass index: a prospective study of the RESPOND cohort consortium. *Lancet HIV*. 1 de noviembre de 2021;8(11):e711-22.
222. O'Halloran JA, Sahrman J, Butler AM, Olsen MA, Powderly WG. Integrase Strand Transfer Inhibitors are associated with lower risk of incident Cardiovascular Disease in People Living with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de agosto de 2020;84(4):396-9.
223. Neesgaard B, Greenberg L, Miró JM, Grabmeier-Pfistershammer K, Wandeler G, Smith C, et al. Associations between integrase strand-transfer inhibitors and cardiovascular disease in people living with HIV: a multicentre prospective study from the RESPOND cohort consortium. *Lancet HIV*. 7 de junio de 2022;S2352-3018(22)00094-7.
224. Rein SM, Lodi S, Logan RW, Touloumi G, Antoniadou A, Wittkop L, et al. Integrase strand-transfer inhibitor use and cardiovascular events in adults with HIV: an emulation of target trials in the HIV-CAUSAL Collaboration and the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Lancet HIV*. noviembre de 2023;10(11):e723-32.
225. Surial B, Chammartin F, Damas J, Calmy A, Haerry D, Stöckle M, et al. Impact of Integrase Inhibitors on Cardiovascular Disease Events in People With Human Immunodeficiency Virus Starting Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 11 de septiembre de 2023;77(5):729-37.
226. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc*. abril de 2012;1(2):jah3-e000422.
227. Hanna DB, Moon JY, Haberlen SA, French AL, Palella FJ, Gange SJ, et al. Carotid artery atherosclerosis is associated with mortality in HIV-positive women and men. *AIDS Lond Engl*. 23 de octubre de 2018;32(16):2393-403.
228. 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. *Am J Cardiol*. 1 de marzo de 2012;109(5):742-7.

-
229. Cobble M, Bale B. Carotid Intima-Media Thickness: Knowledge and Application to Everyday Practice. *Postgrad Med.* 1 de enero de 2010;122(1):10-8.
230. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS Lond Engl.* 20 de agosto de 2008;22(13):1615-24.
231. Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Br Card Soc.* noviembre de 2009;95(22):1826-35.
232. Lo J, Abbara S, Shturman L, Soni A, Wei J, Rocha-Filho JA, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS Lond Engl.* 16 de enero de 2010;24(2):243-53.
233. Patel AA, Budoff MJ. Coronary Artery Disease in Patients with HIV Infection: An Update. *Am J Cardiovasc Drugs.* julio de 2021;21(4):411-7.
234. L. J. Visseren F, Mach F, M. Smulders Y, Carballo D, C. Koskinas K, Bäck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 1 de mayo de 2022;75(5):429.e1-429.e104.
235. Kingsley LA, Deal J, Jacobson L, Budoff M, Witt M, Palella F, et al. Incidence and progression of coronary artery calcium in HIV-infected and HIV-uninfected men. *AIDS Lond Engl.* 28 de noviembre de 2015;29(18):2427-34.
236. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, Grossomarra W, Ballocca F, Omedè P, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* mayo de 2015;240(1):197-204.
237. Canalejo E, Cabello N, Perales I, Allodi S, Sánchez-Purificación A. Enfermedad arterial periférica asintomática estimada mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con infección por el VIH: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* noviembre de 2011;29(9):672-8.

238. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* julio de 2005;25(7):1463-9.
239. Olalla J, Salas D, de la Torre J, del Arco A, Prada JL, Martos F, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS Res Ther.* 27 de abril de 2009;6:6.
240. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Hernández I, Gutiérrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de enero de 2008;47(1):126-7.
241. 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. *J Am Coll Cardiol.* 5 de febrero de 2013;61(5):511-23.
242. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *The Lancet.* julio de 2014;384(9939):241-8.
243. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, et al. Trends in Cardiovascular Disease Mortality Among Persons With HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de octubre de 2016;63(8):1122-9.
244. Fontela C, Aguinaga A, Moreno-Iribas C, Repáraz J, Rivero M, Gracia M, et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population. *Sci Rep.* diciembre de 2020;10(1):8922.
245. Triant VA. Cardiovascular Disease and HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* septiembre de 2013;10(3):199-206.
246. Eyawo O, Brockman G, Goldsmith CH, Hull MW, Lear SA, Bennett M, et al. Risk of myocardial infarction among people living with HIV: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 24 de septiembre de 2019;9(9):e025874.

