



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Aterosclerosis Carotídea Subclínica en Pacientes con  
Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana:  
Factores de Riesgo y Relación con los Modelos Predictivos  
de Riesgo Cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D**

**D. Miguel Martín Cascón**

**2018**



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con  
infección por el virus de la inmunodeficiencia humana:  
factores de riesgo y relación con los modelos predictivos  
de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina  
por la Universidad de Murcia.

PRESENTADA POR:

**D. Miguel Martín Cascón**

DIRIGIDA POR:

**Dr. D. Enrique Bernal Morell**

**Dr. D. Francisco Javier Espinosa Parra**

**Dr. D. Alfredo Cano Sánchez**

**MURCIA - 2018**





D. Enrique Bernal Morell, Doctor de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Medicina interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: factores de riesgo y relación con los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D", realizada por D. Miguel Martín Cascón, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 5 de Septiembre de 2018

A handwritten signature in black ink, consisting of several connected strokes that form the name Enrique Bernal Morell.

Fdo. Enrique Bernal Morell





D. Francisco Javier Espinosa Parra, Doctor de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Medicina interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: factores de riesgo y relación con los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D", realizada por D. Miguel Martín Cascón, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 5 de Septiembre de 2018

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. J. Espinosa Parra'.

Fdo. Francisco Javier Espinosa Parra





D. Alfredo Cano Sánchez, Doctor de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Medicina interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: factores de riesgo y relación con los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D", realizada por D. Miguel Martín Cascón, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 5 de Septiembre de 2018

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop and a horizontal stroke.

Fdo. Alfredo Cano Sánchez



*A mi familia.*



## AGRADECIMIENTOS

Estas primeras palabras son para todos vosotros que habéis sido actores, de uno u otro modo, en esta película. Los que me conocéis bien sabéis de sobra el interés, curiosidad y fascinación que, desde muy pequeñito, me ha suscitado el mundo de la ciencia. Siempre he observado con admiración a los investigadores, capaces de iluminar y abrir caminos en terrenos desconocidos; y a los maestros, aquellos que aportando su experiencia y mostrándote la dirección correcta, son capaces de hacerte crecer no sólo como aprendiz de una disciplina, sino también en las ciencias de la vida como persona. En definitiva, puedo manifestar bien alto que a lo largo de esta aventura he tenido la fortuna de conocer y disfrutar de investigadores ejemplares y grandes maestros.

Enrique, sin tu favor este proyecto no habría sido posible. Te agradezco todo el tiempo que me has dedicado, tus consejos y tu inestimable ayuda. Has sido la persona que me ha dado la fuerza suficiente para abrir, de una vez por todas, la puerta del mundo de la investigación, que permanecía entreabierta con el riesgo de haberse cerrado para siempre.

Javier, has sido pieza clave, la chispa que prendió la mecha. Gracias por el interés que mostraste por mí cuando el camino estaba oscuro y el cielo nublado. Y mil gracias, maestro, por tus enseñanzas, no sólo en lo que respecta a esta tesis doctoral, sino en todo lo que atañe a la Medicina –con mayúsculas– y a la vida misma.

Alfredo, te agradezco tu buena predisposición y tu hospitalidad, tendiéndome la mano y haciendo que en vuestra casa me sintiera como en la mía.

Jokin, te agradezco tu apoyo sincero y todas aquellas conversaciones de pasillo que a lo largo de estos años hemos disfrutado. Tu calidad humana no tiene parangón y para mí siempre serás un referente digno de admiración. Esas palmaditas en la espalda que en ocasiones me has dado, aunque no lo creas, han sido buen ingrediente para no cejar en el camino.

Ana, ¡mil gracias por todo! Ha sido y es fundamental tu apoyo incondicional, tus ánimos en los momentos difíciles, tu capacidad de hacer que pueda dar lo mejor de mí mismo y tu talento para despertar esa inspiración tan imprescindible que me permite navegar en todos los proyectos en los que me embarco. Sin duda, este trabajo goza de mayor calidad gracias a tus consejos.

José Luis, M<sup>a</sup> José y Anita, mi familia. Sois el astillero donde se construyó el barco para navegar y el puerto al que siempre volver cuando me pierdo o cuando me quedo sin provisiones para continuar el viaje. Esta tesis doctoral es sin duda un éxito vuestro. Os agradezco todo vuestro cariño y comprensión que siempre he recibido.

Mis amigos, que habéis tenido que soportar mis ausencias en circunstancias en las que quizá debería haber estado ahí. Gracias por vuestra comprensión y gracias por alentarme a continuar en momentos de debilidad.

Mis compañeros del servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Morales Meseguer. Algunos por ser directamente los ‘culpables’ de ser lo que hoy soy: internista. Otros, por haber participado activamente en mi formación. A todos, os agradezco de corazón vuestro incalculable apoyo. Ha sido una suerte colosal haber formado parte de este equipo durante mi residencia.

Y por supuesto gracias a ti, paciente anónimo, sin el cual esta investigación ni podría haber sido desarrollada ni tendría el más mínimo de los sentidos. Espero y me comprometo a no olvidar jamás esta premisa.

Todos y cada uno de vosotros habéis sido el motor y la energía que ha motivado este trabajo, que ve la luz tras muchas horas de dedicación y sacrificio. Sentid, en buena parte, esta tesis doctoral como vuestra.





# LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Arteria carótida.
ACm	Arteria carótida (media de todos los segmentos).
ACC	Arteria carótida común.
ACCD	Arteria carótida común derecha.
ACCI	Arteria carótida común izquierda.
AcS	Aterosclerosis carotídea subclínica.
BC	Bulbo carotídeo.
BCD	Bulbo carotídeo derecho.
BCI	Bulbo carotídeo izquierdo.
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 estándar.
DM-2	Diabetes mellitus tipo 2.
ECV	Enfermedad cardiovascular.
EvCV	Evento cardiovascular.
FRCV	Factor(es) de riesgo cardiovascular.
FRM	Framingham
GIMc	Grosor de la íntima-media carotídea.
HDLc	Colesterol HDL.
HTA	Hipertensión arterial.
IMC	Índice de masa corporal.
INI	Inhibidores de la integrasa.
IP	Inhibidores de la proteasa.
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido.
ITINAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.
LDLc	Colesterol LDL.
M	Media.
Me	Mediana.
OBS	Obesidad.
OMS	Organización Mundial de la Salud.

PAD	Presión arterial diastólica.
PAS	Presión arterial sistólica.
PCR	Proteína C reactiva.
PIVIH	Personas/pacientes con infección por el VIH.
RCV	Riesgo cardiovascular.
RIC	Rango intercuartílico.
SCORE	<i>Systematic COronary Risk Estimation.</i>
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
TAR	Tratamiento antirretroviral.
TBQ	Tabaquismo.
TI	Tasa de incidencia.
VHC	Virus de la hepatitis C.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.

# ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>1. Resumen</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Introducción</b> .....	<b>9</b>
3.1 Contexto y antecedentes.....	11
3.2 Riesgo cardiovascular en la población general .....	13
3.2.1 Aterosclerosis .....	14
3.2.2 Enfermedad cardiovascular .....	17
3.2.3 Estimación del riesgo cardiovascular.....	18
3.3 Aterosclerosis subclínica.....	25
3.3.1 Ecografía carotídea.....	27
3.3.2 Evidencia del uso de ultrasonidos para la valoración de riesgo cardiovascular .....	33
3.4 Riesgo cardiovascular y la infección por el VIH.....	35
3.4.1 Epidemiología y características clínicas de la enfermedad cardiovascular en personas infectadas por el VIH.....	36
3.4.2 Factores de riesgo cardiovascular clásicos en personas infectadas por el VIH.....	41
3.4.3 Alteraciones del metabolismo y enfermedad cardiovascular relacionadas con el tratamiento antirretroviral.....	47
3.4.4 Aterosclerosis asociada al VIH .....	53
3.4.5 Fenómenos inflamatorios y de activación inmune .....	55
3.5 Evaluación del riesgo cardiovascular en personas con infección por el VIH .....	59
3.5.1 Ecuación predictora del riesgo cardiovascular en personas con infección por el VIH según el modelo del D:A:D.....	60

3.5.2	<i>Aterosclerosis subclínica y ecografía carotídea en personas con infección por el VIH</i> .....	64
<b>4.</b>	<b>Justificación del estudio</b> .....	<b>67</b>
<b>5.</b>	<b>Hipótesis</b> .....	<b>71</b>
<b>6.</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>75</b>
<b>7.</b>	<b>Material y métodos</b> .....	<b>79</b>
7.1	Diseño .....	81
7.2	Población y ámbito del estudio .....	81
7.3	Periodo temporal .....	81
7.4	Criterios de inclusión y exclusión .....	82
7.5	Variables .....	82
7.5.1	<i>Variables dependientes</i> .....	82
7.5.2	<i>Variables generales</i> .....	83
7.6	Fuentes y recogida de datos .....	87
7.7	Tamaño muestral .....	88
7.8	Selección de casos.....	88
7.9	Análisis de datos.....	88
7.10	Limitaciones del estudio .....	89
7.11	Aspectos éticos y legales .....	90
7.12	Tratamiento de los datos .....	91
<b>8.</b>	<b>Resultados</b> .....	<b>93</b>
8.1	Características clínicas de los pacientes.....	95
8.2	Estratificación del riesgo cardiovascular de la muestra según los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D .....	99
8.2.1	<i>Estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes jóvenes (menores de 50 años)</i> .....	101
8.3	Análisis del grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con infección por el VIH.....	103

8.3.1	<i>Grosor de la íntima-media carotídea según la estratificación del riesgo cardiovascular mediante los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D.....</i>	<i>111</i>
8.3.2	<i>Grosor de la íntima-media carotídea y su relación con los factores de riesgo cardiovascular .....</i>	<i>116</i>
8.3.3	<i>Grosor de la íntima-media carotídea y su relación con las variables antropométricas, analíticas y otras variables clínicas del estudio ...</i>	<i>136</i>
8.3.4	<i>Grosor de la íntima-media carotídea y su relación con las variables asociadas a la infección por el VIH.....</i>	<i>143</i>
8.4	<i>Análisis de la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH .....</i>	<i>150</i>
8.4.1	<i>Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica según la estratificación del riesgo cardiovascular de los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D.....</i>	<i>152</i>
8.4.2	<i>Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica y su relación con los factores de riesgo cardiovascular.....</i>	<i>154</i>
8.4.3	<i>Aterosclerosis carotídea subclínica y su relación con las variables antropométricas, analíticas y otras variables clínicas del estudio ...</i>	<i>162</i>
8.4.4	<i>Aterosclerosis carotídea subclínica y su relación con las variables asociadas a la infección por el VIH.....</i>	<i>165</i>
8.4.5	<i>Clasificación del riesgo por percentiles según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica para los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D.....</i>	<i>170</i>
8.5	<i>Análisis de la prevalencia de placa carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH .....</i>	<i>172</i>
8.5.1	<i>Prevalencia de placa carotídea según la estratificación del riesgo cardiovascular de los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D.....</i>	<i>174</i>
8.5.2	<i>Prevalencia de placa carotídea y su relación con los factores de riesgo cardiovascular .....</i>	<i>176</i>

8.5.3	<i>Placa carotídea y su relación con las variables antropométricas, analíticas y otras variables clínicas del estudio</i> .....	184
8.5.4	<i>Placa carotídea y su relación con las variables asociadas a la infección por el VIH</i> .....	187
8.5.5	<i>Clasificación del riesgo por percentiles según la presencia de placa carotídea para los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D</i> .....	191
8.6	Correlación de los riesgos calculados entre las ecuaciones de predicción de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.....	193
8.7	Correlación entre el grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con infección por el VIH y los riesgos calculados por las ecuaciones de predicción de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.....	196
8.8	Exactitud de los modelos predictivos para detectar la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes de alto riesgo.....	199
8.9	Exactitud de los modelos predictivos para detectar la presencia de placa carotídea en pacientes de alto riesgo .....	202
8.10	Poder discriminativo de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D para la detección de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH .....	205
8.11	Poder discriminativo de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D para la detección de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH.....	207
8.12	Modelo estadístico multivariable de predicción del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica .....	209
8.13	Modelo estadístico multivariable de predicción del riesgo de placa carotídea.....	210
8.14	Modelo estadístico multivariable de predicción del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes jóvenes.....	211
8.15	Nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica .....	212
8.16	Nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes jóvenes.....	214

8.17 Poder discriminativo, estratificación del riesgo, y exactitud de los nomogramas en comparación con los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D .....	216
<b>9. Discusión .....</b>	<b>223</b>
<b>10. Conclusiones.....</b>	<b>245</b>
<b>11. Bibliografía .....</b>	<b>249</b>



# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Imágenes para divulgación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del programa de Global Hearts Initiative .....	14
<b>Figura 2.</b> Lesión aterosclerótica en una arteria.....	16
<b>Figura 3.</b> Recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular según la <i>European Society of Cardiology (ESC)</i> .....	19
<b>Figura 4.</b> Tabla SCORE para riesgo de evento cardiovascular fatal a 10 años en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular.....	22
<b>Figura 5.</b> Tabla de riesgos relativos derivada del SCORE.....	23
<b>Figura 6.</b> Imagen original del trabajo de Pignoli et al., en 1986 .....	29
<b>Figura 7.</b> Imagen ecográfica en modo B donde se muestra un plano longitudinal en el que se puede observar la “doble línea” en la pared proximal y distal de la arteria carótida (signo de la doble línea) .....	30
<b>Figura 8.</b> Tasa de mortalidad en pacientes con VIH por 10 000 personas ajustada por edad en la ciudad de Nueva York entre los años 1999 y 2004.....	37
<b>Figura 9.</b> Frecuencia de eventos no sida en la población española con VIH.....	39
<b>Figura 10.</b> Etiopatogenia de la aterosclerosis en pacientes infectados por el VIH. ...	54
<b>Figura 11.</b> Papel del macrófago en la inflamación arterial (izquierda). Efectos de la activación de linfocitos-T en la inflamación de la placa (derecha).....	57
<b>Figura 12.</b> Predicción del riesgo cardiovascular a 10 años de acuerdo a las ecuaciones de Framingham (FRA) y D:A:D, en los casos y los controles .....	63
<b>Figura 13.</b> Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de Framingham .....	99
<b>Figura 14.</b> Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de SCORE .....	100
<b>Figura 15.</b> Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de D:A:D.....	100

<b>Figura 16.</b> Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de Framingham en menores de 50 años.....	101
<b>Figura 17.</b> Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de SCORE en menores de 50 años.....	102
<b>Figura 18.</b> Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de D:A:D en menores de 50 años .....	102
<b>Figura 19.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc por sexos.....	106
<b>Figura 20.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc para cada tercil de edad .....	106
<b>Figura 21.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc para cada uno de los territorios estudiados en el total de los pacientes .....	107
<b>Figura 22.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc por sexos.....	108
<b>Figura 23.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc para arteria carótida común izquierda y bulbo carotídeo izquierdo clasificados por terciles de edad .....	109
<b>Figura 24.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc para arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos según los terciles de edad.....	110
<b>Figura 25.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc según la clasificación por el modelo de Framingham .....	113
<b>Figura 26.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc según la clasificación por el modelo del SCORE.....	113
<b>Figura 27.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc según la clasificación por el modelo del D:A:D .....	114
<b>Figura 28.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc comparando todos los estratos de riesgo cardiovascular para todos los modelos predictivos: Framingham, SCORE y D:A:D .....	115
<b>Figura 29.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin factores de riesgo cardiovascular.....	117

<b>Figura 30.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular.....	118
<b>Figura 31.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con infección por el VIH según el número de factores de riesgo cardiovascular.....	122
<b>Figura 32.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc para arteria carótida común izquierda según el número de factores de riesgo cardiovascular.....	123
<b>Figura 33.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc para arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos según el número de factores de riesgo cardiovascular .....	123
<b>Figura 34.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin hipertensión arterial .....	124
<b>Figura 35.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de hipertensión arterial.....	125
<b>Figura 36.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin diabetes mellitus.....	126
<b>Figura 37.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de diabetes mellitus .....	127
<b>Figura 38.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin dislipemia.....	128
<b>Figura 39.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de dislipemia .....	129
<b>Figura 40.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin tabaquismo activo o condición de exfumador.....	130
<b>Figura 41.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc en relación con el consumo de tabaco .....	131
<b>Figura 42.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin obesidad .....	132
<b>Figura 43.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de obesidad.....	133

<b>Figura 44.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin evento cardiovascular previo.....	134
<b>Figura 45.</b> Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de eventos cardiovasculares previos.....	135
<b>Figura 46.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la edad en años .....	137
<b>Figura 47.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el índice de masa corporal.....	137
<b>Figura 48.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la presión arterial sistólica.....	138
<b>Figura 49.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la presión arterial diastólica .....	138
<b>Figura 50.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el colesterol total.....	139
<b>Figura 51.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el colesterol LDL .....	139
<b>Figura 52.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el colesterol HDL .....	140
<b>Figura 53.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y los triglicéridos .....	140
<b>Figura 54.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la creatinina .....	141
<b>Figura 55.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin enfermedad renal crónica .....	141
<b>Figura 56.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin cardiopatía isquémica .....	142
<b>Figura 57.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la duración de la infección por el VIH.....	144
<b>Figura 58.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la duración de la exposición al TAR combinado.....	144

<b>Figura 59.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el nadir de linfocitos T-CD4.....	145
<b>Figura 60.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el número total de linfocitos T-CD4 .....	145
<b>Figura 61.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el número total de linfocitos T-CD8 .....	146
<b>Figura 62.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el cociente CD4/CD8 .....	146
<b>Figura 63.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin tratamiento con IP.....	147
<b>Figura 64.</b> Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin tratamiento acumulado con IP más de 1 año.....	147
<b>Figura 65.</b> Gráfico de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH.....	150
<b>Figura 66.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH por terciles de edad .....	151
<b>Figura 67.</b> Gráficos de sectores comparados con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica (en color) en pacientes con infección por el VIH según la estratificación del riesgo cardiovascular (respecto del total de la población) para cada modelo predictivo .....	153
<b>Figura 68.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin factores de riesgo cardiovascular .....	154
<b>Figura 69.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH en función del número de factores de riesgo cardiovascular.....	156
<b>Figura 70.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin hipertensión arterial ...	159
<b>Figura 71.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin diabetes mellitus.....	159

<b>Figura 72.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin dislipemia .....	160
<b>Figura 73.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin tabaquismo .....	160
<b>Figura 74.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin obesidad.....	161
<b>Figura 75.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin eventos cardiovasculares previos.....	161
<b>Figura 76.</b> Diagrama de cajas que representa los niveles de colesterol total en los pacientes según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica .....	163
<b>Figura 77.</b> Diagrama de cajas que representa los niveles de colesterol LDL en los pacientes según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica .....	163
<b>Figura 78.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH con y sin aterosclerosis carotídea subclínica ....	164
<b>Figura 79.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de eventos cardiovasculares previos en pacientes con infección por el VIH con y sin aterosclerosis carotídea subclínica.....	164
<b>Figura 80.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de pacientes que han sido tratados con inhibidores de la proteasa por un tiempo acumulado mayor de 12 meses según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica .....	166
<b>Figura 81.</b> Diagrama de cajas que representa la duración de la infección por el VIH en meses, en ambos grupos de pacientes según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.....	166
<b>Figura 82.</b> Diagrama de cajas que representa la duración de la exposición al tratamiento antirretroviral en meses, en ambos grupos de pacientes, según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica .....	167
<b>Figura 83.</b> Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin aterosclerosis carotídea subclínica para el modelo predictivo de Framingham.....	170
<b>Figura 84.</b> Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de aterosclerosis carotídea subclínica para el modelo predictivo SCORE .....	171