-
247. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Chao CR, Towner WJ, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de febrero de 2014;65(2):160-6.
248. Gooden TE *et al.* The association of cardiovascular risk factors and disease in people living with HIV in the UK: a retrospective matched cohort study. [Internet]. 2021 [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/1929>
249. Ebner B, Vincent L, Grant J, Martinez C. Cardiac Catheterization Procedures in Patients with HIV: A Retrospective Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 27 de marzo de 2021;8(4):33.
250. Hsue PY, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younes N, Shergill A, et al. Clinical Features of Acute Coronary Syndromes in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Circulation*. 27 de enero de 2004;109(3):316-9.
251. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. febrero de 2010;201(3):318-30.
252. Qureshi AI, Janssen RS, Karon JM, Weissman JP, Akbar MS, Safdar K, et al. Human immunodeficiency virus infection and stroke in young patients. *Arch Neurol*. septiembre de 1997;54(9):1150-3.
253. Gutierrez J, Albuquerque ALA, Falzon L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PloS One*. 2017;12(5):e0176686.
254. Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurol*. octubre de 2012;11(10):878-90.
255. Chow FC, Regan S, Zanni MV, Looby SE, Bushnell CD, Meigs JB, et al. Elevated ischemic stroke risk among women living with HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2 de enero de 2018;32(1):59-67.

256. D'Ascenzo F, Quadri G, Cerrato E, Calcagno A, Omedè P, Grosso Marra W, et al. A meta-analysis investigating incidence and features of stroke in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. diciembre de 2015;16(12):839-43.
257. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*. 24 de agosto de 2014;28(13):1911-9.
258. Alvaro-Meca A, Berenguer J, Díaz A, Micheloud D, Aldámiz-Echevarría T, Fanciulli C, et al. Stroke in HIV-infected individuals with and without HCV coinfection in Spain in the combination antiretroviral therapy era. *PLoS ONE*. 15 de junio de 2017;12(6):e0179493.
259. Periard D, Cavassini M, Taffé P, Chevalley M, Senn L, Chapuis-Taillard C, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de marzo de 2008;46(5):761-7.
260. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, et al. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 17 de julio de 2018;138(3):255-65.
261. 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*. enero de 2011;62(1):10-4.
262. Knudsen A, Malmberg CAE, Kjær A, Lebech AM. Low prevalence of peripheral arterial disease in a cross-sectional study of Danish HIV-infected patients. *Infect Dis Lond Engl*. 2015;47(11):776-82.
263. Kamdem F, Mapoure Y, Hamadou B, Souksouna F, Doualla MS, Jingi AM, et al. Prevalence and risk factors of peripheral artery disease in black Africans with HIV infection: a cross-sectional hospital-based study. *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:401-8.
264. Fowkes FGR, Thorogood M, Connor MD, Lewando-Hundt G, Tzoulaki I, Tollman SM. Distribution of a subclinical marker of cardiovascular risk, the ankle brachial index, in a rural African population: SASPI study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol*

- Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol. diciembre de 2006;13(6):964-9.
265. 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*. 16 de febrero de 2001;15(3):329-34.
266. Suarez-Zdunek MA, Høgh J, Kirkegaard-Klitbo DM, Jensen AMR, Rupert A, Trøseid M, et al. High incidence of subclinical peripheral artery disease in people with HIV. *AIDS Lond Engl*. 24 de mayo de 2022;
267. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. mayo de 2011;64(5):385-94.
268. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet]*. 10 de septiembre de 2019 [citado 11 de marzo de 2023];140(11). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000677>
269. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 14 de octubre de 2016;37(39):2999-3058.
270. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2020;41(1):111-88.
271. Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies. *Lancet HIV*. febrero de 2019;6(2):e93-104.

272. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med*. 24 de agosto de 2023;389(8):687-99.
273. Grinspoon SK, Fitch KV, Overton ET, Fichtenbaum CJ, Zanni MV, Aberg JA, et al. Rationale and design of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE). *Am Heart J*. junio de 2019;212:23-35.
274. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, Labbato D, Juchnowski S, Ferrari B, et al. Rosuvastatin reduces vascular inflammation and T-cell and monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de abril de 2015;68(4):396-404.
275. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *The Lancet*. 4 de abril de 2009;373(9670):1175-82.
276. Alagaratnam J, van Bremen K, Behrens G, Boccara F, Cinque P, Gisslén M, *et al*. European AIDS Clinical Society (EACS) Interim Guidance on the Use of Statin Therapy for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in People with HIV. [Internet]. [citado 12 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/eacs_interim_guidance_on_statin_use_for_primary_prevention_cvd_in_people_with_hiv_2.pdf
277. Recommendations for the Use of Statin Therapy as Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People with HIV. Department of Health and Human Services (HHS) Panel for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (the Panel) in collaboration with representatives from the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the HIV Medicine Association (HIVMA). [Internet]. [citado 12 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/statin-therapy-adult-adolescent-arv.pdf>