<b>Figura 85.</b> Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de aterosclerosis carotídea subclínica para el modelo predictivo D:A:D. ....	171
<b>Figura 86.</b> Gráfico de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH .....	172
<b>Figura 87.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH por terciles de edad .....	173
<b>Figura 88.</b> Gráficos de sectores comparados con la prevalencia de placa carotídea (en color) en pacientes con infección por el VIH según la estratificación del riesgo cardiovascular (respecto del total de la población) para cada modelo predictivo..	175
<b>Figura 89.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin factores de riesgo cardiovascular .....	176
<b>Figura 90.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH en función del número de factores de riesgo cardiovascular..	178
<b>Figura 91.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin hipertensión arterial .....	181
<b>Figura 92.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin diabetes mellitus.....	181
<b>Figura 93.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin dislipemia.....	182
<b>Figura 94.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin tabaquismo.....	182
<b>Figura 95.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin obesidad .....	183
<b>Figura 96.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin eventos cardiovasculares previos.....	183
<b>Figura 97.</b> Diagrama de cajas que representa los niveles de colesterol total en los pacientes según la presencia de placa carotídea.....	185
<b>Figura 98.</b> Diagrama de cajas que representa los niveles de colesterol LDL en los pacientes según la presencia de placa carotídea.....	185

<b>Figura 99.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH con y sin presencia de placa carotídea.....	186
<b>Figura 100.</b> Gráficos de sectores con la prevalencia de eventos cardiovasculares previos en pacientes con infección por el VIH con y sin presencia de placa carotídea .....	186
<b>Figura 101.</b> Diagrama de cajas que representa la duración de la exposición al VIH (en meses) en ambos grupos de pacientes según la presencia de placa carotídea .....	188
<b>Figura 102.</b> Diagrama de cajas que representa la duración de la exposición al tratamiento antirretroviral combinado (en meses) en ambos grupos de pacientes según la presencia de placa carotídea.....	188
<b>Figura 103.</b> Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de placa carotídea para el modelo predictivo de Framingham .....	191
<b>Figura 104.</b> Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de placa carotídea para el modelo predictivo SCORE.....	192
<b>Figura 105.</b> Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de placa carotídea para el modelo predictivo D:A:D .....	192
<b>Figura 106.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre las ecuaciones predictoras de los modelos de Framingham y SCORE.....	193
<b>Figura 107.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre las ecuaciones predictoras de los modelos de Framingham y D:A:D.....	194
<b>Figura 108.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre las ecuaciones predictoras de los modelos de SCORE y D:A:D .....	194
<b>Figura 109.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre la ecuación predictora del modelo de Framingham (adaptación a escala logarítmica) y el GIMc.....	196
<b>Figura 110.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre la ecuación predictora del modelo SCORE (adaptación a escala logarítmica) y el GIMc .....	197
<b>Figura 111.</b> Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre la ecuación predictora del modelo D:A:D (adaptación a escala logarítmica) y el GIMc. ....	197
<b>Figura 112.</b> Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo de Framingham.....	200

<b>Figura 113.</b> Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo de SCORE.....	200
<b>Figura 114.</b> Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo del D:A:D.....	201
<b>Figura 115.</b> Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de placa carotídea en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo de Framingham .....	203
<b>Figura 116.</b> Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de placa carotídea en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo de SCORE .....	203
<b>Figura 117.</b> Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de placa carotídea en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo del D:A:D.....	204
<b>Figura 118.</b> Curvas ROC de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D que muestran la capacidad discriminativa de aterosclerosis carotídea subclínica para personas con infección por el VIH .....	206
<b>Figura 119.</b> Curvas ROC de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D que muestran la capacidad discriminativa de placa carotídea para personas con infección por el VIH .....	208
<b>Figura 120.</b> Nomograma A. Nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica en personas con infección por el VIH .....	212
<b>Figura 121.</b> Nomograma B. Nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica en personas con infección por el VIH menores de 50 años.....	214
<b>Figura 122.</b> Curvas ROC de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE, D:A:D y nomograma predictor (nomograma A) que muestran la capacidad discriminativa de aterosclerosis carotídea subclínica para personas con infección por el VIH .....	217
<b>Figura 123.</b> Curvas ROC de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE, D:A:D y nomograma predictor (nomograma B), que muestran la capacidad discriminativa de aterosclerosis carotídea subclínica para personas con infección por el VIH jóvenes (<50 años).....	218

<b>Figura 124.</b> Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica (AcS) según la puntuación del nomograma predictor (nomograma A).....	219
<b>Figura 125.</b> Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica (AcS) en pacientes jóvenes (<50 años) según la puntuación del nomograma predictor (nomograma B).....	219
<b>Figura 126.</b> Gráficos de sectores comparados con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica (en color) en pacientes con infección por el VIH según la estratificación del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica para cada nomograma predictivo.....	220
<b>Figura 127.</b> Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el nomograma predictor (nomograma A).....	221
<b>Figura 128.</b> Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el nomograma predictor en pacientes jóvenes (<50 años) (nomograma B).....	222

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Relación de distintas escalas predictivas de riesgo cardiovascular .....	20
<b>Tabla 2.</b> Mediana de los valores del grosor de la íntima-media carotídea en el estudio ARIC de 1993, para una cohorte estadounidense de 13 870 individuos .....	31
<b>Tabla 3.</b> Valores medios del grosor de la íntima-media carotídea en el estudio de M. Junyent et al., para una cohorte española de 250 sujetos.....	32
<b>Tabla 4.</b> Mediana de los valores del grosor de la íntima-media carotídea en el estudio de M. Grau et al., para una cohorte española de 2161 individuos.....	32
<b>Tabla 5.</b> Adaptación de las ecuaciones de Framingham, SCORE y D:A:D para su procesamiento estadístico mediante el software SPSS Statistics v.24 .....	85
<b>Tabla 6.</b> Características clínicas de los pacientes de la muestra .....	97
<b>Tabla 7.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica (total y por sexo) .....	104
<b>Tabla 8.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica por terciles de edad.....	104
<b>Tabla 9.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica por terciles de edad y sexo.....	105
<b>Tabla 10.</b> Percentiles del grosor de la íntima-media carotídea en cada porción de la arteria carótida estudiada .....	107
<b>Tabla 11.</b> Percentiles del grosor de la íntima-media carotídea en cada porción de la arteria carótida estudiada según sexo.....	108
<b>Tabla 12.</b> Percentiles del grosor de la íntima-media carotídea del territorio carotídeo izquierdo según terciles de edad .....	110
<b>Tabla 13.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, según la estratificación del riesgo de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D .....	112
<b>Tabla 14.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica de la muestra y según la presencia de factores de riesgo cardiovascular .....	116

<b>Tabla 15.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con 1 factor de riesgo cardiovascular.....	119
<b>Tabla 16.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con 2 factores de riesgo cardiovascular.....	120
<b>Tabla 17.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con 3 o más factores de riesgo cardiovascular.....	121
<b>Tabla 18.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica de la muestra y según la presencia de hipertensión arterial.....	125
<b>Tabla 19.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica de la muestra y según la presencia de diabetes mellitus.....	127
<b>Tabla 20.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica de la muestra y según la presencia de dislipemia.....	129
<b>Tabla 21.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica de la muestra y según el consumo de tabaco.....	131
<b>Tabla 22.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica de la muestra y según la presencia de obesidad.....	133
<b>Tabla 23.</b> Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica de la muestra y según la presencia de eventos cardiovasculares previos.....	135
<b>Tabla 24.</b> Correlación entre las variables antropométricas y analíticas cuantitativas con el grosor de la íntima-media carotídea.....	148
<b>Tabla 25.</b> Diferencia de medias cruda del grosor de la íntima-media carotídea en arteria carótida (media de todos los segmentos) para cada una de las variables cualitativas analizadas.....	149

<b>Tabla 26.</b> Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica, según la estratificación del riesgo de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.....	152
<b>Tabla 27.</b> Características clínicas de los pacientes con aterosclerosis carotídea subclínica.....	168
<b>Tabla 28.</b> Percentiles de riesgo cardiovascular para los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D, clasificados según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.....	170
<b>Tabla 29.</b> Prevalencia de placa aterosclerótica carotídea, según la estratificación del riesgo de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D .....	174
<b>Tabla 30.</b> Características clínicas de los pacientes con placa carotídea.....	189
<b>Tabla 31.</b> Percentiles de riesgo cardiovascular para los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D, clasificados según la presencia de placa carotídea ..	191
<b>Tabla 32.</b> Correlación entre las ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D .....	195
<b>Tabla 33.</b> Correlación entre las ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D, con el grosor de la íntima-media carotídea .....	198
<b>Tabla 34.</b> Concordancia de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular para detectar la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.....	199
<b>Tabla 35.</b> Concordancia de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular para detectar la presencia de placa carotídea .....	202
<b>Tabla 36.</b> Área bajo la curva para discriminación de aterosclerosis carotídea subclínica de las ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.....	206
<b>Tabla 37.</b> Curvas ROC para discriminación de placa carotídea de las ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D .....	208
<b>Tabla 38.</b> Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de aterosclerosis carotídea subclínica.....	209
<b>Tabla 39.</b> Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de placa carotídea .....	210

<b>Tabla 40.</b> Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con edad inferior a 50 años.....	211
<b>Tabla 41.</b> Puntuación ponderada de las variables del modelo .....	213
<b>Tabla 42.</b> Equivalencia de riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica según la puntuación total obtenida con la suma de la puntuación para cada variable ponderada.....	213
<b>Tabla 43.</b> Puntuación ponderada de las variables del modelo .....	215
<b>Tabla 44.</b> Equivalencia de riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica según la puntuación total obtenida con la suma de la puntuación para cada variable ponderada.....	215
<b>Tabla 45.</b> Curva ROC para discriminación de aterosclerosis carotídea subclínica de los nomogramas predictores .....	217
<b>Tabla 46.</b> Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica, según la estratificación del riesgo de los nomogramas predictores .....	220
<b>Tabla 47.</b> Concordancia de los nomogramas para detectar aterosclerosis carotídea subclínica.....	221





# **1. RESUMEN**



# 1. RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** La enfermedad cardiovascular (ECV) supone una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por el VIH (PIVIH). El riesgo de sufrir un evento cardiovascular en estos pacientes es mayor que en personas seronegativas y los eventos cardiovasculares aparecen a edades más tempranas. Este riesgo puede estimarse con escalas de predicción usadas en la población general y también con otras escalas exclusivamente diseñadas para su uso en PIVIH. Los objetivos de este estudio fueron: estimar la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica (AcS) en nuestra área; estudiar la capacidad de clasificación del riesgo cardiovascular (RCV) y predicción de AcS de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D; y elaborar un nomograma predictor de AcS con un menor número de variables y una capacidad predictora no inferior a los tres modelos mencionados.

**Material y métodos:** Estudio transversal, descriptivo y analítico de una base de datos prospectiva multicéntrica en el que se incluyeron PIVIH mayores de 18 años que seguían un control regular en la consulta de Enfermedades Infecciosas. Se estimó el RCV de los pacientes con las ecuaciones de Framingham, SCORE y D:A:D. Se evaluó la presencia de AcS mediante ecografía, con la medición manual del grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) y la detección de placa. Se realizó un análisis de regresión logística binaria y en base a sus resultados se diseñó un nomograma predictor de AcS. La capacidad predictiva de los modelos se analizó mediante curvas ROC y su exactitud para detectar AcS en pacientes de alto RCV se determinó con el índice Kappa de Cohen. Los cálculos se realizaron con los paquetes estadísticos SPSS Statistics v24 y el software libre 'R'.

**Resultados:** Se analizaron 235 pacientes que cumplieron los criterios de selección. La mediana del GIMc del promedio de todos los segmentos de la carótida fue de 0,75 mm (RIC 0,65 – 0,89 mm) y la mediana del GIMc en arteria carótida común izquierda fue de 0,65 mm (RIC 0,57 – 0,77 mm). La prevalencia de AcS fue de 55,3% (IC 95% 48,9 – 61,5 %). La prevalencia de placa carotídea fue de 14,9% (IC 95% 10,9 – 20,0 %). De los modelos estudiados, D:A:D fue el que menos pa-

cientes clasificó en el estrato de bajo RCV. Todos los modelos predictivos (Framingham, SCORE y D:A:D) infraestimaron el RCV en relación a la presencia de AcS en el 22,6%, 26,4% y 8,1% de los pacientes respectivamente. Los tres modelos presentaron una capacidad discriminativa de AcS similar, con áreas bajo la curva (AUC) sin diferencias significativas: AUC = 0,762; 0,779 y 0,768 respectivamente. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos y la duración de la infección por el VIH fueron los principales factores de riesgo asociados a la presencia de AcS. Los factores predictores independientes de AcS fueron: la edad  $\geq 50$  años (OR = 3,054; IC 95% [1,54 – 6,04];  $p < 0,001$ ), la hipertensión arterial (HTA) (OR = 2,759; IC 95% [1,23 – 5,98];  $p = 0,010$ ), el colesterol total (por mg/dL) (OR = 1,010; IC 95% [1,01 – 1,02];  $p = 0,002$ ) y la duración de la infección por el VIH (por año) (OR = 1,047; IC 95% [1,01 – 1,09];  $p = 0,019$ ). Se diseñó un nomograma con 4 variables: edad  $\geq 50$  años, presencia de HTA, cifra de colesterol total y duración de la infección por el VIH; cuya capacidad predictora de AcS no fue inferior a la del resto de modelos estudiados.

**Conclusiones:** En los pacientes con infección por el VIH de nuestro medio la prevalencia de AcS fue elevada y sus principales factores de riesgo fueron los FRCV clásicos y la duración de la infección por el VIH. Los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D presentaron una capacidad predictora de AcS similar. Sin embargo, la ecuación del estudio D:A:D fue la que mejor estimó el RCV en relación a la presencia de AcS y la que presentó mayor exactitud para detectar AcS en pacientes de alto RCV. La buena correlación entre el GIMc y las escalas pronósticas de RCV apoyarían el uso de la ecografía carotídea para optimizar el cálculo del riesgo y el tratamiento preventivo de la ECV en personas con infección por el VIH.

**Palabras clave:** VIH, aterosclerosis subclínica, grosor íntima-media carotídeo, placa aterosclerótica, ecografía, carótida, riesgo cardiovascular, Framingham, SCORE, DAD.

## **2. ABSTRACT**



## 2. ABSTRACT

**Background and objectives:** Cardiovascular disease (CVD) is an important cause of morbidity and mortality in people living with HIV (PLWH). These people have an increased risk of cardiovascular events which happen earlier in PLWH than in seronegative people. Cardiovascular risk (CVR) can be estimated by several predictor scales which are used in general population, and by some scales specifically designed for PLWH. The aims of this study were: to estimate the prevalence of subclinical carotid atherosclerosis (ScA) in our area; to study the ability of Framingham, SCORE and D:A:D predictor models to classify CVR and predict ScA; and to design a nomogram with a non-inferiority predictor ability than the three predictor models mentioned above.

**Material and methods:** We designed a cross-sectional descriptive study from a prospective and multicentric data collection. PLWH above 18 years old who had been followed by the Infectious Diseases department were included. CVR was estimated by Framingham, SCORE and D:A:D equations. The presence of ScA was assessed by ultrasound, with a manual procedure protocol for the measurement of carotid intima-media thickness (cIMT) and carotid plaque detection. A binary logistic regression was performed and its results were applied to design a ScA predictor nomogram. ROC curves were used to assess the models' predictive power and Cohen's Kappa coefficient was used to detect how accurate was the detection of ScA in the high CVR group. All the estimations were calculated by SPSS Statistics v24 and free software 'R'.

**Results:** Two hundred and thirty five patients were analysed. The cIMT median of all carotid segments was 0.75 mm (IQR 0.65 – 0.89 mm) and the cIMT median in left common carotid artery was 0.65 mm (IQR 0.57 – 0.77 mm). The ScA prevalence was 55.3% (CI 95% 48.9 – 61.5 %) and the carotid plaque prevalence was 14.9% (CI 95% 10.9 – 20.0 %). The D:A:D model was the one which classified less number of patients in the low CVR group than the other models. Regarding to the presence of ScA, the CVR was underestimated by all the predictive models (Framingham, SCORE and D:A:D) in a 22.6%, 26.4% and 8.1% of the patients respectively. The model's ScA predictive power was similar for all the equations and

there were no significant statistical differences between them; the areas under curve were = 0.762, 0.779 and 0.768 respectively for each model. The classical CVR factors and the HIV infection duration were the main ScA associated risk factors. The independent predictors of ScA were: age  $\geq 50$  years (OR = 3.054; CI 95% [1.54 – 6.04];  $p < 0.001$ ), total cholesterol (by mg/dL) (OR = 1.010; CI 95% [1.01 – 1.02];  $p = 0.002$ ), hypertension (OR = 2.759; CI 95% [1.23 – 5.98];  $p = 0.010$ ), and HIV infection duration (by year) (OR = 1.047; CI 95% [1.01 – 1.09];  $p = 0.019$ ). A nomogram was designed to predict ScA and its predictive power was not inferior than Framingham, SCORE and D:A:D models power. Four variables were used to make the nomogram: age  $\geq 50$  years, hypertension condition, total cholesterol levels and HIV infection duration.

**Conclusions:** ScA was elevated in PLWH in our area and the main risk factors were classical CVR factors and HIV infection duration. The prediction power of the Framingham, SCORE and D:A:D models was similar. However, D:A:D equation was better at estimating CVR related to ScA than the other models as well as demonstrated the best accuracy for detecting ScA in patients who were classified in the high CVR group. The positive correlation between the cIMT and CVR prognostic scales would support using carotid ultrasound in order to optimize CVR assessment and the preventive treatment of CVD in PLWH.

**Keywords:** HIV, subclinical atherosclerosis, carotid intima-media thickness, atherosclerotic plaque, ultrasonography, carotid, cardiovascular risk, Framingham, SCORE, DAD.

## **3. INTRODUCCIÓN**



## 3. INTRODUCCIÓN

### 3.1 CONTEXTO Y ANTECEDENTES

El curso natural de la infección por el VIH ha cambiado gracias a los avances logrados en los últimos años, principalmente en relación al tratamiento antirretroviral. En los países desarrollados, las personas infectadas por el VIH (PIVIH) han mejorado su esperanza y calidad de vida.<sup>1-5</sup> El aumento de la supervivencia ha condicionado que los pacientes sufran eventos cardiovasculares con mayor frecuencia. La naturaleza de la enfermedad cardiovascular (ECV) no obedece a una sola causa, sino que se postula un origen fisiopatológico multifactorial.<sup>6-8</sup> Las PIVIH tienen un riesgo entre 1,5 y 2 veces mayor que la población general para desarrollar enfermedades cardiovasculares, que se han convertido en una importante causa de morbilidad y mortalidad.<sup>8</sup>

El incremento de los eventos cardiovasculares no se explica en exclusiva por la influencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos. Otros factores que dependen de la propia infección por el VIH han ido cobrando protagonismo en la última década. Así, los fenómenos proinflamatorios, de hiperactivación inmune, la disfunción endotelial y el tratamiento antirretroviral, entre otros, probablemente posean un peso específico que todavía no ha sido ponderado con precisión.<sup>7,8</sup>

El enfoque preventivo óptimo para la reducción del riesgo cardiovascular en PIVIH no está claramente definido, lo que en la práctica clínica diaria supone un reto a la hora de elegir el mejor esquema profiláctico. A falta de recomendaciones con mayor evidencia, se acepta un control de los FRCV basado en las estrategias empleadas para la población general.<sup>6</sup>

Con el fin de identificar a los pacientes con riesgo cardiovascular aumentado, se han diseñado algunos modelos predictivos específicos, que incluyen variables relacionadas con la propia infección, junto con los FRCV clásicos.<sup>9</sup> Por otro lado, de manera análoga a lo que ocurre en la población general, se ha

postulado acerca de la potencial utilidad de diversos marcadores biológicos, que podrían ayudarnos a predecir el riesgo cardiovascular de una manera más fiable.

Dos de estas variables biológicas son el grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) y la presencia de placa aterosclerótica carotídea. Ambas pueden obtenerse con relativa sencillez mediante el uso de ultrasonidos, de forma no invasiva, reproducible y con un bajo coste. Un GIMc aumentado y/o la presencia de placa carotídea se correlacionan con la aparición de fenómenos ateroscleróticos a distintos niveles vasculares. Esta correlación no sólo aparece en personas de edad avanzada, sino que también tiene validez en pacientes a edades tempranas. Por todo lo mencionado anteriormente, el incremento del GIMc está considerado un predictor subrogado de aterosclerosis y, junto con la presencia de placa carotídea, ambos son factores de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares.<sup>10-16</sup>

En la última década, son numerosos los trabajos en los que se ha empleado la medición del GIMc para evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica en PIVIH.<sup>6</sup> Ya sea en estudios transversales, o bien en estudios de cohortes, se ha puesto de manifiesto que tanto el GIMc como su tasa de progresión están incrementados en estos pacientes.<sup>17-20</sup> Los factores que se han asociado a la progresión del GIMc y el desarrollo de placa carotídea son numerosos. De todos ellos, los FRCV clásicos han sido los mejor documentados: edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, síndrome metabólico y tabaquismo. Pero estos, por sí solos, no justifican el exceso de riesgo cardiovascular de las personas con VIH. Cada día van cobrando mayor importancia otros factores que dependen de la infección por el virus, cuya implicación en la aterogénesis aún no ha sido claramente dilucidada: grado de viremia, marcadores biológicos de activación inmune, nadir de linfocitos T-CD4, inversión del cociente CD4/CD8, algunas familias de antirretrovirales como los IP y algunas moléculas como el abacavir, entre otros.<sup>17-19,21-26</sup>

A pesar de que pocos autores cuestionan que la medición del GIMc es un buen predictor de enfermedad cardiovascular subclínica, a día de hoy, no está

claro que su determinación de manera sistemática en prevención primaria aporte un valor añadido a la estimación clásica del riesgo cardiovascular en la población general.<sup>11,27,28</sup> Si bien es cierto, no podemos afirmar lo mismo en el grupo de PIVIH, dado que no existe una recomendación al respecto. Por sus características clínicas y su perfil genuino de riesgo cardiovascular, los pacientes con infección por el VIH podrían beneficiarse de la medición del GIMc y su ulterior inclusión dentro de un modelo predictivo de riesgo. Lo que resulta evidente es que los modelos predictivos clásicos, que se usan habitualmente en la población general, no son los más óptimos para la toma de decisiones en PIVIH, atendiendo a su imprecisión en la estimación del riesgo cardiovascular.<sup>9</sup>

### **3.2 RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN GENERAL**

Cuando hablamos de riesgo cardiovascular, nos referimos a la probabilidad que presenta un individuo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Fundamentalmente, los FRCV están íntimamente ligados a la aparición y progresión de la aterosclerosis.

A pesar de todos los avances en medicina y la mejoría de los resultados en salud a lo largo de los últimos años, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte en el mundo.<sup>29</sup> Según datos de la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 17,7 millones de personas fallecen cada año en todo el mundo a causa de la enfermedad cardiovascular, lo que representa el 31% de la mortalidad global (figura 1).

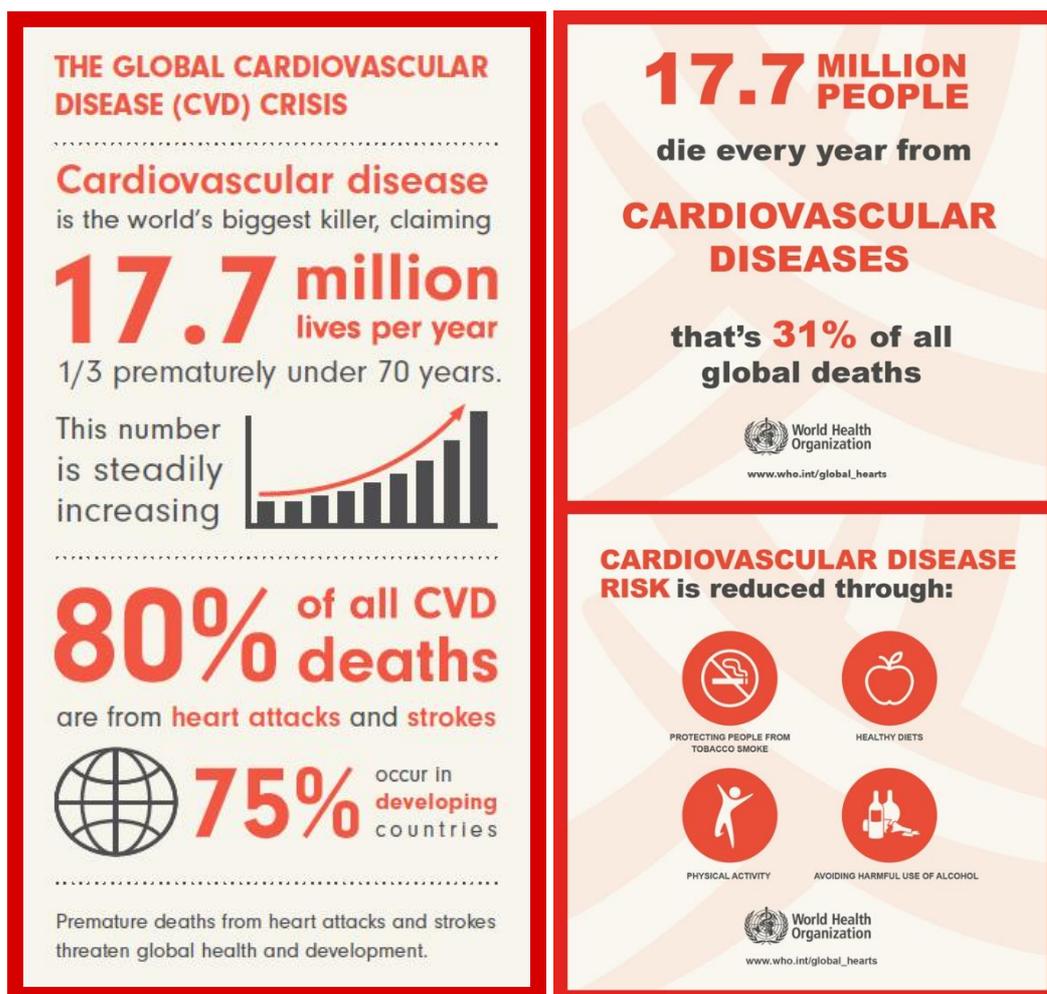


Figura 1. Imágenes para divulgación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del programa de Global Hearts Initiative. Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/world-heart-day-2017/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/) (con acceso el 17/06/2018).

### 3.2.1 ATEROSCLEROSIS

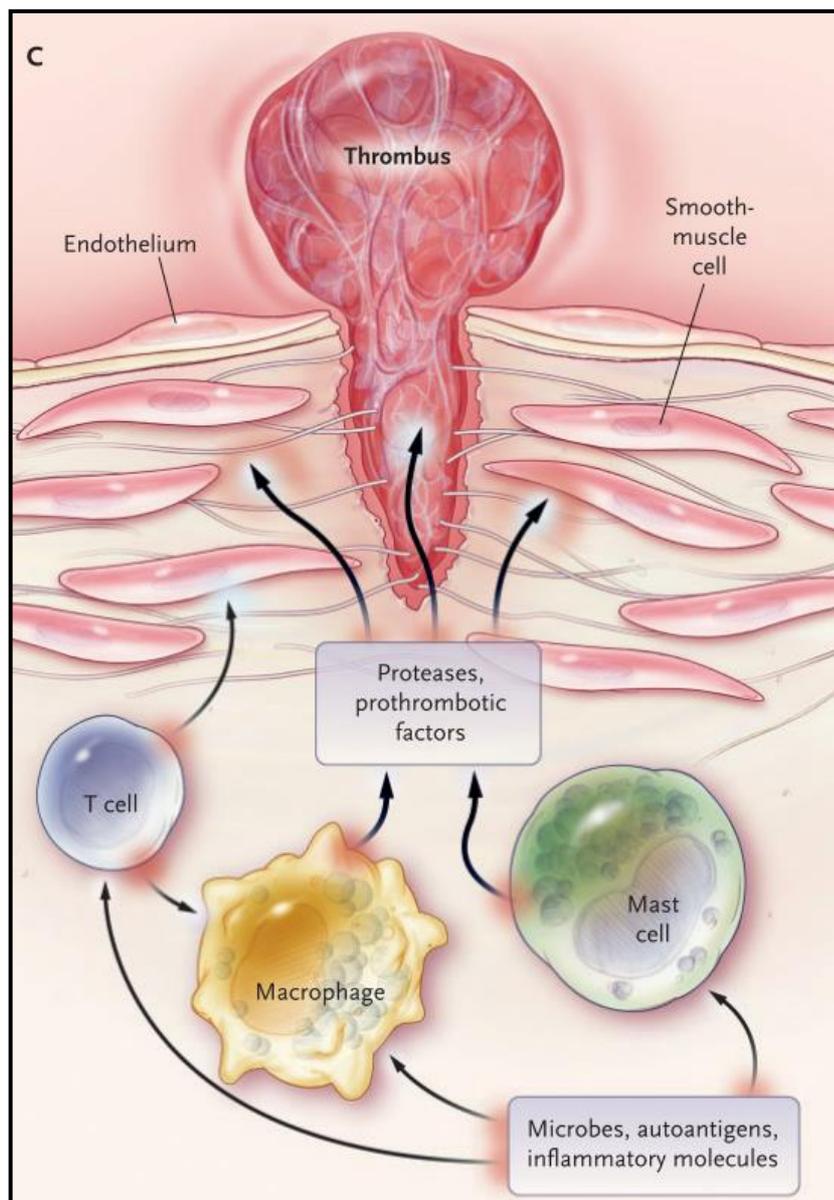
La aterosclerosis es el proceso inflamatorio y degenerativo que afecta al árbol vascular arterial. Consiste en el engrosamiento asimétrico de la capa más interna de la arteria (íntima arterial) por la acción de distintas células, elementos del tejido conectivo, lípidos y material de desecho. Existe un papel fundamental llevado a cabo por las células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T) y diferentes mediadores de la inflamación, cuya importancia y protagonismo sigue investigándose en nuestros días.

La aterosclerosis representa la causa principal de ECV en todo el mundo. En los países con elevado nivel socioeconómico ha habido un descenso muy importante en la incidencia y mortalidad en los eventos isquémicos coronarios y en el ictus isquémico respecto a mediados del siglo XX. Sin embargo, en algunos países en vías de desarrollo con bajo o medio-bajo nivel de ingresos, se están reportando incrementos en la incidencia de estos eventos, probablemente por la incorporación de los hábitos de vida poco saludables de los países más avanzados, en detrimento de las medidas de prevención.<sup>30,31</sup>

La aterosclerosis se relaciona estrechamente con los FRCV. Algunos de los FRCV modificables más importantes son: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, obesidad y vida sedentaria. Todos han sido ampliamente estudiados y en ellos se fundamentan la mayoría de estrategias de prevención de eventos cardiovasculares (figura 1). Tal y como podemos inferir de la literatura, un factor de riesgo emergente y que no debemos obviar es la pobreza, que está ligada a peores hábitos alimentarios, peor acceso a los servicios de salud y actividades preventivas, explicando parte del exceso de riesgo que tiene lugar en países en vías de desarrollo.<sup>31</sup>

### **La placa de ateroma**

La placa de ateroma es la lesión fundamental aterosclerótica. La placa está conformada por un núcleo de células espumosas y lípidos, rodeado por una envoltura de colágeno y células musculares lisas. El núcleo es infiltrado por células del sistema fagocítico-mononuclear promoviendo los fenómenos inflamatorios y condicionando el crecimiento de la placa (figura 2). Los eventos cardiovasculares agudos tienen lugar cuando una placa se fragmenta y provoca la oclusión de un vaso. En la mayoría de ocasiones, los vasos arteriales previamente han sufrido un estrechamiento progresivo de su luz condicionado por el crecimiento de la placa de ateroma.<sup>32</sup>



**Figura 2. Lesión aterosclerótica en una arteria.** La imagen representa las consecuencias de la activación de las células del sistema inmune en una placa coronaria. Microorganismos, autoantígenos y diversas moléculas proinflamatorias pueden activar a los linfocitos T, macrófagos y mastocitos, provocando la liberación de citoquinas (interferón gamma, factor de necrosis tumoral, etc.) que reducen la estabilidad de la placa. La activación de los macrófagos y mastocitos provocan la liberación de enzimas que atacan el colágeno y otros componentes de la matriz tisular. Estas células producen además factores protrombóticos y procoagulantes que predisponen a la formación del trombo en el sitio de ruptura de la placa. (Reproducido con el permiso de: Hansson GK. *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med* 2005;352(16):1685 – 95, Copyright Massachusetts Medical Society).

Aunque la mayor parte de los órganos de la economía pueden verse afectados por la aterosclerosis, que puede provocar una potencial merma en su función debido a la irrigación deficiente, la lesión aterosclerótica que más impacto genera en el individuo por su gravedad y pronóstico es la que tiene lugar a nivel de las arterias coronarias y arterias cerebrales, representando la causa más importante de infarto agudo de miocardio e ictus isquémico.

En apartados posteriores hablaremos en profundidad sobre la importancia de la aterosclerosis y la presencia de placa aterosclerótica en personas que no han sufrido síntomas de ECV ni tienen una ECV diagnosticada.

### **3.2.2 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Como hemos señalado anteriormente, la aterosclerosis es la principal responsable de la enfermedad cardiovascular. En función del órgano afectado, las principales manifestaciones clínicas son:

1. **Enfermedad coronaria:** viene representada por el infarto de miocardio, ángor y/o insuficiencia cardíaca. Dentro de los eventos cardiovasculares de debut, es la manifestación cardiovascular más frecuente, representando aproximadamente el 50% del total.
2. **Enfermedad vascular cerebral:** se manifiesta como ictus isquémico o accidente isquémico transitorio.
3. **Enfermedad vascular arterial periférica:** se manifiesta como claudicación intermitente o como isquemia crítica de extremidades.
4. **Aterosclerosis de la aorta** y aneurisma aórtico torácico o abdominal.

Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente el 80% de todas las muertes provocadas por ECV en el mundo se deben a infartos de miocardio e ictus isquémicos. De todas ellas, actualmente el 75% tienen lugar en países en desarrollo. La muerte por ECV es una importante fuente de mortalidad prematura por debajo de los 70 años (figura 1).

### **3.2.3 ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

Un aspecto fundamental para prevenir los eventos cardiovasculares es determinar cuál es el riesgo cardiovascular del individuo. La primera pregunta que debemos hacernos es *¿qué pacientes se pueden beneficiar de una prevención primaria?* La segunda, *¿cuándo y cómo determinar su riesgo cardiovascular?* La tercera, *¿cuándo y cómo debemos intervenir?* Distintos grupos de expertos han intentado responder estas preguntas a lo largo de la historia según la evidencia disponible. Muy brevemente, comentaremos las respuestas que nos ofrece en nuestro ámbito la última guía europea para la prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica de 2016.<sup>33</sup>

#### **¿Qué individuos se pueden beneficiar de la evaluación del riesgo cardiovascular?**

El cribado del riesgo cardiovascular es una tarea que, por norma general, en nuestro medio se lleva a cabo en el ámbito de la Atención Primaria por los médicos de familia. Se realiza en personas asintomáticas y aparentemente sanas. Según la última guía de la *European Society of Cardiology* (ESC) la evaluación sistemática del riesgo cardiovascular está recomendada (recomendación clase IC) en aquellos individuos con un riesgo cardiovascular aumentado, por ejemplo, personas con historia familiar de muerte prematura por enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia familiar, FRCV mayores (como el tabaquismo, presión arterial elevada, diabetes mellitus o niveles de lípidos elevados) o comorbilidades que incrementen el riesgo cardiovascular. Además, está recomendado (recomendación clase IC) repetir la evaluación del riesgo cardiovascular cada 5 años, e incluso de manera más frecuente en individuos con riesgo cerca de los límites que establecen el inicio de medidas farmacológicas.<sup>33</sup>

La estimación del riesgo cardiovascular de manera rutinaria mediante cribado general en personas con bajo o muy bajo riesgo cardiovascular, o de manera sistemática en todos los pacientes, no ha demostrado disminuir la morbilidad o mortalidad por todas las causas cardiovasculares.<sup>34</sup> Este tipo de

estrategias no está exenta de la aparición de falsos positivos y posibilidad de toma de decisiones médicas que puedan generar iatrogenia.

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Systematic CV risk assessment is recommended in individuals at increased CV risk, i.e. with family history of premature CVD, familial hyperlipidaemia, major CV risk factors (such as smoking, high BP, DM or raised lipid levels) or comorbidities increasing CV risk.	I	C
It is recommended to repeat CV risk assessment every 5 years, and more often for individuals with risks close to thresholds mandating treatment.	I	C
Systematic CV risk assessment may be considered in men >40 years of age and in women >50 years of age or post-menopausal with no known CV risk factors.	IIb	C
Systematic CV risk assessment in men <40 of age and women <50 years of age with no known CV risk factors is not recommended.	III	C

**Figura 3. Recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular según la *European Society of Cardiology (ESC)*.** BP = blood pressure; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus. (Fuente: Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016;37(29):2315 – 81).

### ¿Cómo podemos evaluar el riesgo cardiovascular?

La evaluación del riesgo cardiovascular es una tarea que a día de hoy está sistematizada gracias a la existencia de distintas escalas de riesgo cardiovascular disponibles en la literatura (tabla 1).<sup>27,35-43</sup> La mayoría de ellas se basan en modelos predictivos obtenidos de cohortes observacionales en poblaciones determinadas y que son validados para su uso en la población objetivo que se pretende evaluar.