-
278. Galindo MJ, Bernal E, Bernardino JI, Domingo P, Dueñas C, González-Cordón A, et al. DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO SOBRE EL USO DE ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA CARDIOVASCULAR DE LAS PERSONAS CON VIH.
279. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines: Clinical Management of Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Version 12.0. [Internet]. 2023 [citado 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
280. Escalas clínicas aplicables en personas con VIH. Panel de expertos de GESIDA. 2020.
281. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* enero de 2003;56(3):253-61.
282. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 12 de febrero de 2008;117(6):743-53.
283. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation.* 22 de mayo de 2018;137(21):2203-14.
284. Virginia A. Triant *et al.* Cardiovascular Risk Estimation is Sub-optimal Across Two HIV Cohort. *IAC 2020*; July 6-10.
285. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, Palella FJ, Skarbinski J, Chmiel JS, et al. Cardiovascular Disease Risk Prediction in the HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis.* 1 de diciembre de 2016;63(11):1508-16.
286. van Zoest RA, Law M, Sabin CA, Vaartjes I, van der Valk M, Arends JE, et al. Predictive Performance of Cardiovascular Disease Risk Prediction Algorithms in People Living With HIV. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 de agosto de 2019;81(5):562-71.
287. Herrera S, Guelar A, Sorli L, Vila J, Molas E, Grau M, et al. The Framingham function overestimates the risk of ischemic heart disease in HIV-infected patients from Barcelona. *HIV Clin Trials.* 3 de julio de 2016;17(4):131-9.

288. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* enero de 2016;23(2):214-23.
289. Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, De Wit S. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case-control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19515.
290. Karanika S, Karantanos T, Carneiro H, Assoumou SA. Development and Validation of the HIV-CARDIO-PREDICT Score to Estimate the Risk of Cardiovascular Events in HIV-Infected Patients. *Cells.* 5 de febrero de 2023;12(4):523.
291. Estrada V, Palacios R, Serrano S, Galindo MJ, Dueñas C, Marrugat J. A calibration of the Framingham Coronary Risk Function adapted to the characteristics of Spanish HIV-infected patients. *15th Eur AIDS Conf.* 21 de octubre de 2015;PE15/21.
292. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, et al. Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 6 de diciembre de 2021;73(11):e3572-605.
293. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Immediate Versus Deferred Switching From a Boosted Protease Inhibitor-based Regimen to a Dolutegravir-based Regimen in Virologically Suppressed Patients With High Cardiovascular Risk or Age ≥ 50 Years: Final 96-Week Results of the NEAT022 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de febrero de 2019;68(4):597-606.
294. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 30 de enero de 2010;375(9712):396-407.

-
295. Tablas de riesgo coronario a 10 años COMVIH-COR. Adaptación de las Tablas de Framingham a las características de la población española con VIH [Internet]. Regicor. 2015 [citado 30 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://regicor.cat/es/tablas-de-riesgo-coronario-a-10-anos-comvih-cor-adaptacion-de-las-tablas-de-framingham-a-las-caracteristicas-de-la-poblacion-espanola-con-vih/>
296. Estrada V, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutiérrez F, Knobel H, Palacios R, et al. Riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección VIH en tratamiento antirretroviral. *Rev Clínica Esp.* abril de 2020;220(3):149-54.
297. Roca B. Epidemiological and clinical characteristics of HIV infection in the Spanish VACH Cohort: a descriptive study. *Epidemiol Prev.* 2022;46(1-2):77-83.
298. Área de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Epidemiología del VIH y de otras Infecciones de Transmisión Sexual en mujeres. España, diciembre 2018. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología-Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida- Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2018 [Internet]. [citado 11 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeMujeres2018.pdf>
299. Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. [Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected patients]. *Rev Clin Esp.* diciembre de 2006;206(11):556-9.
300. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Martín-Hidalgo A, Gutiérrez F. Síndrome metabólico en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en una cohorte del área mediterránea. *Med Clínica.* 10 de febrero de 2007;128(5):172-5.
301. García-Lázaro M, Rivero Román A, Camacho Espejo A, Pérez-Camacho I, Natera Kindelán C, Castón Osorio JJ, et al. [Variability in coronary risk assessment in HIV-infected patients]. *Med Clin (Barc).* 20 de octubre de 2007;129(14):521-4.
302. Asfar T, Perez A, Shipman P, Carrico AW, Lee DJ, Alcaide ML, et al. National Estimates of Prevalence, Time-Trend, and Correlates of Smoking in US People Living with HIV

- (NHANES 1999-2016). *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 4 de agosto de 2021;23(8):1308-17.
303. Catalina Romero C, Sainz Gutiérrez JC, Quevedo Aguado L, Cortés Arcas MV, Pinto Blázquez JA, Gelpi Méndez JA, et al. Prevalencia de consumo de tabaco en población trabajadora tras la entrada en vigor de la Ley 42/2010. *Rev Esp Salud Pública*. abril de 2012;86(2):177-88.
304. Estrada V, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutiérrez F, Knobel H, Palacios R, et al. Risk of cardiovascular disease in patients with HIV infection undergoing antiretroviral therapy. *Rev Clínica Esp Engl Ed*. abril de 2020;220(3):149-54.
305. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens JASH*. agosto de 2017;11(8):530-40.
306. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González Arjona C, Mostazo Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 28 de enero de 2016;22(4):1421-32.
307. Gesida. HIV/HCV Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics in 2016. [Internet]. [citado 18 de febrero de 2024]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/06/gesida-HIV_HCV_prevalencia_2016_FINAL_v04.pdf
308. Down C, Mehta N, Marks K. The Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, Liver-Related Outcomes, and Death Over 10 Years in HIV/HCV-Coinfected Patients With and Without Steatosis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. septiembre de 2016;32(9):868-71.
309. Ryom L, Lundgren JD, Ross M, Kirk O, Law M, Morlat P, et al. Renal Impairment and Cardiovascular Disease in HIV-Positive Individuals: The D:A:D Study. *J Infect Dis*. 15 de octubre de 2016;214(8):1212-20.
310. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2021: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro

- Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2022.
311. Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutierrez F, Estrada V, Knobel H, Palacios R, et al. Predictive factors of renal impairment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Results from the VACH longitudinal cohort study. *Nefrología*. septiembre de 2019;39(5):497-505.
312. Delabays B, Cavassini M, Damas J, Beuret H, Calmy A, Hasse B, et al. Cardiovascular risk assessment in people living with HIV compared to the general population. *Eur J Prev Cardiol*. 30 de marzo de 2022;29(4):689-99.
313. Masiá M, Padilla S, García JA, García-Abellán J, Fernández M, Bernardino I, et al. Evolving understanding of cardiovascular, cerebrovascular and peripheral arterial disease in people living with HIV and role of novel biomarkers. A study of the Spanish CoRIS cohort, 2004-2015. *PLoS ONE*. 26 de abril de 2019;14(4):e0215507.
314. Womack JA, Chang CH, So-Armah KA, Alcorn C, Baker JV, Brown ST, et al. HIV Infection and Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 16 de septiembre de 2014 [citado 12 de diciembre de 2021];3(5). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.001035>
315. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *N Engl J Med*. 28 de agosto de 2014;371(9):818-27.
316. Drozd DR, Kitahata MM, Althoff KN, Zhang J, Gange SJ, Napravnik S, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared to the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de agosto de 2017;75(5):568-76.
317. Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. febrero de 2006;80(1):05-15.

318. Triant VA. HIV Infection and Coronary Heart Disease: An Intersection of Epidemics. *J Infect Dis.* 1 de junio de 2012;205(Suppl 3):S355-61.
319. Altés Mas P, Bellmunt Montoya S, Soto Carricas B, Sirvent González M, Martínez Carnovale LI, Escudero Rodríguez JR. Enfermedad arterial periférica e infección por virus inmunodeficiencia humana. *Angiología.* 1 de noviembre de 2011;63(6):243-9.
320. Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sánchez MA, Valdivielso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses.* agosto de 2008;24(8):1043-6.
321. López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. [Deaths due to non-AIDS diseases among HIV infected patients: A 14-year study (1998-2011)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* abril de 2016;34(4):222-7.
322. Jarrín I, del Romero-Raposo J, Rava M, Polo R, Koerting A, Portilla J, et al. Esperanza de Vida en Personas con VIH en Tratamiento Antirretroviral en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022;40 (Espec Cong 1):1-9. Abstract CO-08. [Internet]. [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://congresogesida.es/images/site/ponencias/CO-08.pdf>
323. David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ. Ischemic Cardiovascular Disease in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 1 de enero de 2002;34(1):98-102.
324. Calvo-Sánchez M, Perelló R, Pérez 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 Med.* enero de 2013;14(1):40-8.
325. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking. *Clin Infect Dis.* 1 de mayo de 2015;60(9):1415-23.

-
326. Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Bertone-Johnson ER, Pekow P, Vidrine DJ. Inflammation in Relation to Intensity and Duration of Cigarette Smoking Among People Living with HIV. *AIDS Behav.* marzo de 2021;25(3):856-65.
327. Calvo-Sánchez M, Martínez E. How to address smoking cessation in HIV patients. *HIV Med.* 2015;16(4):201-10.
328. Reddy KP, Parker RA, Losina E, Baggett TP, Paltiel AD, Rigotti NA, et al. Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Life Expectancy Among People With HIV: A US-Based Modeling Study. *J Infect Dis.* 1 de diciembre de 2016;214(11):1672-81.
329. Fuster M, Estrada V, Fernandez-Pinilla MC, Fuentes-Ferrer ME, Tellez MJ, Vergas J, et al. Smoking cessation in HIV patients: rate of success and associated factors. *HIV Med.* noviembre de 2009;10(10):614-9.
330. Silverberg MJ, Levine TM, Lea AN, Williams AE, Alexeeff SE, Bryant K, et al. Cardiovascular Disease Risk Factor Control in People With and Without Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 16 de enero de 2024;ciad728.
331. Baker JV, Duprez D, Rapkin J, Hullsiek KH, Quick H, Grimm R, et al. Untreated HIV infection and large and small artery elasticity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de septiembre de 2009;52(1):25-31.
332. Jaschinski N, Greenberg L, Neesgaard B, Miró JM, Grabmeier-Pfistershammer K, Wandeler G, et al. Recent abacavir use and incident cardiovascular disease in contemporary-treated people with HIV. *AIDS Lond Engl.* 1 de marzo de 2023;37(3):467-75.
333. 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.* 26 de julio de 2010;170(14):1228-38.
334. Ribaud 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. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de abril de 2011;52(7):929-40.
335. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, Steinmaus C, Reingold AL. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents.* noviembre de 2018;52(5):541-53.
336. Alvarez A, Rios-Navarro C, Blanch-Ruiz MA, Collado-Diaz V, Andujar I, Martinez-Cuesta MA, et al. Abacavir induces platelet-endothelium interactions by interfering with purinergic signalling: A step from inflammation to thrombosis. *Antiviral Res.* mayo de 2017;141:179-85.
337. 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. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de julio de 2011;53(1):84-91.
338. Neesgaard B, Greenberg L, Miró JM, Grabmeier-Pfistershammer K, Wandeler G, Smith C, et al. Associations between integrase strand-transfer inhibitors and cardiovascular disease in people living with HIV: a multicentre prospective study from the RESPOND cohort consortium. *Lancet HIV.* julio de 2022;9(7):e474-85.
339. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc.* 16 de julio de 2019;8(14):e012241.
340. Chow FC, Bacchetti P, Kim AS, Price RW, Hsue PY. Effect of CD4+ cell count and viral suppression on risk of ischemic stroke in HIV infection. *AIDS Lond Engl.* 13 de noviembre de 2014;28(17):2573-7.
341. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* agosto de 2012;55(4):600-7.