**Tabla 1.** Relación de distintas escalas predictivas de riesgo cardiovascular.

	<b>Framingham</b> <sup>1,53</sup>	<b>SCORE</b> <sup>35</sup>	<b>ASSIGN-SCORE</b> <sup>36</sup>	<b>QRISK1 - QRISK2</b> <sup>37,38</sup>	<b>PROCAM</b> <sup>39</sup>	<b>Pooled Cohort Studies Equations</b> <sup>27</sup>	<b>CUORE</b> <sup>40</sup>	<b>Globorisk</b> <sup>41</sup>	<b>REGICOR</b> <sup>42</sup>
<b>Población</b>	EEUU	Europa	Escocia	-	-	-	-	América del Norte	España
<b>Año (última actualización)</b>	2008	2003	2007	2007/8	2002	2014	2007	2015	2003
<b>Tamaño de la muestra</b>	3.969 hombres y 4.522 mujeres	117.098 hombres y 88.080 mujeres	6.540 hombres y 6.757 mujeres	1.28 millones (QRISK1) 2.29 millones (QRISK2)0	18.460 hombres y 8.515 mujeres	11.240 mujeres y 9.098 hombres caucásicos y 2.641 mujeres y 1.647 hombres afroamericanos	7.520 hombres y 13.127 mujeres	33.323 hombres y 16.806 mujeres	2.404 personas
<b>Cálculo del riesgo</b>	Eventos cardiovasculares a 10 años	Mortalidad cardiovascular a 10 años	Eventos cardiovasculares a 10 años	Eventos cardiovasculares a 10 años	Eventos coronarios y cerebrovasculares mayores a 10 años	Riesgo de primer evento cardiovascular a 10 años	Probabilidad de primer evento vascular (IAM o ictus) a 10 años	Riesgo de enfermedad cardiovascular fatal a 10 años	Eventos cardiovasculares a 10 años
<b>Edad (años)</b>	30-75	40-65	30-74	35-74	20-75	20-79	35-69	40-84	35-74
<b>VARIABLES</b>	Sexo, edad, CT, HDLc, PAS, tabaquismo, DM, tratamiento anti-HTA	Sexo, edad, CT o CT/HDLc, PAS, tabaquismo.	Sexo, edad, CT, HDLc, PAS, tabaquismo, DM, historia familiar	Sexo, edad, CT/HDLc, PAS, tabaquismo, DM, historia familiar, HTA, etnia, enfermedades crónicas	Edad, sexo, LDLc, HDLc, DM, tabaquismo, PAS	Edad, sexo, raza, CT, HDLc, PAS, tratamiento anti-HTA, DM, tabaquismo	Edad, sexo, PAS, CT, HDLc, tratamiento anti-HTA, tabaquismo	Edad, sexo, tabaquismo, CT, DM, PAS	Sexo, edad, CT, HDLc, PAS, tabaquismo, DM, tratamiento anti-HTA

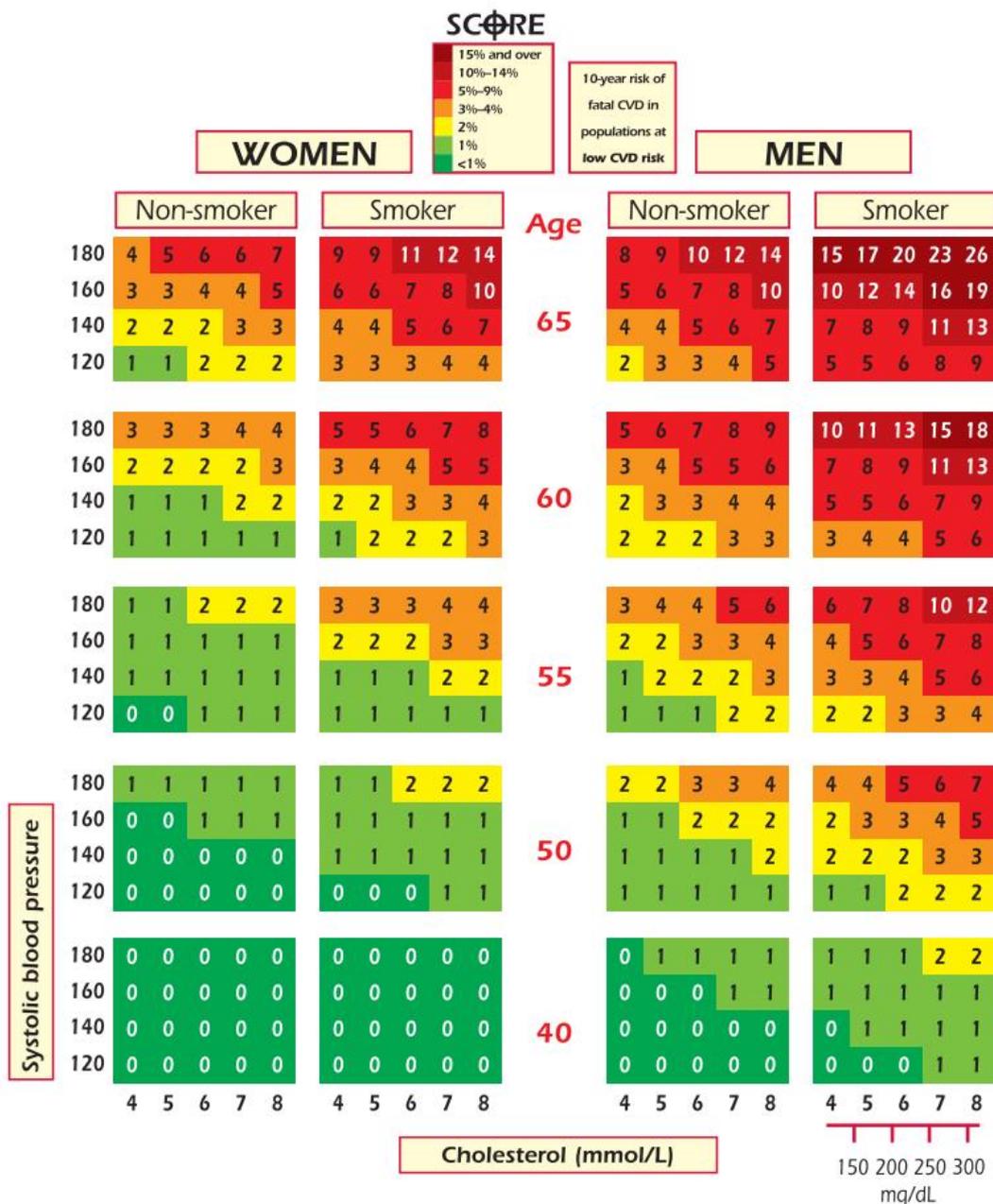
La *European Society of Cardiology* (ESC) propone en su última actualización de la Guía Europea para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica de 2016, el uso de la escala SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*). No obstante, la ESC advierte que otras escalas de estimación del riesgo validadas a nivel local podrían ser alternativas útiles a la escala SCORE.<sup>33,35</sup>

Cabe señalar que, aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular diagnosticada, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 1 con afectación de órgano diana y pacientes con enfermedad renal crónica moderada o grave (FG <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), no precisan de la estimación del riesgo cardiovascular pues son ya considerados pacientes de muy alto riesgo.<sup>33</sup>

### ***Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)***

La escala de riesgo del proyecto SCORE se diseñó como una herramienta para predecir el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares en el ámbito de población europea. Previamente, se había comprobado que en algunas poblaciones el algoritmo de la cohorte de Framingham supraestimaba el riesgo coronario. En el proyecto SCORE el objetivo primario fue la mortalidad cardiovascular, incluyendo en el análisis un modelo para enfermedad coronaria y otro para eventos cardiovasculares no coronarios. La escala de riesgo SCORE estima el riesgo de muerte a 10 años. Considera de bajo riesgo a los pacientes con puntuación <1%, de riesgo moderado entre ≥1 y <5%, de alto riesgo entre ≥5 y <9%, y de muy alto riesgo a pacientes con ≥10%.

Las variables que incluye este modelo de predicción son: edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo activo. La aplicabilidad de la escala SCORE es variable en función de que la población objetivo esté considerada de bajo riesgo o de alto riesgo, por lo que existen dos algoritmos distintos para ambos tipos poblacionales. La población española está considerada de bajo riesgo cardiovascular.<sup>35</sup>



**Figura 4. Tabla SCORE para riesgo de evento cardiovascular fatal a 10 años en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular.** Basado en los factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. CVD = cardiovascular disease. SCORE = Systematic COronary Risk Estimation. (Fuente: Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2016;37(29):2315 – 81).

Las ventajas que argumenta la *European Society of Cardiology* (ESC) para el uso de la escala de riesgo SCORE son las siguientes:<sup>33</sup>

- Es una escala intuitiva y fácil de usar.
- Establece un lenguaje común en términos de riesgo para todos los profesionales sanitarios.
- Posibilita una forma más objetiva de valorar el riesgo.
- Tiene en cuenta la naturaleza multifactorial de la enfermedad cardiovascular.
- Permite flexibilidad en el manejo del riesgo: si no se puede alcanzar el nivel ideal de uno de los factores de riesgo, el riesgo total puede reducirse si incidimos en el resto de factores de riesgo.
- Tiene en cuenta el problema del bajo riesgo absoluto en personas jóvenes con múltiples factores de riesgo: el cuadro de riesgo relativo ayuda a determinar cómo una persona joven con un bajo riesgo absoluto puede estar en riesgo relativo sustancialmente alto y potencialmente reducible (figura 5).

Systolic blood pressure (mmHg)	Non-smoker					Smoker						
	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8		
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6		
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4		
		4	5	6	7	8		4	5	6	7	8
	Cholesterol (mmol/L)											

© ESC 2016

**Figura 5. Tabla de riesgos relativos derivada del SCORE.** (Fuente: Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016;37(29):2315 – 81).

Pero a su vez, el modelo predictivo SCORE presenta una serie de limitaciones:<sup>33</sup>

- Estima el riesgo de sufrir un evento fatal, pero no cualquier evento cardiovascular.
- Se adapta a diferentes poblaciones de riesgo europeo, pero no diferencia entre las subpoblaciones o grupos de riesgo en cada población.
- Está limitada a los principales determinantes de riesgo cardiovascular.
- Presenta un rango de edad que se limita a los 40-65 años.

### **¿Cuándo y cómo debemos intervenir para disminuir el riesgo cardiovascular del paciente?**

Esta pregunta es compleja de responder, pues la respuesta se encuentra en constante cambio y difiere según las recomendaciones de las distintas sociedades científicas. Fundamentalmente iniciaremos una intervención en aquellos pacientes con un riesgo cardiovascular elevado. Las intervenciones se llevarán a cabo siguiendo los objetivos marcados en los FRCV modificables. Así, en la guía de la *European Society of Cardiology* (ESC) los objetivos son los siguientes:<sup>33</sup>

- Tabaquismo: abandonar completamente el hábito de fumar.
- Dieta: baja en grasas saturadas, con un enfoque en productos integrales, verduras, frutas y pescado.
- Peso corporal: IMC entre 20-25 Kg/m<sup>2</sup>. Circunferencia abdominal <94 cm (hombres) y <80 cm (mujeres).
- Presión arterial: <140/90 mmHg.
- Lípidos: el colesterol LDL es el objetivo principal.
  - Muy alto riesgo: <70 mg/dL, o la reducción de al menos el 50% del inicial si se encuentra entre 70 y 135 mg/dL.
  - Alto riesgo: <100 mg/dL, o la reducción de al menos el 50% del inicial si se encuentra entre 100 y 200 mg/dL.

- Bajo o moderado riesgo: <115 mg/dL.
- Diabetes: hemoglobina glicada (HbA1c) <7%.

### **Otros marcadores de riesgo cardiovascular**

Se han propuesto otros marcadores de riesgo cardiovascular que no se encuentran incluidos dentro de los FRCV clásicos.

La historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado (<55 años en varones y <65 años en mujeres) incrementa el riesgo cardiovascular y se recomienda su evaluación como parte de la estimación del perfil de riesgo cardiovascular de la persona (recomendación clase IC). Por otro lado, existen factores genéticos y epigenéticos que se han relacionado con un aumento de riesgo cardiovascular, pero su determinación rutinaria no se recomienda en la práctica clínica (recomendación clase IIIB).<sup>33,44-46</sup>

El nivel socio-económico bajo, exclusión social, ansiedad, depresión y otras alteraciones psiquiátricas contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular. Los factores psicosociales actúan como impedimentos a la hora de establecer un adecuado cumplimiento terapéutico y promocionar la salud al paciente. Detectar estos factores mediante una entrevista clínica y cuestionarios es una acción que según los expertos debe considerarse en la práctica clínica (recomendación clase IIaB).<sup>33,47-49</sup>

### **3.3 ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA**

Llamamos aterosclerosis subclínica al proceso aterosclerótico que tiene lugar en los vasos arteriales en personas que no han sufrido eventos cardiovasculares previos. Es un concepto con importancia creciente en los últimos años, ya que la aterosclerosis subclínica se ha asociado a un riesgo cardiovascular aumentado. Cabe destacar que en población estadounidense, hasta un 50% de hombres y 64% de mujeres que murieron de muerte súbita relacionada con enfermedad coronaria no habían tenido previamente síntomas de enfermedad y que la mayoría de estas personas no estaban consideradas de

alto riesgo de acuerdo a la estratificación del riesgo por la ecuación de Framingham.<sup>50</sup>

Un estudio de 2015 en población española para describir la prevalencia de aterosclerosis subclínica en la población de mediana edad, evaluada por la existencia de aterosclerosis a distintos niveles arteriales mediante ultrasonidos o tomografía computarizada, concluyó que la aterosclerosis subclínica es muy prevalente.<sup>51</sup>

La aterosclerosis subclínica se considera un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular. Un marcador subrogado es aquel que pretende sustituir a un marcador clínico. Los cambios en los marcadores subrogados pueden ser detectados de manera más precoz y con menores costes que los marcadores clínicos, que generalmente van asociados a morbilidad y mortalidad. Según las recomendaciones de la *American Heart Association (AHA)*, un marcador subrogado debe cumplir seis condiciones para ser considerado como tal:<sup>52</sup>

1. Prueba de concepto: en esta primera fase de evaluación debe establecerse si el marcador es capaz de clasificar correctamente a los individuos de acuerdo al riesgo en función de la variable de interés.
2. Validación prospectiva: el marcador debe predecir la variable de resultado (infarto agudo de miocardio, muerte cardiovascular, etc.) en un estudio prospectivo.
3. Valor incremental: el nuevo marcador debe mejorar la predicción sobre el patrón oro previamente estandarizado.
4. Utilidad clínica: en esta fase, el marcador debe demostrar que los cambios en la predicción sean relevantes hasta el punto de reclasificar al paciente, de manera que cambie la actitud terapéutica previamente establecida para dicho paciente.
5. Resultados clínicos: el nuevo marcador tiene que demostrar que mejora los resultados en salud, por ejemplo en un ensayo clínico.

6. Coste-efectividad: finalmente, debe suponer una mejora clínica suficiente para que justifique los posibles costes adicionales sobrevenidos de su aplicación.

A todas estas recomendaciones habría que añadirles alguna consideración más, como por ejemplo la facilidad de uso o reproducibilidad del marcador, la estandarización del procedimiento de obtención del mismo y el establecimiento de unos valores de corte.

### **3.3.1 ECOGRAFÍA CAROTÍDEA**

La ecografía carotídea es una técnica no invasiva, reproducible, técnico-dependiente y con bajo coste, que permite evaluar el territorio carotídeo para determinar y cuantificar la existencia de enfermedad aterosclerótica subclínica.<sup>53</sup> Esta técnica permite obtener dos marcadores subrogados de aterosclerosis que han sido estudiados y validados para la población general: el aumento del grosor de la íntima-media carotídea y la placa aterosclerótica carotídea no oclusiva. Comentaremos detalladamente cada uno de ellos a continuación.

La medición del GIMc y la detección de placa carotídea se han asociado con los FRCV, así como con la ECV prevalente e incidente.<sup>53,54</sup> La presencia de placa carotídea es un factor predictor independiente de enfermedad cardiovascular y ha demostrado mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en adultos.<sup>55</sup> Sin embargo, la progresión del GIMc a lo largo del tiempo no parece tener implicaciones pronósticas en la población general, al no haberse encontrado asociación entre esta variable y el desarrollo de eventos cardiovasculares, ni tampoco con diversos marcadores de inflamación.<sup>56,57</sup>

La búsqueda ecográfica de placa carotídea conjuntamente con la medición del GIMc, ofrecen una mejor estimación de la enfermedad vascular subclínica y del riesgo cardiovascular que la medición exclusiva del GIMc.<sup>53</sup> La presencia de placa condiciona un mayor riesgo cardiovascular y se sobrepone al riesgo conferido por el GIMc.<sup>58</sup>

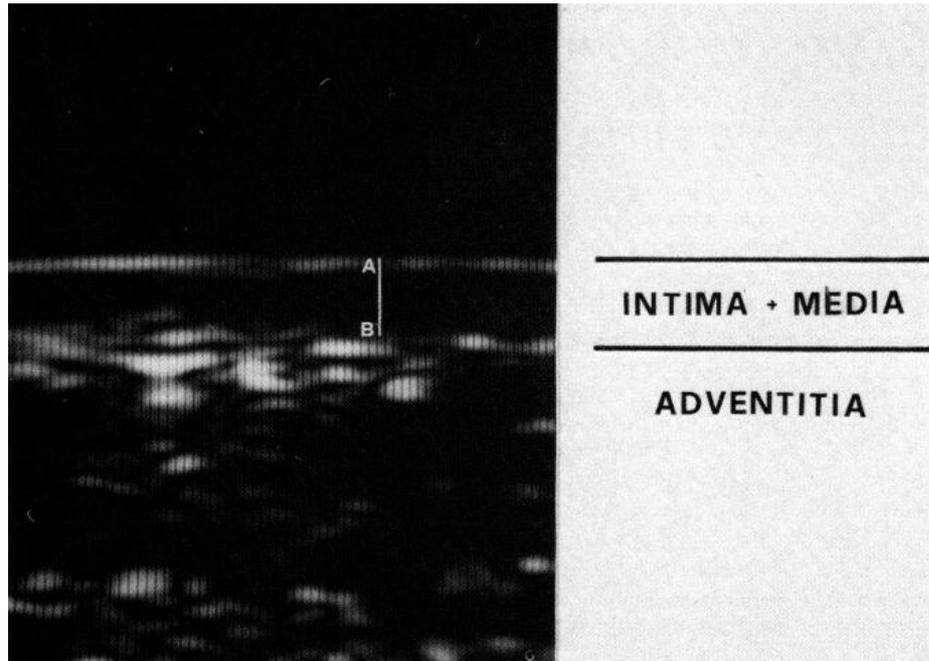
En definitiva, aunque algunos autores abogan por el uso de los ultrasonidos en pacientes asintomáticos para valorar el riesgo cardiovascular, todavía no existe un consenso claro a este respecto.

### **Grosor de la íntima-media carotídea (GIMc)**

En el año 1986 el equipo de Paolo Pignoli describió la posibilidad de medir el complejo íntima-media de la arteria carótida mediante ultrasonidos en modo B, como si de la observación directa de la pared arterial mediante examen microscópico se tratase. Los autores demostraron que las dos líneas ecogénicas que se observaban en el corte longitudinal de las arterias carótidas se correspondían con las interfases entre la luz y la capa íntima arterial, y entre la capa media y la adventicia arterial (figura 6).<sup>59</sup>

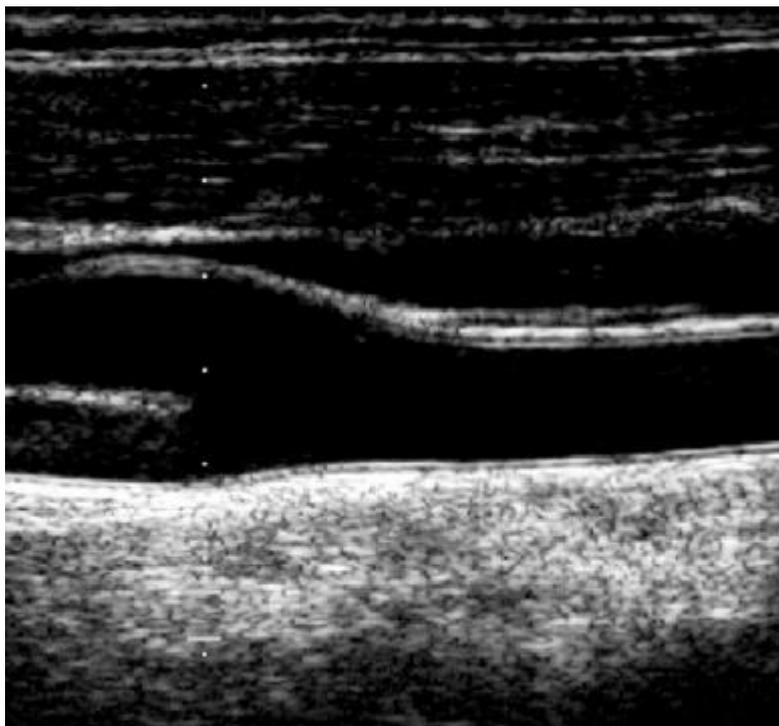
Por lo tanto, siguiendo las consideraciones anatómicas mencionadas, el grosor de la íntima-media carotídea en un corte longitudinal, es un patrón ecográfico en el que se visualiza una doble línea en ambas paredes de la arteria carótida común, correspondientes a los bordes principales de dos límites anatómicos: la interfase luz-íntima y media-adventicia (figura 7).

La medición del GIMc se intentó estandarizar en el consenso de Mannheim de 2012, en el que se establecieron una serie de recomendaciones que detallaban como obtener la localización óptima a nivel de la arteria carótida y la metodología a seguir. El GIMc debe medirse en una región de arteria carótida común libre de placa, en un espacio de 10 mm de longitud y con un patrón de doble línea claramente identificado. Preferiblemente, esta medición debe hacerse en la pared más alejada de la arteria carótida común, como mínimo 5 mm antes del final a nivel de la bifurcación. También puede determinarse en la bifurcación carotídea o en bulbo carotídeo en una región libre de placa, con la precaución de tener en cuenta la gran variedad interindividual anatómica o la inducida por el remodelado vascular.<sup>58</sup>



**Figura 6. Imagen original del trabajo de Pignoli et al., en 1986. Patrón típico obtenido mediante ultrasonidos en modo B (patrón de doble línea) en pared arterial carotídea normal.** La línea entre A y B representa la distancia entre las líneas ecogénicas interna y externa correspondientes a la imagen en modo B del grosor de la íntima más la media. (Fuente: Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986;74(6):1399 – 406*).

Desde el punto de vista metodológico, el GIMc se puede medir manualmente o bien mediante sistemas semiautomáticos y automáticos, con un software previamente incluido en el ecógrafo. La medición manual del GIMc implica el ajuste de los parámetros de medida por el operador, así como la subjetividad del observador a la hora de interpretar los valores, lo cual implica una mayor dependencia del observador que los sistemas de medición semiautomáticos. Los sistemas automáticos están programados para delimitar con alta precisión las interfases de la doble línea ecográfica, al tiempo que ejecutan en pocos segundos una gran cantidad de mediciones en un mismo segmento analizado.<sup>58</sup> Si bien lo deseable es usar sistemas automáticos o semiautomáticos para reducir la variabilidad inter e intra-observador, el coste del software probablemente sea una limitación que implica que todavía se utilicen mayoritariamente los sistemas manuales de medida.



**Figura 7.** Imagen ecográfica en modo B donde se muestra un plano longitudinal en el que se puede observar la “doble línea” en la pared proximal y distal de la arteria carótida (signo de la doble línea). (Fuente: Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93-111; quiz 189-90).

Cabe señalar que la determinación del GIMc no es análoga en ambas arterias carótidas. Existe una diferencia en el GIMc entre las arterias carótidas derecha e izquierda, siendo mayor en la arteria carótida izquierda. Algunos autores postulan que esta variación no es más que una adaptación anatómica que tiene lugar a causa del remodelado vascular por la diferencia en las presiones y las características de la propia anatomía vascular.<sup>60</sup>

En los últimos años se han estudiado los valores de normalidad del GIMc para distintas poblaciones, observándose una correlación directa con la edad. El primer estudio realizado en una amplia cohorte compuesta por un total de 13 870 sujetos con edades comprendidas entre los 45 y 64 años, fue el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) realizado en 1993. En él se establecieron

los percentiles para una población procedente de los Estados Unidos. La mediana de los valores del GIMc se situó entre 0,50 y 1,00 mm. La mediana para hombres de raza blanca de 55 años fue de 0,68 mm (RIC 0,59 – 0,80 mm), para mujeres de raza blanca de la misma edad fue 0,62 mm (RIC 0,54 – 0,71 mm), para hombres de raza negra fue 0,71 mm (RIC 0,61 – 0,83 mm) y para mujeres de raza negra fue 0,65 mm (RIC 0,56 – 0,75 mm) (tabla 2).<sup>61</sup>

En 2005 se analizó una pequeña cohorte española de 250 individuos sanos de entre 20 y 81 años. Los valores medios del GIMc en arteria carótida común fueron de 0,60 mm (DE 0,14 mm) para hombres y de 0,55 mm (DE 0,16 mm) para mujeres (tabla 3).<sup>62</sup> En el año 2012, en otra cohorte española más amplia que la anterior, compuesta por 2161 individuos de entre 35 y 84 años, se describieron los valores del GIMc en arteria carótida común. En este estudio no sólo analizaron los percentiles de normalidad, sino que hicieron dos subgrupos distinguiendo entre individuos sin FRCV e individuos con FRCV. La mediana del GIMc fue de 0,72 mm (0,63 – 0,81 mm) en hombres y 0,67 mm (0,59 – 0,76 mm) en mujeres. Observaron grosores más pequeños en el grupo de sujetos que no tenían factores de riesgo cardiovascular (tabla 4).<sup>63,64</sup>

**Tabla 2.** Mediana de los valores del grosor de la íntima-media carotídea en el estudio ARIC de 1993, para una cohorte estadounidense de 13 870 individuos.<sup>61</sup>

		Hombres	Mujeres
<b>GIM (mm) — Me (RIC)</b>			
45 años	ACCI	0,60 (0,52 – 0,70)	0,54 (0,47 – 0,61)
	BCI	0,68 (0,57 – 0,82)	0,61 (0,52 – 0,73)
	ACCD	0,57 (0,50 – 0,66)	0,53 (0,47 – 0,61)
	BCD	0,69 (0,58 – 0,85)	0,63 (0,53 – 0,75)
55 años	ACCI	0,68 (0,59 – 0,80)	0,62 (0,54 – 0,71)
	BCI	0,83 (0,67 – 1,06)	0,73 (0,61 – 0,88)
	ACCD	0,66 (0,57 – 0,77)	0,62 (0,55 – 0,71)
	BCD	0,84 (0,68 – 1,07)	0,75 (0,62 – 0,91)
65 años	ACCI	0,77 (0,65 – 0,93)	0,71 (0,61 – 0,81)
	BCI	0,96 (0,76 – 1,23)	0,85 (0,68 – 1,09)
	ACCD	0,76 (0,65 – 0,90)	0,69 (0,60 – 0,81)
	BCD	1,05 (0,50 – 1,43)	0,89 (0,72 – 1,16)

GIM, grosor de la íntima-media. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho.

**Tabla 3.** Valores medios del grosor de la íntima-media carotídea en el estudio de M. Junyent et al., para una cohorte española de 250 sujetos.<sup>62</sup>

	Hombres	Mujeres
<b>GIM (mm) — M (DE)</b>		
ACC (todos)	0,60 (0,14)	0,55 (0,16)
ACC <35 años	0,50 (0,09)	0,41 (0,10)
ACC entre 46 y 55 años	0,62 (0,12)	0,59 (0,15)
ACC >65 años	0,73 (0,13)	0,67 (0,14)

GIM, grosor de la íntima-media. ACC, arteria carótida común.

**Tabla 4.** Mediana de los valores del grosor de la íntima-media carotídea en el estudio de M. Grau et al., para una cohorte española de 2161 individuos.<sup>63,64</sup>

	Hombres	Mujeres	p valor
<b>GIM (mm) — Me (RIC)</b>			
ACC (población total)	0,71 (0,61 – 0,82)	0,67 (0,59 – 0,77)	<0,001
ACC (población sin FRCV)	0,68 (0,63 – 0,73)	0,66 (0,61 – 0,72)	-
ACC (población >50 años)	0,76 (0,67 – 0,85)	0,72 (0,64 – 0,81)	-
ACC (sin FRCV en >50 años)	0,73 (0,67 – 0,77)	0,71 (0,66 – 0,78)	-
ACC (población <50 años)	0,62 (0,56 – 0,68)	0,56 (0,52 – 0,61)	-
ACC (sin FRCV en <50 años)	0,59 (0,54 – 0,65)	0,55 (0,52 – 0,59)	-

GIM, grosor de la íntima-media. ACC, arteria carótida común. FRCV, factores de riesgo cardiovascular.

En relación a la velocidad de progresión con la que se incrementa el GIMc, en el estudio PROG-IMT (un estudio prospectivo multicéntrico con 49 097 participantes) se estimó esta progresión en 0,011 mm por año (DE 0,039 mm).<sup>57</sup> En la publicación española de Junyent et al., estimaron un incremento del GIMc de 0,005 mm/año para hombres y de 0,007 mm/año para mujeres.<sup>62</sup> Años atrás, en el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) de 1993, se estimó la progresión media del GIM en 0,010 mm/año en arteria carótida común para ambos sexos, siendo algo mayor a nivel de bulbo carotídeo y en carótida interna, existiendo diferencias entre sexos (0,015 mm/año y 0,010 mm/año respectivamente para mujeres; 0,018 mm/año y 0,014 mm/año respectivamente para hombres).<sup>61</sup>

## **Placa carotídea**

La placa carotídea es una estructura focal que invade la luz arterial. Aunque han existido numerosos criterios propuestos por diversos autores respecto a la definición de placa determinada por ultrasonidos en modo B, la más aceptada es la que especifica una invasión de la luz en al menos 0,5 mm o el 50% del valor del GIMc circundante, o bien un grosor >1,5 mm medido desde la interfase luz-íntima a la interfase media-adventicia arterial.<sup>58</sup>

El estudio de la placa carotídea mediante ultrasonidos nos permite valorar la calidad de la placa según la intensidad de la escala de grises. Una placa hipoecogénica se corresponde con regiones necróticas de la placa, hemorragias intralesionales o núcleos lipídicos; mientras que la placa hiperecogénica se compone, entre otros elementos, de tejido conectivo fibroso rico en colágeno, minerales y cristales de colesterol. Las placas con aspecto hipoecogénico y de manera particular aquellas que tienen casquetes fibromusculares finos, nos hacen sospechar que se trata de placas inestables susceptibles de ruptura.<sup>54</sup>

### ***3.3.2 EVIDENCIA DEL USO DE ULTRASONIDOS PARA LA VALORACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR***

Está demostrado que el GIMc predice el riesgo cardiovascular. Se postula que tanto la medición del GIMc como la detección de placa carotídea, podrían ser elementos útiles para redefinir el riesgo cardiovascular en algunos casos:<sup>53</sup>

- Pacientes con riesgo intermedio.
- Individuos con antecedentes familiares de primer grado de muerte cardiovascular prematura.
- Sujetos menores de 60 años con alteraciones graves en un único factor de riesgo (no candidatos a tratamiento según las guías).
- Mujeres menores de 60 años con al menos dos factores de riesgo cardiovascular.

En esta línea, algunas de las principales guías clínicas como la *ACC/AHA Guideline on the initial detection of cardiovascular risk* de 2010,<sup>65</sup> el *National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III* de 2002,<sup>66</sup> y la *ESH/ESC European practice guidelines* de 2009;<sup>67</sup> establecieron recomendaciones a favor de la medición del GIMc con el fin de detectar pacientes en riesgo y optimizar los distintos tratamientos. Sin embargo, la guía vigente de la *European Society of Cardiology* (ESC) no recomienda de manera sistemática la medición del GIMc en la evaluación del riesgo cardiovascular para la población general.<sup>33</sup> Esta recomendación se basa en la cuestionable falta de estandarización tanto en la definición como en la sistemática de medición del GIMc, que condiciona su alta variabilidad y su baja reproducibilidad intraindividual. Además, argumentan la inexistencia de ensayos clínicos que demuestren la mejora de las variables duras como consecuencia de redefinir el riesgo cardiovascular del paciente gracias al empleo de la técnica.

En 2010, el *Carotid Atherosclerosis Progression Study* (CAPS), mostró que la adición de la medición del GIMc a las ecuaciones de Framingham y SCORE no mejoraba de manera consistente la clasificación de los sujetos en riesgo.<sup>68</sup> Posteriormente, un metaanálisis de 2012 con 36 984 pacientes, concluyó que la adición de la medición del GIMc sobre la ecuación de Framingham, si bien se asociaba con una pequeña mejora de la predicción del primer evento de infarto de miocardio o ictus isquémico, esta fue considerada de escasa relevancia clínica.<sup>69</sup> En este mismo metaanálisis, no se encontró relación entre la progresión del GIMc y la aparición de eventos cardiovasculares futuros.<sup>69</sup>

### **3.4 RIESGO CARDIOVASCULAR Y LA INFECCIÓN POR EL VIH**

El aumento de la supervivencia en las personas infectadas por el VIH debido al mejor control de la infección, ha provocado que las enfermedades no asociadas a sida estén adquiriendo cada vez más protagonismo. Una de ellas es la enfermedad cardiovascular, que se ha convertido en una importante causa de morbilidad y mortalidad. El riesgo de sufrir un evento cardiovascular en PIVIH no sólo llega a duplicarse, sino que además los eventos tienen lugar a edades más tempranas de la vida.<sup>8,70-72</sup> Resulta evidente que el VIH se comporta por sí mismo como un factor de riesgo cardiovascular.<sup>73</sup>

Los elementos que intervienen en la ecuación del riesgo cardiovascular en PIVIH son numerosos, así como los interrogantes respecto a los mecanismos fisiopatológicos pro-ateroscleróticos que tienen lugar en el paciente infectado. Sabemos que la propia infección por el VIH acelera *per se* la aterosclerosis. También somos conscientes de que el estilo de vida, el tratamiento anti-retroviral y las comorbilidades asociadas al VIH como la dislipemia, las infecciones oportunistas y el consumo de drogas, son factores de riesgo de aterosclerosis. Sin embargo, nuestros conocimientos sobre la aterogénesis asociada al VIH son muy limitados y gran parte de ellos provienen de la observación clínica. Diversos mecanismos como la disregulación de los fenómenos de autofagia, la formación del inflammasoma o la inducción del estrés oxidativo, que están en estrecha relación con las células principalmente afectadas por el VIH (linfocitos T y sistema monocítico-histiocitario), pueden contribuir a la aterogénesis. Muchos investigadores coinciden en que resulta fundamental investigar y comprender los mecanismos moleculares que intervienen en este proceso, para así diseñar nuevas estrategias y desarrollar nuevas armas terapéuticas con el fin de poner coto a la enfermedad cardiovascular asociada al VIH.

### **3.4.1 EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH**

Como hemos señalado en párrafos anteriores, la mortalidad en personas con infección por el VIH ha ido progresivamente disminuyendo debido al menor número de complicaciones relacionadas con el virus (eventos sida). La mortalidad también se ha visto reducida en el grupo de comorbilidades no vinculadas con el sida (eventos no sida), sin embargo, mantiene una prevalencia elevada en comparación con sujetos seronegativos. Aunque la mortalidad cardiovascular proporcionalmente haya descendido en los últimos años, probablemente debido a la optimización de medidas preventivas, la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular permanecen elevados en comparación con la población general.<sup>74</sup>

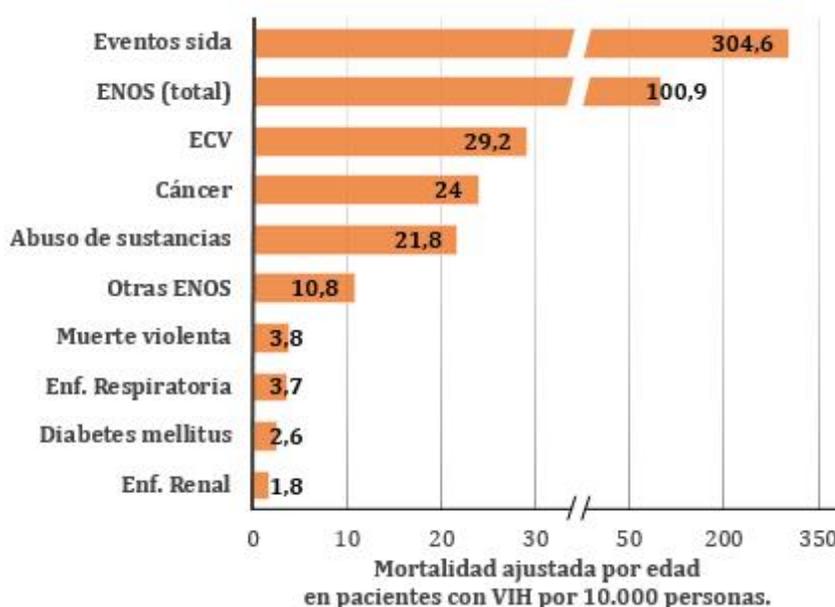
La epidemiología y características clínicas con las que se manifiesta la enfermedad cardiovascular son diferentes según la localización geográfica. Esta afirmación puede explicarse por varios factores determinantes: la distinta prevalencia de los FRCV de cada región, sus condiciones socioeconómicas y las particularidades de cada sistema sanitario.<sup>73</sup> Por ejemplo, el riesgo para ECV es significativamente mayor en PIVIH que viven en los Estados Unidos que en países europeos.<sup>73</sup>

Otra peculiaridad que caracteriza a la ECV en estos pacientes es su forma de presentación genuina. El desarrollo de eventos cardiovasculares suele acontecer de una manera particular, a diferencia de lo que ocurre en la población general.<sup>6</sup>

#### **Mortalidad de la enfermedad cardiovascular en personas con infección por el VIH**

En países desarrollados, la prevalencia de enfermedad cardiovascular aparece situada entre el tercer y quinto lugar entre las patologías no asociadas a sida. A su vez, representa entre la tercera y cuarta causa de mortalidad, lo que supone un 6–15% de la mortalidad global.

Si no tenemos en cuenta la mortalidad por enfermedades asociadas a sida, la enfermedad cardiovascular ocupa el segundo puesto en Estados Unidos y el tercer puesto en Europa.<sup>72,75-78</sup> A día de hoy, supone la causa de muerte más frecuente en PIVIH mayores de 55 años, dentro del grupo de enfermedades no asociadas a sida.<sup>78</sup>



**Figura 8. Tasa de mortalidad en pacientes con VIH por 10 000 personas ajustada por edad en la ciudad de Nueva York entre los años 1999 y 2004.** ENOS, eventos no asociados a sida; ECV, enfermedad cardiovascular. (Adaptado de: Sackoff J.E. et al. *Ann Intern Med.* 2006; 145(6):397 – 406).

En la infección por el VIH los eventos coronarios tienen lugar en personas más jóvenes. Según las series publicadas en la literatura, la media de edad de presentación de un evento coronario oscila entre los 42 y 50 años, lo que supone más de 10 años de diferencia con la población general.<sup>6,71,79</sup>

La tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio varía según las cohortes analizadas. En el estudio de Triant VA et al., con una cohorte de pacientes norteamericanos en seguimiento desde 1996 a 2004, la TI de infarto

agudo de miocardio ascendió hasta 11,13 casos por 1000 pacientes-años (respecto a una tasa de incidencia de 6,98 casos por 1000 pacientes-años en pacientes seronegativos). En el estudio *The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)* que incluyó población europea, australiana y norteamericana en seguimiento desde 1999 hasta 2005, el 0,5% de los pacientes sufrieron un infarto agudo de miocardio como primer evento cardiovascular, con una tasa de incidencia global para infarto agudo de miocardio de 3,5 casos por 1000 personas-años.<sup>472</sup> En un estudio más reciente que se llevó a cabo en una cohorte norteamericana entre 2009 y 2014, se obtuvo una tasa de incidencia para infarto agudo de miocardio de 4,78 personas-años.<sup>80</sup> En este mismo trabajo, la tasa de incidencia para eventos cardiovasculares fue de 6,23 casos por 1000 pacientes-años.

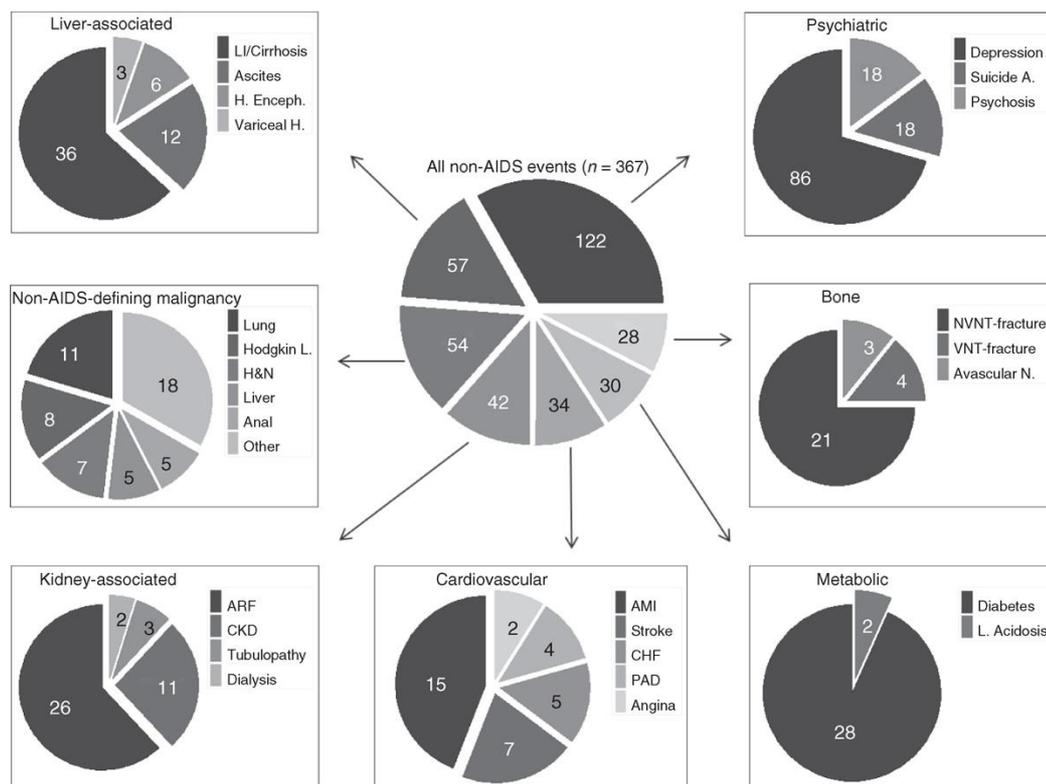
### **Incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular asociada al VIH en España. Cohorte CoRIS.**

En la población española, según el análisis publicado en 2013 de la cohorte CoRIS, la enfermedad cardiovascular se situaba en el quinto lugar entre los eventos no sida y representaba el 9,3% del total, con una tasa de incidencia de eventos cardiovasculares de 2,68 casos por 1000 personas-años.<sup>75</sup> Masiá et al., justificaron la reducida aparición de eventos cardiovasculares respecto a lo ocurrido en otras cohortes por la menor edad de los pacientes, el menor tiempo de seguimiento y la incidencia más baja de enfermedad coronaria en comparación con otras regiones orientales.