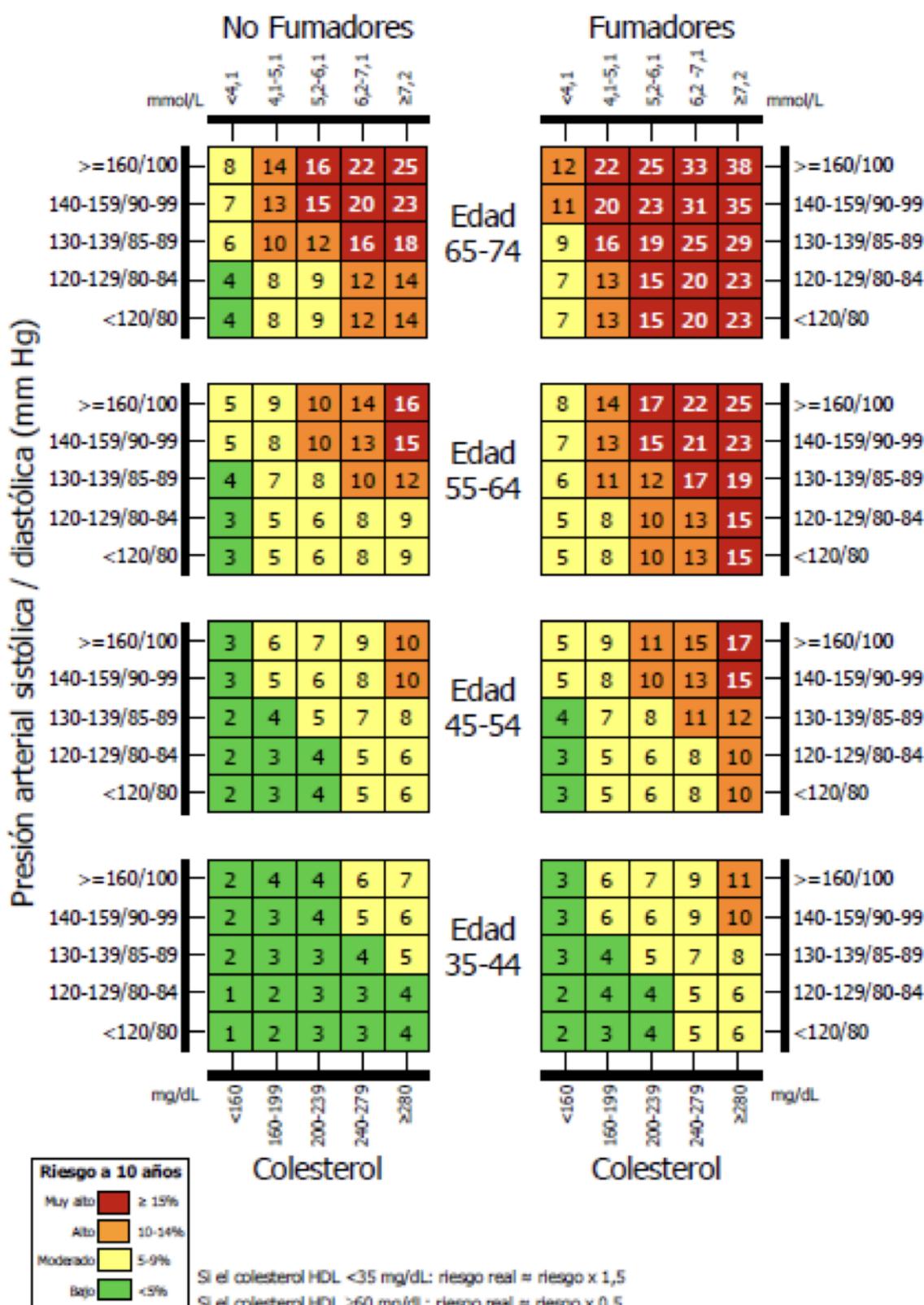
-
342. De Francesco D, Verboeket SO, Underwood J, Bagkeris E, Wit FW, Mallon PWG, et al. Patterns of Co-occurring Comorbidities in People Living With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 24 de octubre de 2018;5(11):ofy272.
343. Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio R, Viciano P, Bernardino JI, Blanco JR, et al. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. *J Infect.* mayo de 2016;72(5):587-96.
344. Serrano-Villar S, Wu K, Hunt PW, Lok JJ, Ron R, Sainz T, et al. Predictive value of CD8+ T cell and CD4/CD8 ratio at two years of successful ART in the risk of AIDS and non-AIDS events. *EBioMedicine.* junio de 2022;80:104072.
345. Trickey A, May MT, Schommers P, Tate J, Ingle SM, Guest JL, et al. CD4:CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Clin Infect Dis.* 15 de septiembre de 2017;65(6):959-66.
346. Ron R, Martínez-Sanz J, Herrera S, Ramos-Ruperto L, Díez A, Sainz T, et al. CD4/CD8 ratio and CD8+ T-cell count as prognostic markers for non-AIDS mortality in people living with HIV. A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1343124.
347. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 27 de marzo de 2016;30(6):899-908.
348. Martínez-Sanz J, Díaz-Álvarez J, Rosas M, Ron R, Iribarren JA, Bernal E, et al. Expanding HIV clinical monitoring: the role of CD4, CD8, and CD4/CD8 ratio in predicting non-AIDS events. *EBioMedicine.* septiembre de 2023;95:104773.
349. Schulz CA, Mavarani L, Reinsch N, Albayrak-Rena S, Pothhoff A, Brockmeyer N, et al. Prediction of future cardiovascular events by Framingham, SCORE and asCVD risk scores is less accurate in HIV-positive individuals from the HIV-HEART Study compared with the general population. *HIV Med.* septiembre de 2021;22(8):732-41.

350. Soares C, Kwok M, Boucher KA, Haji M, Echouffo-Tcheugui JB, Longenecker CT, et al. Performance of Cardiovascular Risk Prediction Models Among People Living With HIV. *JAMA Cardiol.* febrero de 2023;8(2):139-49.
351. Achhra AC, Lyass A, Borowsky L, Bogorodskaya M, Plutzky J, Massaro JM, et al. Assessing Cardiovascular Risk in People Living with HIV: Current Tools and Limitations. *Curr HIV/AIDS Rep.* agosto de 2021;18(4):271-9.
352. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 1 de julio de 2021;42(25):2439-54.
353. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 1 de julio de 2021;42(25):2455-67.

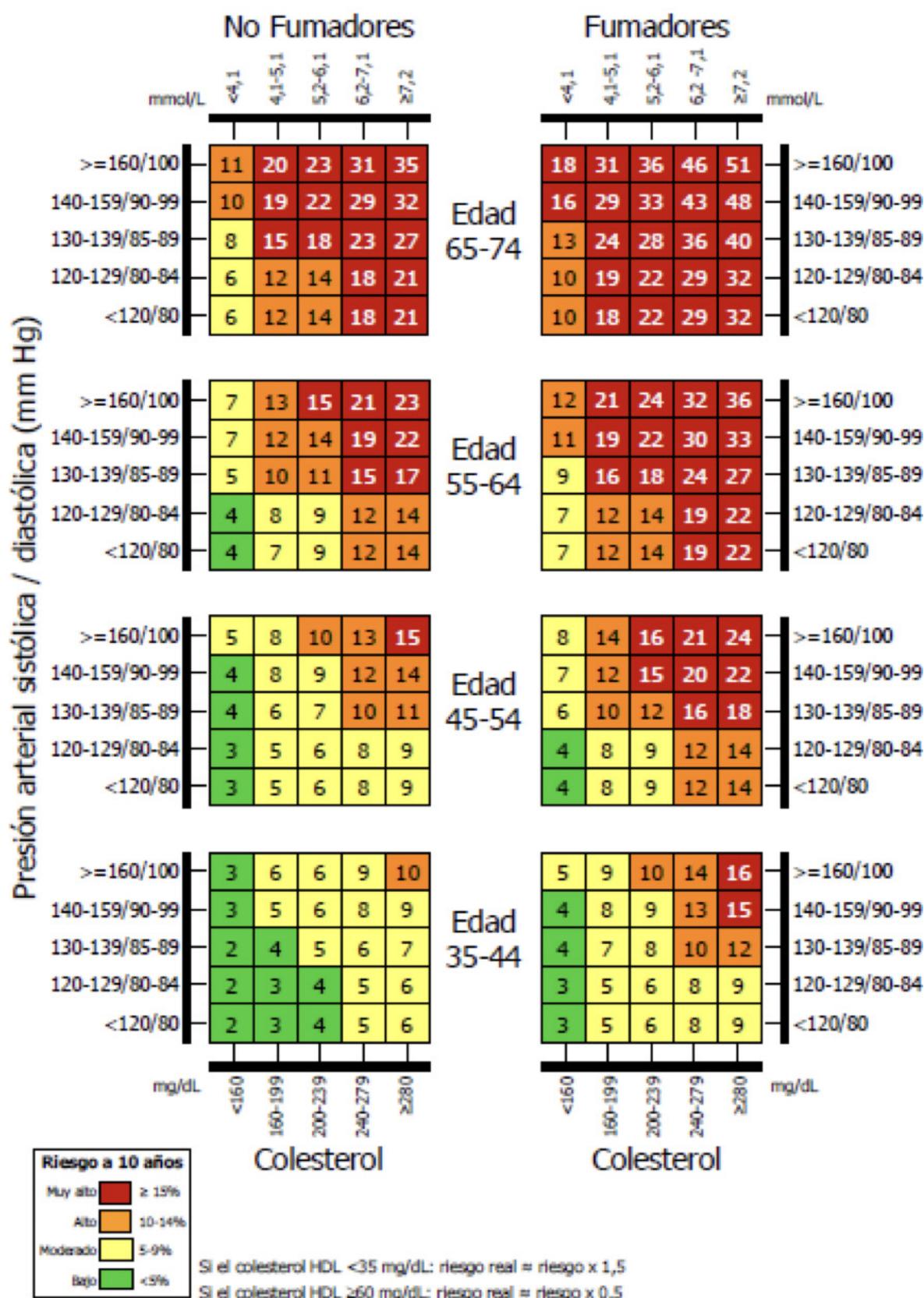
11. ANEXOS

Anexo 1. Escala COMVIH-COR

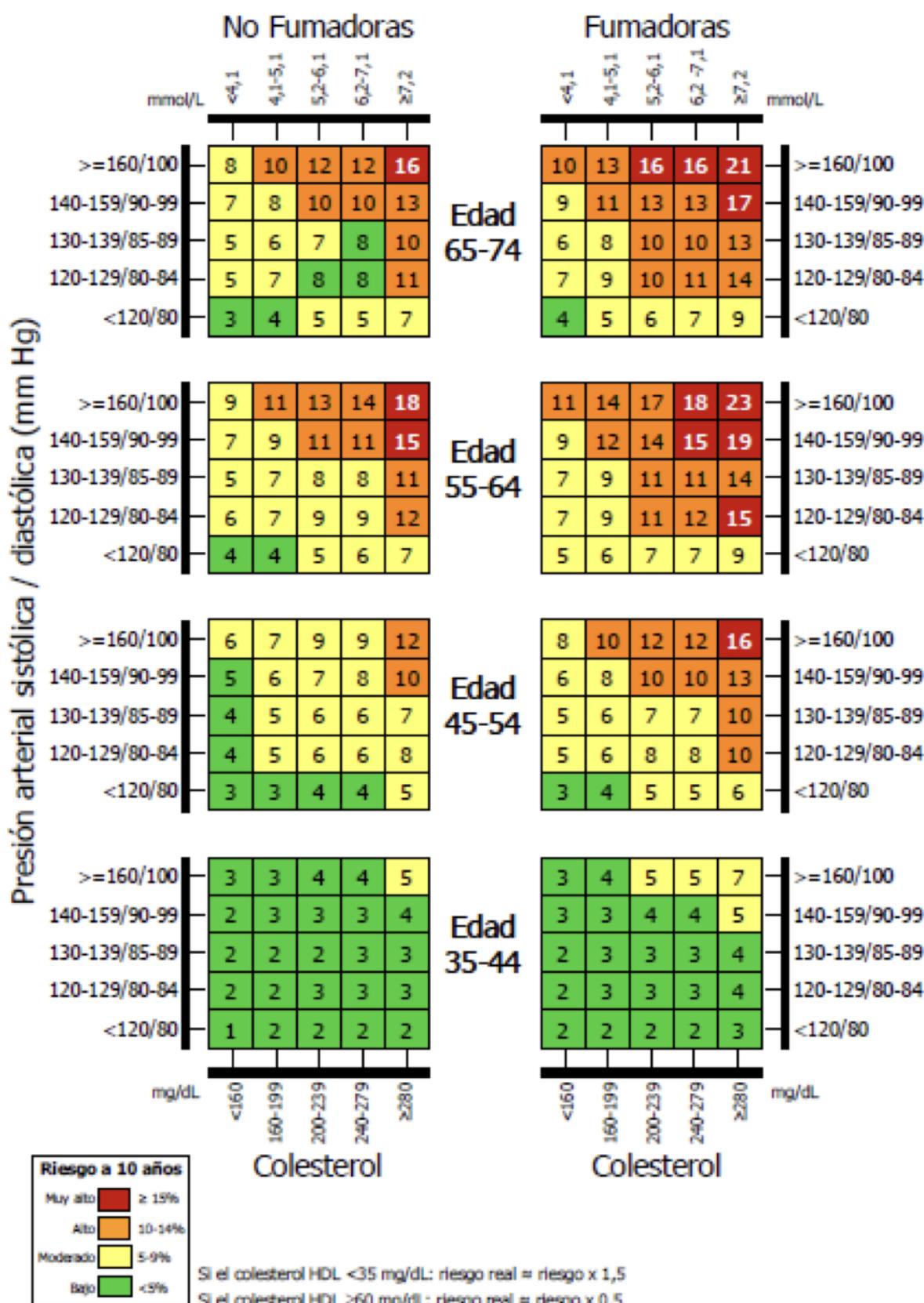
Hombres sin diabetes



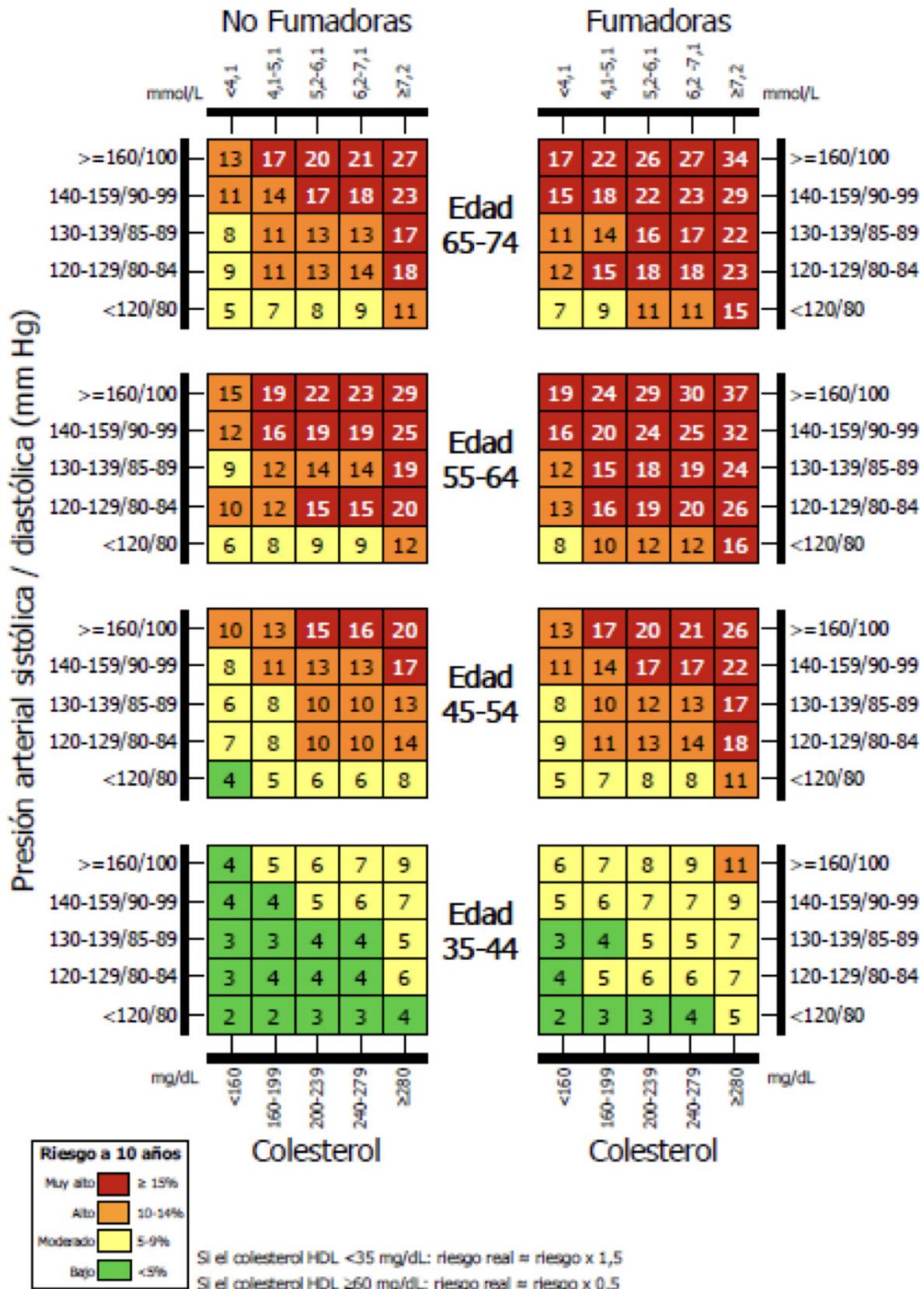
Hombres con diabetes



Mujeres sin diabetes



Mujeres con diabetes



Anexo 2. Escala SCORE