La forma de presentación de ECV más frecuente en la cohorte CoRIS fue el infarto agudo de miocardio (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%) (figura 9).<sup>75</sup>

En un reciente análisis de la cohorte CoRIS, los autores advirtieron un descenso de la incidencia de infarto agudo de miocardio en PIVIH en España. Relacionaron estos resultados con un mejor control de la viremia y del estado inmunitario de los pacientes, pues la carga viral y el nadir de linfocitos T-CD4

se asociaron de manera inversa al desarrollo de un infarto agudo de miocardio. Sin embargo, una vez más, se comprobó que la tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio resulta elevada si se compara con la de la población seronegativa.<sup>81</sup>



**Figura 9. Frecuencia de eventos no sida en la población española con VIH. Cohorte CoRIS.** (Fuente: Masiá M. et al. *AIDS* 2013, 27:181 – 189).

En el análisis de los resultados Masiá M. et al., observaron que la reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio en PIVIH no fue inferior a la observada en el grupo de controles seronegativos, y la diferencia se mantuvo constante en los dos periodos de tiempo que fueron analizados. Los autores han postulado que los factores que están contribuyendo en el descenso del riesgo cardiovascular en ambos grupos podrían ser análogos, probablemente debido a un mejor control de los factores de riesgo clásicos y los cambios en el estilo de vida en el conjunto de la población de manera global.<sup>81</sup>

## **Características de la afectación coronaria y reestenosis**

La enfermedad cardiovascular típica que tiene lugar en la población general por los efectos de los FRCV clásicos suele cursar con afectación de múltiples vasos coronarios. En el caso de las personas con infección por el VIH, se ha observado que el infarto agudo de miocardio más frecuente se relaciona con la enfermedad de un solo vaso y un TIMI Risk Score más bajo.<sup>6,71</sup> Aunque en PIVIH los resultados inmediatos tras una angioplastia coronaria transluminal percutánea suelen ser favorables, por contrapartida presentan tasas de reestenosis significativamente más altas. La infección por VIH se considera predictor de riesgo independiente para la reestenosis intra-stent.<sup>71</sup>

## **Características clínicas del ictus isquémico en pacientes con infección por el VIH**

No hay muchos estudios en la literatura que traten el ictus isquémico en personas con infección por el VIH, aunque en los últimos años se han publicado algunos datos interesantes. Las infecciones oportunistas y los FRCV clásicos aumentan el riesgo de ictus isquémico, particularmente el tabaquismo, la hipertensión arterial y la dislipemia.<sup>82-84</sup> Tras ajustar por edad, sexo y FRCV clásicos, las PIVIH tienen hasta un 40% más de riesgo de sufrir un ictus isquémico.<sup>85</sup> De manera particular, este riesgo parece ser más importante en mujeres y en los grupos de pacientes más jóvenes.<sup>82,86</sup> Al igual que sucede con el resto de eventos cardiovasculares, el aumento del riesgo probablemente esté estrechamente relacionado con el estado proinflamatorio secundario a la activación inmune, así como la alteración secundaria de las vías de la coagulación.

La incidencia de ictus isquémico en personas jóvenes con infección por el VIH ha ido descendiendo paulatinamente a lo largo de los años, secundariamente al mejor control de la infección, aunque persiste elevada respecto a la población general. Si bien, la incidencia de ictus se ha mantenido estable en PIVIH mayores de 65 años.<sup>85</sup>

Algunos autores han observado que aquellos pacientes que tienen más de 500/ $\mu$ L linfocitos T-CD4 o una carga viral reciente inferior a 500/mL, no presentan un exceso de riesgo de ictus isquémico en comparación con sujetos no infectados.<sup>85</sup> A su vez, aquellas personas con mayores cargas virales presentan más riesgo de ictus isquémico que las que tienen una menor carga viral.<sup>82</sup>

### **3.4.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS EN PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH**

Consideramos FRCV clásicos todos aquellos que intervienen en el incremento del riesgo cardiovascular de la población general. Cada cual confiere un riesgo por sí mismo, que se incrementa al combinarse entre sí con otros factores.<sup>87</sup> Algunos de estos FRCV son inherentes a la persona y no pueden ser modificados:<sup>88</sup>

- Edad (varón  $\geq 45$  años; mujer  $\geq 55$  o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo).
- Sexo masculino.
- Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (parientes de primer grado menores de 55 años si es varón o menores de 65 años si es mujer).
- Antecedentes personales de cardiopatía isquémica.

El resto de factores de riesgo se consideran modificables y son aquellos sobre los que se centran en la actualidad las estrategias de control del riesgo cardiovascular:<sup>88</sup>

- Tabaquismo.
- Hipertensión arterial ( $\geq 140/90$  mmHg o en tratamiento).
- Diabetes mellitus.
- Glucemia basal alterada.
- Dislipemia (colesterol LDL elevado y/o colesterol HDL bajo [ $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres]).

- Obesidad.
- Vida sedentaria.
- Dieta inadecuada.

A lo largo de la historia, en las distintas cohortes de pacientes con VIH se han detectado prevalencias alteradas de los FRCV clásicos en comparación con la población general. En numerosas series, la prevalencia de hipertensión arterial, dislipemia y de manera especial la de tabaquismo, aparecen aumentadas respecto a los controles.<sup>7,70</sup> Sin embargo, en otras series la proporción de algunos factores de riesgo como hipertensión, diabetes o dislipemia es incluso inferior que la observada en controles no infectados.<sup>89,90</sup> La variación en la prevalencia de los FRCV puede estribar en las diferentes características de la población (año de inicio de la cohorte, pacientes naïve o con poco tiempo de evolución de la infección por el VIH, cohortes con individuos infectados de muchos años de evolución o expuestos a TAR durante largos periodos de tiempo, etc).

En las personas con infección por el VIH se ha demostrado ampliamente que los FRCV clásicos confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte.<sup>7,73</sup> Por ello debemos incidir en su prevención y control. Aunque, como ya se ha mencionado en apartados anteriores, por sí solos no explican el exceso de riesgo de eventos cardiovasculares.

## **Tabaquismo**

El consumo de tabaco es el FRCV modificable más frecuente en las cohortes de personas con infección por el VIH en los países desarrollados. La proporción de pacientes fumadores puede llegar a alcanzar el 70% de los individuos en algunas series europeas y norteamericanas.<sup>90-92</sup> En los últimos años, se ha observado una tendencia descendente en la prevalencia de tabaquismo activo, en probable relación con los esfuerzos de las autoridades sanitarias de algunos países para reducir el consumo de tabaco (campañas publicitarias, prohibición del consumo de tabaco en lugares públicos, aumento de impuestos, etc).<sup>89</sup>

En el estudio de Calvo-Sánchez et al., para evaluar la contribución de tabaquismo, diabetes e hipertensión en el infarto agudo de miocardio en PVIH, detectaron que el hábito tabáquico fue el factor que más contribuyó al riesgo de infarto agudo de miocardio. El tabaco explicaba el 54% del riesgo atribuible, respecto un 60% que se obtenía al combinar tabaquismo, diabetes e hipertensión.<sup>93</sup> Los fumadores presentaban un riesgo de casi el doble que las personas sin VIH (54% vs 31% respectivamente). En el estudio *The Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)* el tabaquismo resultó factor de riesgo independiente para sufrir un infarto agudo de miocardio. El riesgo disminuía con cada año tras haber dejado de fumar, hasta casi reducirse a la mitad después de tres años.<sup>72,94</sup> El tabaquismo es, por tanto, uno de los FRCV clásicos modificables donde a día de hoy existe todavía un amplísimo margen de mejora.

## **Dislipemia**

La dislipemia es un FRCV frecuentemente presente en las series de pacientes con VIH.<sup>89,95</sup> Algunos estudios demuestran que es el FRCV clásico más importante y que se asocia de manera independiente al infarto agudo de miocardio tras controlarse con otros factores como edad, raza, sexo y resto de FRCV.<sup>70</sup>

Desde el momento de la primoinfección, en la historia natural de la infección por el VIH se produce una disminución de todas las fracciones del colesterol (LDL, HDL y colesterol total) para, posteriormente, experimentar un incremento de los triglicéridos, sobre todo en pacientes que desarrollan sida.<sup>96</sup> Con la introducción del tratamiento antirretroviral, se recuperan los niveles de colesterol total y LDL previos a la infección, pero los niveles de HDL se mantienen disminuidos permanentemente.<sup>97</sup>

El aumento de los niveles de lipoproteína E, de la síntesis hepática de VLDL y la disminución del aclaramiento de los triglicéridos, son algunos de los factores más relevantes que contribuyen a estos cambios en el metabolismo

lipídico. Los fenómenos de inflamación crónica mediados por citoquinas, interferón alfa y otros reactantes de fase aguda, además de los efectos citopáticos del virus, son otras variables que se postulan como participantes en la disregulación del metabolismo de los lípidos.<sup>95-97</sup>

El perfil lipídico se ve modificado por las diferentes familias de fármacos antirretrovirales. Los inhibidores de la proteasa y, de forma menos intensa, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, incrementan de manera significativa los niveles de colesterol total y triglicéridos, con un cociente de CT/HDLc mayor que en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral.<sup>98</sup>

El genoma también tiene su influencia en los cambios del perfil lipídico del paciente.<sup>99,100</sup> En el estudio de Rotger M. et al., los autores expusieron que un sujeto que tenga un perfil genético y un tratamiento antirretroviral con mayor predisposición a la dislipemia, presenta entre 3 y 5 veces más riesgo de sufrir una dislipemia mantenida. La contribución del genoma a la dislipemia equivale en igual o mayor magnitud a la contribución del tratamiento antirretroviral.<sup>99</sup>

El manejo de la dislipemia se sustenta en tres pilares fundamentales: la modificación del estilo de vida, el uso de estatinas y la optimización del TAR en favor de fármacos con un perfil lipídico favorable. El uso de estatinas se recomienda en pacientes con ECV establecida, niveles de LDLc  $\geq 190$  mg/dL, pacientes diabéticos o pacientes con LDLc  $< 190$  mg/dL entre 40 y 75 años que tengan un riesgo cardiovascular a 10 años de  $\geq 7,5\%$ .<sup>88</sup>

## **Hipertensión arterial**

La prevalencia de hipertensión arterial varía entre las distintas cohortes de la literatura y aumenta con la edad. En el estudio de Triant V. et al., con una cohorte muy amplia de pacientes, la prevalencia de hipertensión fue más alta en personas con infección por el VIH que en la población general (21.2% vs 15.9%,  $p < 0,0001$ ).<sup>70</sup> En el estudio de Masiá M. et al., de la cohorte española

CoRIS, la prevalencia de hipertensión arterial fue del 9,4%.<sup>89</sup> En el estudio de Guaraldi G. et al., observaron diferencias en la prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes con VIH para los grupos de edad mayores de 50 años, en comparación con los controles.<sup>101</sup> La hipertensión arterial suele ir acompañada de otros FRCV como dislipemia o diabetes, multiplicando el riesgo cardiovascular del paciente.<sup>87</sup> La frecuencia con la que la hipertensión arterial se asocia a otros FRCV en PIVIH es equivalente a la observada en individuos de la población general que son entre 10 y 15 años mayores.<sup>101</sup> La hipertensión arterial en PIVIH se asocia a un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio y muerte.<sup>4,70</sup>

Las recomendaciones de tratamiento de la hipertensión arterial en PIVIH difieren poco de las establecidas para la población general. Algunos expertos abogan por utilizar como primera opción los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), pues son los fármacos mejor tolerados y con menor riesgo de interacciones con el tratamiento antirretroviral.<sup>88</sup>

### **Diabetes mellitus y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado**

La relación entre la diabetes mellitus y el riesgo cardiovascular es uno de los factores más estudiados en la población general. Predispone a un aumento muy significativo del riesgo cardiovascular que duplica e incluso cuadruplica el riesgo en hombres y mujeres respectivamente.<sup>102</sup> Por ello, los pacientes con diabetes mellitus se excluyen de algunos modelos de riesgo cardiovascular como el proyecto SCORE, al ser considerados directamente de alto o muy alto riesgo.<sup>33,35</sup>

Al igual que ocurre con el resto de FRCV clásicos, existe variabilidad en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 según las distintas cohortes de PIVIH. La prevalencia oscila entre el 3-4%, estimándose una mayor frecuencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en comparación con la población general. No obstante, en algunos estudios se han objetivado prevalencias más

elevadas, como en el *Multicenter AIDS Cohort Study* que se aproximó al 8%.<sup>88,103,104</sup> En el estudio de Masiá M. et al., en pacientes con VIH de la cohorte española CoRIS, la prevalencia de diabetes mellitus fue del 2,8%.<sup>89</sup> En el estudio D:A:D se calculó una tasa de incidencia de diabetes mellitus de 5,72 por 1.000 personas-años de seguimiento.<sup>105</sup>

De igual manera que ocurre en la población general, en las PIVIH los factores de riesgo tradicionales, como por ejemplo la obesidad, adquieren mayor protagonismo en relación al desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. La prevalencia de diabetes mellitus está aumentada en las categorías de PIVIH con sobrepeso y obesidad.<sup>103</sup> Así, el incremento en el IMC demostró ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus en la cohorte del estudio D:A:D.<sup>106</sup>

Algunas comorbilidades relacionadas con la infección por el VIH podrían influir en la patogénesis de la diabetes mellitus, como por ejemplo el hipogonadismo, la esteatosis hepática y la infección por el VHC. Otros factores que también influyen en este proceso son algunos fármacos como la pentamidina parenteral o ciertos antirretrovirales; y también los efectos proinflamatorios provocados por la propia infección retroviral.<sup>88</sup>

Algunos IP como ritonavir o saquinavir y algunos ITIAN como zidovudina y estavudina, se han relacionado con la aparición de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, resistencia insulínica y aumento de la incidencia de diabetes mellitus.<sup>104,105,107</sup> En el estudio D:A:D se observó un incremento significativo de la incidencia de diabetes mellitus en pacientes con mayor exposición acumulada al tratamiento antirretroviral.<sup>105</sup> No obstante, el establecimiento de relación causal entre el TAR y la diabetes es cuestionable. La complejidad de las vías metabólicas implicadas en este proceso, que son desconocidas, y la presencia de factores de confusión no controlados en los estudios, hacen muy complicado certificar la citada relación. En un subanálisis del estudio D:A:D, con el objetivo de generar un modelo predictivo de riesgo de diabetes mellitus a corto plazo en pacientes con VIH, algunos de estos fármacos mostraron una

relación significativa en el análisis univariante, pero no se demostró su significación en el análisis multivariante, por lo que se decidió excluir el TAR del modelo.<sup>106</sup>

Con la coinfección por el VHC sucede algo similar. Varios estudios han puesto de manifiesto esta relación.<sup>108,109</sup> Sin embargo, no ha sido demostrada en otros estudios como el de la Cohorte Suiza de pacientes con VIH.<sup>107</sup> Por tanto, a día de hoy, la influencia de la infección por el VHC en el metabolismo hidrocarbonado parece cuestionable.

En relación con el tratamiento de la diabetes mellitus, además de las recomendaciones relativas a las modificaciones del estilo de vida y el uso inicial de metformina, el abordaje se realizará de manera similar a los pacientes diabéticos seronegativos. Se recomienda tener en consideración el uso de fármacos antirretrovirales con perfiles glucémicos más beneficiosos en pacientes de riesgo y usar combinaciones de antidiabéticos y antirretrovirales que minimicen la posibilidad de interacciones medicamentosas.<sup>88</sup>

### **3.4.3 ALTERACIONES DEL METABOLISMO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Poco tiempo después del inicio de la terapia antirretroviral de alta intensidad comenzaron a publicarse estudios que evidenciaron la relación entre el TAR y los cambios en el perfil lipídico de los pacientes. Esto llevó a los investigadores a cuestionarse si el TAR tendría a su vez relación con el incremento del riesgo cardiovascular y muerte por esta causa en las PIVIH.<sup>7</sup> Se comenzó a teorizar sobre la posible relación entre las distintas combinaciones de antirretrovirales y el incremento de la aterosclerosis.<sup>110</sup> La familia de fármacos antirretrovirales que históricamente más se ha relacionado con mayor riesgo cardiovascular ha sido, con diferencia, la de los inhibidores de la proteasa. Existen un amplio número de publicaciones que relacionan directamente el consumo de IP con mayor riesgo de sufrir un infarto de miocardio.<sup>111</sup> A finales de los años noventa y principios del nuevo siglo se hacía necesario diseñar un estudio

prospectivo potente, que ayudase a revelar el peso específico del TAR en el riesgo cardiovascular del paciente con infección por el VIH. A este respecto, el estudio más importante realizado ha sido el *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study* (D:A:D).<sup>72</sup>

Posiblemente, la magnitud del impacto del TAR como factor de riesgo y causante de eventos cardiovasculares en términos absolutos, se encuentre en íntima relación con la situación de riesgo cardiovascular subyacente del individuo.<sup>7</sup>

### ***The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study***

*The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study* (D:A:D), fue publicado en *The New England Journal of Medicine* en el año 2003 por Friis-Møller N. et al.<sup>72</sup> Se diseñó para responder a la siguiente pregunta clínica: ¿el tratamiento antirretroviral combinado incrementa el riesgo de sufrir un infarto de miocardio? Se incluyeron 23 468 pacientes que provenían de países desarrollados en Europa, América del Norte y Australia; seguidos durante un periodo de 6 años, desde 1999 hasta 2005. Del total de pacientes, 126 (el 0.5%) sufrieron un infarto agudo de miocardio como primer evento cardiovascular, con una TI global para infarto agudo de miocardio de 3,5 casos por 1000 personas-años de seguimiento. De todos los pacientes con infarto agudo de miocardio, el 29% tuvieron un desenlace fatal, representando un 6,4% de todas las muertes en el estudio, mientras que la muerte por cualquier evento cardiovascular ascendió al 11,0%. El TAR combinado se asoció con el incremento de la incidencia de infarto agudo de miocardio ( $p < 0,001$ ) con un riesgo relativo del 26% por cada año de exposición durante los 6 primeros años, ajustado por factores de riesgo demográficos y edad (RR 1,26; IC 95% [1,12-1,41] por cada año de exposición;  $p < 0,001$ ). El número de eventos cardiovasculares fue pequeño para poder estimar el riesgo relativo de cada fármaco por separado.

En el estudio D:A:D no se llegó a encontrar relación entre el infarto agudo de miocardio y los factores propios de la infección por el VIH analizados: carga viral elevada, linfocitos T-CD4 disminuidos o la historia previa de sida. Los

FRCV tradicionales como la edad, el sexo, el tabaquismo activo, las cifras elevadas de colesterol total, los niveles bajos de colesterol HDL, la diabetes mellitus o la enfermedad cardiovascular previa, demostraron ser factores determinantes en el riesgo cardiovascular de estos pacientes, con unos riesgos relativos de infarto agudo de miocardio comparables a los estudiados en la población general. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, considerados factor de riesgo por otros autores, no predijeron la aparición de eventos coronarios.

Intentando buscar una explicación al efecto del TAR sobre el riesgo cardiovascular, los autores observaron que la asociación entre el TAR combinado y el riesgo de infarto agudo de miocardio tendía a disminuir sin perder la asociación estadística en los modelos que incluían el colesterol total y los triglicéridos. Por ello, se postuló que quizá esta relación singular podría tener un papel en el aumento del riesgo cardiovascular.

A pesar de que los resultados del estudio D:A:D en términos de riesgo relativo pudieran resultar llamativos, el riesgo absoluto de sufrir eventos cardiovasculares resultó bajo para la mayoría de los pacientes. En resumen, se concluyó que la relación entre riesgo y beneficio de la terapia antirretroviral superaba con creces el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio. Sin embargo, esta situación podría cambiar en el futuro. Los autores advierten que, dado que la aterosclerosis es un proceso lento, habrá que esperar la evolución de la cohorte en términos de mortalidad y morbilidad cardiovascular durante los próximos años.

En 2007 Reiss P. et al.<sup>4</sup> investigaron la asociación entre la exposición acumulada a los IP y a los ITINAN. La incidencia de infarto agudo de miocardio aumentó de 1,53 por 1000 personas-años en aquellas personas no expuestas a IP, hasta 6,01 por 1000 personas-años en aquellos pacientes expuestos a IP durante más de 6 años. El riesgo relativo de evento coronario por año de exposición a los IP fue del 16% (RR 1,16; IC 95% [1,10-1,23]). Sin embargo, no se encontró asociación entre el infarto agudo de miocardio y los ITINAN (RR 1,05; IC 95% [0,98-1,13]). Una vez más, se objetivó que los FRCV clásicos eran

los que más riesgo conferían al paciente. Es preciso señalar que el riesgo relativo de los IP resultó poco elevado si lo comparamos con el efecto por año de la edad (RR 1,39;  $p < 0,001$ ), el sexo varón (RR 1,91;  $p < 0,002$ ) o el tabaquismo activo (RR 2,83;  $p < 0,001$ ). Aunque la causa exacta se desconoce, los investigadores sospecharon que los efectos de los IP sobre el riesgo cardiovascular podrían deberse a la influencia que estos tienen sobre el perfil lipídico del sujeto.

En 2008 el grupo de trabajo del estudio D:A:D analizó el riesgo de infarto de miocardio con los ITIAN.<sup>112</sup> La hipótesis inicial fue la de esperar un incremento del riesgo de sufrir un evento coronario con el uso de estavudina y zidovudina, a tenor de sus conocidos efectos metabólicos en relación al desarrollo de dislipemia e insulinoresistencia. Los investigadores constataron que ninguno de estos fármacos se relacionaba con un exceso del riesgo coronario. Sin embargo, hallaron de manera inesperada un incremento significativo del riesgo con el uso de abacavir y didanosina, de los cuales se ignoraba la existencia de repercusión directa sobre ninguna vía metabólica conocida. Este riesgo de infarto se mantenía en aquellos pacientes que estaban tomando abacavir o didanosina y descendía pocos meses después de abandonarlos. De manera paradójica, los investigadores detectaron que el efecto cardiovascular resultaba específico de la afectación coronaria y no así de la afectación del territorio vascular cerebral. Se hipotetizó que el aumento del riesgo de infarto en pacientes con una exposición reciente a abacavir y didanosina probablemente no tendría relación con factores de riesgo metabólicos, sino más bien con procesos inflamatorios vasculares mediados por los citados fármacos.

En un metaanálisis de 2013 llevado a cabo por Bavinger C. et al.<sup>113</sup> los autores señalaron que, en base a los distintos estudio observacionales hasta la fecha, parecía existir una relación entre el uso de abacavir y el uso de IP (lopinavir e indinavir), con el aumento del riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios incluidos en el metaanálisis era alta y la calidad de muchos de ellos limitada. Además, los autores encontraron discrepancias entre los resultados de los estudios observacionales respecto a los

ensayos aleatorizados, cuyos diseños no eran los más adecuados para contestar las cuestiones planteadas. Por todo ello, finalmente concluyeron que, en base a la evidencia disponible, no se podía asegurar a ciencia cierta que existiera un mayor riesgo cardiovascular debido exclusivamente al efecto de TAR y, en caso de que así fuera, no estaría establecida de manera fehaciente la magnitud de tal riesgo. Sugirieron la necesidad de diseñar estudios prospectivos para contestar estas preguntas.

En 2017, en la cohorte de Dorjee K. et al., los autores concluyeron que, los pacientes que estaban o habían estado expuestos a abacavir, presentaban una tasa de incidencia mayor de eventos cardiovasculares (definidos como un primer episodio de infarto agudo de miocardio o un intervencionismo coronario) que los pacientes no expuestos (TI 9,74 por 1000 personas-años; IC 95% [8,24-11,52] vs 5,75 por 1000 personas-años [5,30-6,24]). El riesgo se mantuvo tanto en pacientes con tratamiento activo con abacavir (RR 1,46; IC 95% [1,18-1,73]), como en pacientes con tratamiento reciente (RR 1,41; IC 95% [1,16-1,70]) y pacientes con exposición previa a abacavir (RR 1,18; IC 95% [1,06-1,31] por año de exposición). Este exceso de riesgo resultó independiente de los FRCV de los pacientes de la cohorte.<sup>80</sup>

### **El estudio SMART**

En el año 2006 se publicaron los primeros resultados del estudio SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*), que supondría un antes y un después en la historia del VIH.<sup>114</sup> El objetivo del estudio fue comparar un grupo de pacientes con infección por el VIH que siguieron una pauta continua de TAR combinado, con un grupo de pacientes de similares características que siguieron una pauta de TAR intermitente. La hipótesis del estudio no era otra sino intentar demostrar que el uso del TAR intermitente podría conllevar un potencial riesgo de progresión, pero con una menor tasa de efectos tóxicos, incluyendo la enfermedad cardiovascular.

El estudio tuvo que suspenderse antes de lo esperado, cuando en un análisis intermedio se detectó que el brazo de tratamiento intermitente asociaba

mayor número de muertes, progresión a sida y más tasa de efectos adversos mayores, incluyendo los eventos cardiovasculares (un 70% más de riesgo), en contra de lo que los investigadores nunca hubieran esperado. Algunos autores intentaron explicar esta paradoja con dos posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados: el primero, que el tratamiento intermitente incrementa la relación entre colesterol total y HDL colesterol, sobre todo en base al descenso de este último, con mayor potencial aterogénico; el segundo, que la interrupción del TAR conlleva la activación de la inflamación en la pared vascular arterial, concepto del que hablaremos a continuación.

### **Tratamiento antirretroviral, función endotelial e inflamación**

Aunque la información de la que disponemos a día de hoy es todavía muy limitada, los fármacos antirretrovirales parecen tener distintos efectos a nivel del endotelio vascular. Existen evidencias en la literatura de que el TAR mejora la función endotelial cuando se utiliza en combinaciones diferentes (incluyendo regímenes libres de IP, de ITIAN y de ITINAN). En el ensayo de Torriani FJ. et al.,<sup>115</sup> obtuvieron un incremento de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial de entre el 0,74% a las 4 semanas y el 1,48% a las 24 semanas en pacientes naïve que iniciaron las distintas combinaciones de TAR. Sin embargo, se han encontrado evidencias que relacionan el uso de algunos IP con la disfunción endotelial. La explicación de este hecho podría encontrarse en relación con los procesos de estrés oxidativo de la pared vascular, la disregulación de la óxido-nítrico sintasa y alteraciones en la expresión de otros genes reguladores.<sup>116</sup>

En un estudio de Chow FC. et al., cuyo objetivo fue intentar encontrar una relación entre el TAR y la función endotelial vascular de la circulación cerebral, los autores concluyeron que algunas combinaciones que incluyeron IP (lopinavir/ritonavir) se asociaron a una peor función endotelial medida en la arteria cerebral media.<sup>117</sup>

Ciertos regímenes de TAR podrían promover la actividad de algunas citoquinas interviniendo en las vías metabólicas que regulan la señal inflamatoria, sin repercutir necesariamente en los niveles de las mismas.<sup>118</sup> Este fenómeno podría justificar parte del riesgo cardiovascular asociado al TAR y otros efectos sobre el metabolismo de los pacientes, como la disregulación en la homeostasis de los lípidos o las alteraciones del metabolismo óseo.

### **Tratamiento antirretroviral y relación con el grosor de la íntima-media carotídea.**

Existe cierta controversia en la literatura acerca de la relación entre algunos regímenes de TAR y la potencial progresión del GIMc. Algunos autores argumentan que los factores que más influyen en el GIMc son los FRCV clásicos, sin encontrar asociación de interés clínico con los antirretrovirales.<sup>119</sup> Sin embargo, otros autores han encontrado relación entre un mayor GIMc y el uso de TAR. Los IP y los ITIAN se han relacionado con un grosor aumentado.<sup>120</sup> A día de hoy, aún persisten dudas sobre la influencia de las distintas familias de fármacos antirretrovirales sobre el GIMc.

#### **3.4.4 ATEROSCLEROSIS ASOCIADA AL VIH**

En personas infectadas por el VIH la etiopatogenia de la aterosclerosis resulta diferente a la población general.<sup>6</sup> A los mecanismos fisiopatológicos habituales, se le suman aquellos que tienen que ver con la propia infección, que actúan de manera independiente y/o en sinergia con los anteriores. El proceso de aterogénesis asociado a la infección por el VIH se va a ver influenciado por las comorbilidades propias de los pacientes con VIH (infecciones oportunistas, dislipemia...), el abuso de drogas, los FRCV clásicos (hábito tabáquico, vida sedentaria, diabetes, dislipemia, hipertensión...) y el TAR.<sup>121</sup> Algunos autores han documentado que la coinfección por el VHC se asocia con la aterosclerosis (mayor prevalencia de placa carotídea subclínica), más infartos de miocardio y más ictus, que en los pacientes con infección por el VIH no coinfectados.<sup>122</sup>



Figura 10. Etiopatogenia de la aterosclerosis en pacientes infectados por el VIH. (Adaptado de: Vachiat A. et al. J Am Coll Cardiol 2017;69(1):73 – 82).

La aterosclerosis asociada al VIH se caracteriza por una afectación vascular difusa y circunferencial, con una proliferación inusual de células musculares lisas entremezcladas con abundantes fibras elásticas, conformando proyecciones endoluminales. Esta afectación característica podría tener relación con la infección directa del endotelio vascular por el VIH, que supone la proliferación de las células musculares lisas endoteliales, promoviendo así la aterosclerosis. El VIH es capaz de infectar las células musculares lisas del endotelio vascular puesto que éstas expresan el receptor CD4 en niveles bajos. Este hecho ha sido verificado mediante la detección de la proteína p24 viral en las células musculares lisas de especímenes arteriales con placas ateroscleróticas obtenidas de pacientes con infección por VIH.<sup>123</sup>

La placa aterosclerótica típica de la infección por el VIH suele presentarse no calcificada, lo cual se correlaciona con un estadio temprano en la aterosclerosis. Sin embargo, se han descrito depósitos de oxalato cálcico en estas lesiones aparentemente no calcificadas.<sup>124</sup> La placa no calcificada es más susceptible de ruptura y formación de trombos, con la consecuencia de eventos isquémicos coronarios y cerebrales.<sup>125</sup> Esta se ha asociado en la población general a mayores tasas de síndrome coronario agudo, cuando se comparan con las placas calcificadas o las placas mixtas. En un metaanálisis de 2015 que analizó enfermedad coronaria detectada mediante tomografía computarizada coronaria en PIVIH asintomáticas en TAR, se obtuvo una prevalencia de placa en arterias coronarias 3 veces mayor que en los controles sin VIH y se asoció a niveles más bajos de linfocitos T-CD4. La prevalencia de placa calcificada y estenosis coronaria fue similar en ambos grupos.<sup>126</sup> Se cree que la presencia de este tipo de placas de alto riesgo tiene una relación muy estrecha con el estado inflamatorio del paciente.<sup>125</sup>

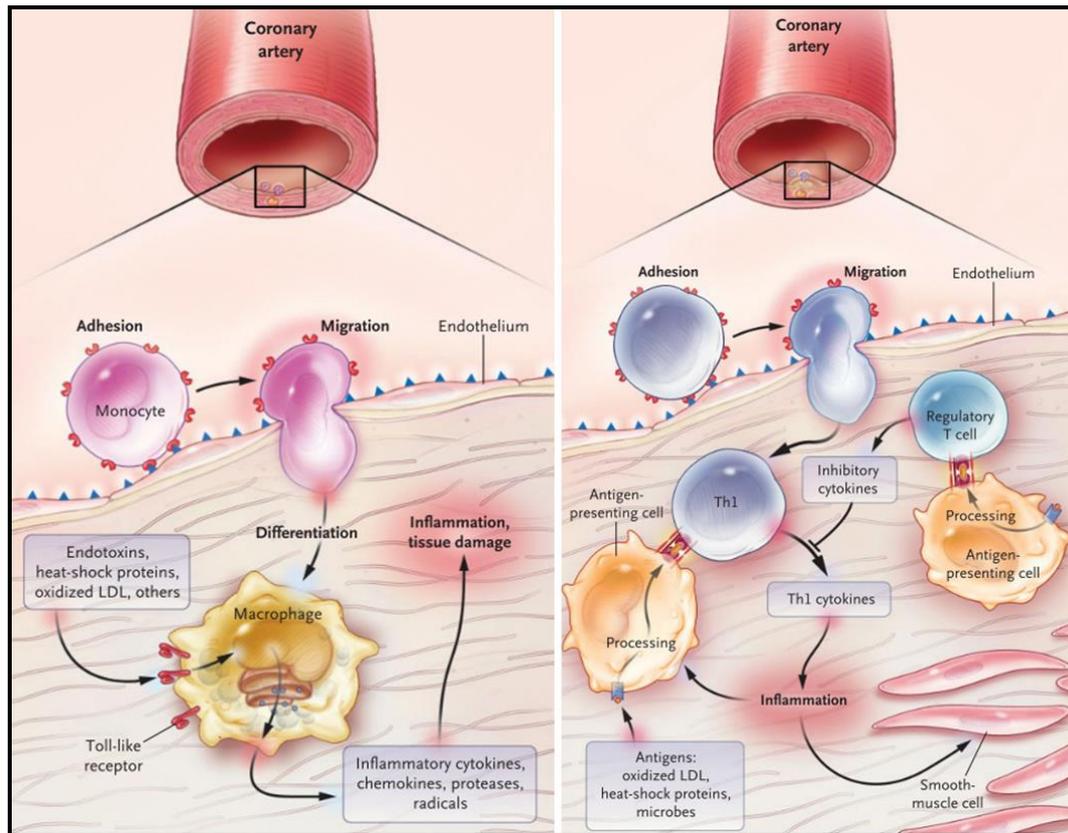
De manera análoga a lo que ocurre en la población general, el GIMc está considerado también un marcador subrogado de aterosclerosis en PIVIH, permitiendo detectar precozmente la presencia de enfermedad vascular subclínica. El GIMc está aumentado en estos pacientes, en comparación con sujetos seronegativos con idénticas características clínicas.<sup>127</sup>

### **3.4.5 FENÓMENOS INFLAMATORIOS Y DE ACTIVACIÓN INMUNE**

Los fenómenos proinflamatorios que tienen lugar tras la infección por el VIH afectan al endotelio vascular arterial y se encuentran en estrecha relación con la ECV asociada al VIH. Determinar los desencadenantes de la inflamación relacionados con la infección por el virus y definir el papel de cada uno de ellos supone un auténtico reto de cara al futuro, ya que podría abrir la puerta a nuevas dianas terapéuticas en las PIVIH.

## **Inflamación y activación inmune en la placa aterosclerótica en la población general**

Desde hace años, conocemos la participación del sistema inmune en el proceso de aterosclerosis. Las moléculas de LDLc se infiltran en el endotelio de las arterias y quedan retenidas en la capa íntima arterial. Los fenómenos de oxidación y otros procesos enzimáticos modifican la estructura de las moléculas de LDLc e inducen a las células endoteliales a expresar moléculas de adhesión leucocitaria. Estas partículas de LDLc modificadas son captadas por los receptores *scavenger* de los macrófagos, que se transforman en células espumosas. Los monocitos que son reclutados por el endotelio se diferencian en macrófagos. Diversas moléculas endógenas u otras moléculas provenientes de microorganismos, pueden ligar los receptores *toll-like* del macrófago provocando la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, radicales libres y otras moléculas, generando inflamación y daño tisular. Posteriormente, los antígenos presentados por los macrófagos y las células dendríticas activan subpoblaciones de linfocitos-T específicas en la arteria. Estos linfocitos liberan citoquinas que promueven la actividad de los macrófagos, potenciando así el proceso inflamatorio (figura 11).<sup>32</sup>



**Figura 11. Papel del macrófago en la inflamación arterial (izquierda). Efectos de la activación de linfocitos-T en la inflamación de la placa (derecha).** (Reproducido con el permiso de: Hansson GK. *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685 – 95, Copyright Massachusetts Medical Society).

## Inflamación y biomarcadores relacionados con la infección por el VIH

Además de la secuencia inflamatoria característica que acabamos de comentar, en los pacientes con VIH existen otras vías inflamatorias adicionales inducidas por la propia infección. Algunos estudios que han intentado desvelar la naturaleza de estos procesos, trataron de comparar el nivel de actividad inflamatoria en PIVIH respecto a sujetos seronegativos con perfiles de riesgo cardiovascular similares. En estos estudios se puso de manifiesto la existencia de mayor actividad inflamatoria en distintos territorios arteriales como las arterias coronarias, la aorta y las arterias cerebrales. Siguiendo esta línea, se ha descrito la asociación entre algunos biomarcadores de activación monocito-

macrofágica y el incremento del riesgo cardiovascular en PIVIH.<sup>128-131</sup> Algunos de los más relevantes los mencionaremos a continuación:

La proteína C reactiva fue de los primeros marcadores serológicos entre los cuales se encontró asociación con el aumento del riesgo relativo de infarto agudo de miocardio en PIVIH.<sup>132</sup> Aquellos pacientes que sufren un síndrome coronario agudo y tienen un nivel más elevado de proteína C reactiva previo a la realización de una angioplastia primaria transluminal percutánea, obtienen tasas de reestenosis intra-stent mayores que los pacientes con un nivel más bajo.<sup>133</sup>

La interleucina 6, la proteína C reactiva ultrasensible, el d-dímero y el factor de necrosis tumoral también se han asociado a un incremento del riesgo cardiovascular y a la aparición de otros eventos no-sida de forma independiente a otros factores de riesgo.<sup>130,134</sup> Los pacientes con niveles más elevados de interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares.<sup>130,135</sup> La proteína C reactiva ultrasensible además se ha asociado a la progresión del GIMc, funcionando como factor predictor de aterosclerosis.<sup>136</sup> Por otro lado, en estudios ecocardiográficos de PIVIH en tratamiento antirretroviral, se ha relacionado el nivel elevado de proteína C reactiva ultrasensible con la disfunción sistólica izquierda.<sup>135</sup>

El CD14 soluble y el CD163 soluble son otras moléculas que se han relacionado con el deterioro del endotelio vascular arterial. Estos marcadores celulares de activación de la cascada inflamatoria podrían jugar un papel importante en la aterogénesis de pacientes con VIH.<sup>137</sup> El nivel elevado del biomarcador CD14 soluble se ha asociado a un GIMc patológico y a la progresión del mismo, y está considerado un factor predictor de mortalidad en PIVIH.<sup>138-140</sup> El marcador de activación monocito-macrofágica CD163 soluble se encuentra aumentado en PIVIH con carga viral baja o indetectable y se asocia con el desarrollo de placa coronaria no calcificada y la inflamación de la pared de la aorta.<sup>129,141</sup> En población seronegativa, el CD163 soluble se ha vinculado con la obesidad y la resistencia insulínica.<sup>142</sup>

Algunos investigadores han detectado posibles asociaciones entre variantes genéticas en genes relacionados con la inflamación y el desarrollo de aterosclerosis subclínica. Se trata de polimorfismos genéticos en algunos genes de moléculas que participan en la cascada inflamatoria, cuya presencia o ausencia se asocia a daño vascular.<sup>143</sup>

Por último, cabe mencionar que se ha documentado una relación inversa entre el cociente de linfocitos T-CD4 y linfocitos T-CD8 (CD4/CD8) y la progresión del GIMc.<sup>21</sup>

### **El papel de la inflamación es más relevante que los efectos del tratamiento antirretroviral o la acción directa del virus**

Algunos investigadores han descrito el comportamiento de distintos biomarcadores de inflamación y marcadores subrogados de aterosclerosis en PIVIH que son controladores de élite. Los controladores de élite son personas que, estando infectadas por el virus, mantienen cargas virales plasmáticas indetectables sin recibir TAR. Se ha visto que estos sujetos presentan una actividad inflamatoria mayor que los controles seronegativos, así como mayores tasas de aterosclerosis coronaria.<sup>144</sup> Los controladores de élite tienen un GIMc más elevado que las personas no infectadas, incluso tras ajustar los análisis de los riesgos con los FRCV clásicos.<sup>120</sup> Todo ello, no hace sino reforzar la hipótesis del protagonismo que tiene la inflamación en la aterosclerosis, que podría ser más relevante que los posibles efectos deletéreos de algunos fármacos antirretrovirales o de acción citopática directa del propio virus.

## **3.5 EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH**

Podemos estimar el riesgo cardiovascular de un individuo gracias a herramientas diseñadas para tal fin, que se fundamentan en modelos predictivos obtenidos de estudios de cohortes poblacionales. En la tabla 1 hemos presen-

tado algunos de los estudios más relevantes.<sup>27,35-43</sup> Muchos de ellos han sufrido actualizaciones a lo largo de los años, con el fin de simplificar el número de variables necesarias para facilitar la labor del clínico.

Hasta hace no demasiado tiempo, no disponíamos de modelos predictivos diseñados específicamente para predecir el riesgo cardiovascular en PIVIH. Debido a ello, no teníamos otra opción que utilizar modelos validados para la estimación del riesgo en la población general. Sin embargo, sabemos que los modelos de predicción de riesgo cardiovascular usados para la población general no estiman correctamente el riesgo global de sufrir eventos cardiovasculares y/o muerte por evento cardiovascular en PIVIH. En relación a la ecuación de Framingham, se ha comprobado que infraestima el riesgo cardiovascular en PIVIH que se encuentran en tratamiento antirretroviral.<sup>145</sup> Además, algunos autores han advertido que este modelo podría infraestimar la presencia de aterosclerosis subclínica.<sup>146</sup> La ecuación de Framingham adaptada para eventos cerebrovasculares tampoco estima con precisión el riesgo de ictus en hombres con infección por el VIH.<sup>147</sup>

Por todo ello, se creyó necesario desarrollar un nuevo modelo predictivo considerando algunas variables que, a lo largo de los años, se han relacionado con el exceso de riesgo cardiovascular de las PIVIH.<sup>145</sup>

### **3.5.1 ECUACIÓN PREDICTORA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH SEGÚN EL MODELO DEL D:A:D**

En el 2010 el grupo de trabajo del estudio *The Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D)*, desarrolló una ecuación para predecir el riesgo cardiovascular en PIVIH.<sup>148</sup> Esta ecuación fue recalibrada y optimizada en el año 2016.<sup>9,149</sup>

El modelo predictivo del estudio D:A:D se gestó siguiendo una metodología muy parecida a la desarrollada en el proyecto de Framingham, con el propósito de estimar el riesgo cardiovascular global de los pacientes. La cohorte del D:A:D dispone de datos recogidos de más de 30 000 PIVIH, con un total de

1010 eventos cardiovasculares que tuvieron lugar durante 186 364 personas-años de seguimiento.<sup>9</sup> Para desarrollar el modelo se empleó la evidencia disponible en base a los últimos hallazgos de los investigadores en el terreno del riesgo cardiovascular y el VIH. El objetivo teórico era estimar el riesgo de evento cardiovascular (mediante una variable compuesta) en pacientes con infección por el VIH.

Las variables que se combinaron para obtener el objetivo primario del estudio fueron: todos los casos incidentes de infarto de miocardio sintomáticos (no se consideró los infartos de miocardio silentes no mortales), ictus, procedimientos cardiovasculares invasivos (by-pass coronario, angioplastia o endarterectomía arterial de la carótida) y muertes de causa cardiovascular.<sup>9</sup>

Las variables independientes que se seleccionaron fueron, en primer lugar, aquellas íntimamente relacionadas con el riesgo cardiovascular en población general. A estas, se añadieron los factores de riesgo dependientes de la infección por el VIH y el TAR descubiertos en los últimos años. Así, las variables independientes que finalmente conformaron el modelo fueron: edad, sexo, categoría de exposición al VIH, etnia, diabetes, presencia de lipodistrofia, historia familiar documentada de enfermedad cardiovascular, tabaquismo activo o ex-fumador, índice de masa corporal, presión sistólica y diastólica, colesterol, HDLc, triglicéridos, glucosa, linfocitos T-CD4 y carga viral detectable. En relación al TAR, se seleccionaron los fármacos que habían demostrado asociación significativa en el estudio previo del D:A:D, es decir: el uso del TAR combinado, los IP, los ITIAN/ITINAN, la exposición a lopinavir e indinavir y la exposición reciente a abacavir. Habida cuenta de que con relativa frecuencia los pacientes varían la pauta de TAR y la controversia entre el TAR y el riesgo cardiovascular, los autores diseñaron un segundo modelo sin considerar las variables de fármacos antirretrovirales.<sup>9</sup>

La predicción del modelo según regresión de Cox se ajustó para 5 años. Cinco años se consideró un intervalo con cierto nivel de solidez, puesto que representaba un tiempo de seguimiento inferior a la mediana del seguimiento de los pacientes del estudio D:A:D. El estándar que se utilizó para comparar el

riesgo cardiovascular de los pacientes fue la ecuación de Framingham simplificada. Los autores alegaron utilizar este modelo al ser el más empleado para determinar el riesgo cardiovascular en la población americana.<sup>9</sup>

Las variables finales que se incorporaron a la ecuación fueron:<sup>9</sup>

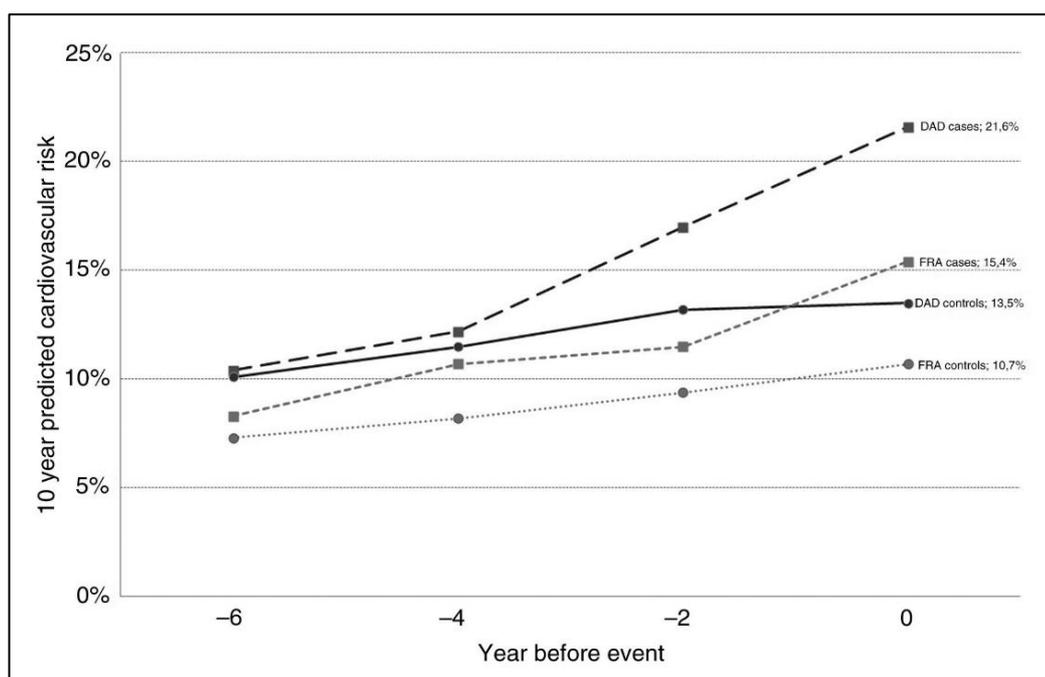
- **Primer modelo (13 variables):** edad, sexo, exfumador, fumador activo, historia familiar de enfermedad cardiovascular, diabetes, linfocitos T-CD4 totales, presión arterial sistólica, colesterol total, HDLc, tratamiento activo con abacavir, el tiempo de exposición a inhibidores de la proteasa y el tiempo de exposición a inhibidores de la transcriptasa inversa.
- **Segundo modelo (10 variables):** edad, sexo, exfumador, fumador activo, historia familiar de enfermedad cardiovascular, diabetes, linfocitos T-CD4 totales, presión arterial sistólica, colesterol total y HDLc.

Por último, los autores estratificaron el riesgo de sufrir un evento cardiovascular a 5 años en cuatro categorías:

- Riesgo bajo: <1%.
- Riesgo intermedio: 1 – 5%.
- Riesgo alto: 5 – 10%.
- Riesgo muy alto: >10%.

Si bien es cierto que este modelo predictivo pone sobre la mesa un escenario de variables personalizado para las PIVIH, se deja fuera de escena otras variables que podrían resultar interesantes, como por ejemplo algunos de los marcadores de inflamación que hemos mencionado en apartados previos de esta introducción. Además, en la definición del objetivo primario no se consideraron otros tipos de eventos cardiovasculares como son los accidentes isquémicos transitorios, la muerte súbita, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca; los cuales si fueron tenidos en cuenta en la ecuación del modelo de Framingham.

La superioridad del modelo predictivo del D:A:D ha sido comprobada por algunos autores. Un estudio interesante de casos y controles retrospectivo analizó el riesgo cardiovascular predicho a diez años, de acuerdo al riesgo cardiovascular estimado por la ecuación de Framingham y por la ecuación de D:A:D. Los autores encontraron que el riesgo estimado por el modelo D:A:D aumentó en mayor medida y más rápidamente en el tiempo que el estimado por el modelo Framingham, presentando aparentemente una mayor precisión a la hora de identificar PIVIH con alto riesgo cardiovascular (figura 12).<sup>150</sup> No obstante, algunos autores que han intentado validar la ecuación del D:A:D en su cohorte de pacientes han concluido que, si bien este modelo predictivo discrimina bien entre los individuos con alto o bajo riesgo cardiovascular, no predice con precisión los eventos cardiovasculares.<sup>151</sup>



**Figura 12. Predicción del riesgo cardiovascular a 10 años de acuerdo a las ecuaciones de Framingham (FRA) y D:A:D, en los casos y los controles.** (Fuente: 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, Copyright – Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)).

### **3.5.2 ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y ECOGRAFÍA CAROTÍDEA EN PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH**

Como ya hemos mencionado a lo largo de la presente introducción, la ecografía carotídea nos permite medir el GIMc y detectar la presencia de placa aterosclerótica carotídea, sendos predictores subrogados de enfermedad cardiovascular también en personas con infección por el VIH.

Desde el año 2000 se han llevado a cabo diversos estudios que han analizado el comportamiento del GIMc y la placa carotídea en pacientes con infección por el VIH. Al igual que ha ocurrido en estudios realizados en población general, existe gran heterogeneidad en la metodología y cierto nivel de discrepancia en los resultados. A pesar de todo ello, la mayoría de los estudios coinciden en que el GIMc se encuentra incrementado respecto a controles seronegativos, en que la prevalencia de placa es más alta y en que la progresión del GIMc es más veloz.

Los factores que se asocian con mayor fuerza al GIMc aumentado en PIVIH son los FRCV clásicos, con un menor peso específico para otras variables relacionadas con la infección o el tratamiento antirretroviral. Algunos autores han comunicado asociación entre el GIMc y algunas familias de fármacos anti-rretrovirales como los IP.<sup>6,127</sup>

A pesar de todo ello, a día de hoy, las guías clínicas de manejo del paciente con infección por el VIH no establecen recomendaciones al respecto de la realización sistemática de ecografía carotídea para la evaluación del GIMc y para la detección de placa carotídea. No hemos detectado ningún estudio en la literatura que determine la utilidad de la ecografía carotídea, en términos de morbilidad o mortalidad, en personas con infección por el VIH.

En definitiva, los datos de los que disponemos a día de hoy ponen de manifiesto que la infección por el VIH modifica el comportamiento del GIMc, así como predispone a la aparición de placa aterosclerótica. Ambos hallazgos son una manifestación más de la aterosclerosis acelerada y del envejecimiento vascular precoz que sufren las personas con infección por el VIH, donde la cascada de la inflamación parece tener una importancia crucial, pero donde todavía quedan muchas preguntas por responder.



## **4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



## 4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Uno de los grandes retos en el manejo del paciente con infección por el VIH es la prevención del riesgo cardiovascular. Su importancia ha ido *in crescendo* a lo largo de los últimos años, conforme ha ido aumentando la eficacia y disminuyendo los efectos colaterales del tratamiento antirretroviral.

La ecografía carotídea nos permite conocer, con una pequeña inversión de tiempo y con escasa repercusión económica, la situación vascular real de los pacientes que acuden a nuestra consulta. Mediante esta técnica, podemos evaluar dos marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular: el grosor de la íntima-media carotídea y la placa aterosclerótica carotídea. Con cierta frecuencia, hemos observado que personas infectadas por el VIH consideradas de “bajo riesgo” cardiovascular (por algunas de las escalas predictivas actuales), se presentan con lesiones vasculares compatibles con las de un paciente de alto riesgo.

Siguiendo el razonamiento previo, el uso de la ecografía carotídea aporta información de interés, que podría ser de utilidad para tomar decisiones en la práctica clínica diaria del especialista en VIH. En pacientes con infección por el VIH que tienen lesiones vasculares subclínicas objetivadas por ecografía, no se ha estudiado prospectivamente el efecto beneficioso que podría suponer una profilaxis médica intensiva, así como la implementación de estrategias basadas en los cambios del estilo de vida. Por ello, a día de hoy no existe evidencia que permita establecer recomendaciones salvo el criterio de cada facultativo. Sin embargo, sabemos que los pacientes con lesiones vasculares subclínicas tienen un riesgo cardiovascular más elevado, por lo que debería contemplarse una vigilancia clínica estrecha, así como la planificación inmediata de una estrategia de prevención óptima que se adecúe a las necesidades del paciente.

La prevalencia y el riesgo de enfermedad cardiovascular varían en función de las áreas geográficas y las características clínicas de la población objetivo. Que tengamos constancia, existen pocos estudios con personas infectadas

por el VIH en España que describan cómo se distribuye el GIMc en estos pacientes, la prevalencia de aterosclerosis subclínica y la prevalencia de placa aterosclerótica carotídea.

Actualmente, la evaluación del riesgo cardiovascular se realiza mediante el uso de escalas predictoras que incluyen variables clínicas y analíticas. Es un hecho conocido que las escalas sobreestiman o infraestiman el riesgo si se aplican en poblaciones con características clínicas particulares. Que tengamos constancia, no existen estudios previos en nuestra región que analicen las capacidades de clasificación y predicción de las escalas de riesgo cardiovascular de uso más frecuente en las personas con infección por el VIH.

En definitiva, con este trabajo pretendemos describir la situación vascular de los pacientes de nuestra área, analizar los factores que se asocian al aumento del GIMc y la presencia de placa carotídea, y estudiar la capacidad clasificatoria y predictora de algunas de las ecuaciones para la estimación de riesgo cardiovascular más extendidas en la práctica clínica en nuestro medio.

## **5. HIPÓTESIS**



## 5. HIPÓTESIS

En las personas con infección por el VIH de nuestro medio se presupone que la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica es más elevada que en la población general y que este aumento viene dado en mayor medida por la influencia de los FRCV clásicos. Desconocemos el grado en el que los factores relacionados con la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral podrían asociarse al desarrollo de aterosclerosis carotídea subclínica en estos pacientes.

Las ecuaciones de predicción del riesgo cardiovascular que se usan en la población general no clasifican correctamente el riesgo de las personas con infección por el VIH. Pensamos que la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica determinada por el aumento del GIMc y/o la presencia de placa aterosclerótica subclínica, son dos marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular con una alta prevalencia en los pacientes que son clasificados como de bajo riesgo cardiovascular, utilizando exclusivamente los modelos predictivos existentes.

La capacidad predictiva y exactitud de la ecuación del estudio *The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)* para discriminar la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica, a pesar de estar diseñada con el objetivo de predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH, podría no ser superior a las de otros modelos predictivos usados en población general.



## **6. OBJETIVOS**



## 6. OBJETIVOS

- Estimar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en arteria carótida en una población de personas infectadas por el VIH en dos áreas de salud de la Región de Murcia y determinar los factores de riesgo asociados.
- Estimar la prevalencia de placa carotídea en una población de personas infectadas por el VIH en dos áreas de salud de la Región de Murcia y determinar los factores de riesgo asociados.
- Describir los valores del grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con infección por el VIH en distintos territorios de la arteria carótida y establecer su distribución según sexo, edad, presencia de factores de riesgo cardiovascular y estratificación del riesgo cardiovascular.
- Describir la estratificación del riesgo cardiovascular de la población infectada por el VIH utilizando los modelos predictivos de riesgo de los estudios de Framingham, *Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)* y *The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)*.
- Estudiar la capacidad de los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D para clasificar correctamente a los individuos de bajo riesgo cardiovascular, según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.
- Estudiar la capacidad predictora y exactitud de las ecuaciones para la estimación de riesgo cardiovascular según los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D, en la detección de aterosclerosis carotídea subclínica y placa carotídea subclínica.
- Elaborar un nomograma predictor de aterosclerosis subclínica en personas con infección por el VIH, que permita estimar el riesgo con una capacidad predictora no inferior a los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D, mediante el uso de un número reducido de variables.



## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 DISEÑO**

Se trata de un estudio transversal, descriptivo y analítico de una base de datos prospectiva multicéntrica.

### **7.2 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

La población diana del presente estudio fueron pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, diagnosticados de infección por VIH y que seguían un control regular en la consulta por un especialista en Enfermedades Infecciosas.

Se consideraron pacientes accesibles todos aquellos que acudían regularmente a la consulta de enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía y del Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia, España.

Los citados hospitales son centros de referencia de segundo nivel de las áreas de salud VI y VII de la Región de Murcia. El área VI (de la Vega Media del Segura) atiende a una población total de 264 262 personas, mientras que el área VII (Murcia Este) atiende a un total de 198 069 personas.<sup>152</sup>

### **7.3 PERIODO TEMPORAL**

Las mediciones del grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) comprenden un periodo de 10 años, desde el año 2008 hasta el año 2017.

## **7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

**Criterios de inclusión:** Sujetos mayores de 18 años, diagnosticados de infección por el VIH y en seguimiento en la consulta de Enfermedades Infecciosas de los centros incluidos en el estudio, que dieron su consentimiento firmado para la realización de una ecografía carotídea.

**Criterios de exclusión:** Ausencia de datos antropométricos, epidemiológicos y analíticos, al menos en el mes previo o mes posterior a la realización de la ecografía carotídea.

## **7.5 VARIABLES**

### **7.5.1 VARIABLES DEPENDIENTES**

- Grosor de la íntima-media carotídea (GIMc):
  - Medido en milímetros de grosor en arteria carótida común (ACC) y bulbo carotídeo (BC) de ambos territorios carotídeos izquierdo y derecho (ACCI y BCI, ACCD y BCD).
  - Determinado como la media aritmética del total de las mediciones realizadas para cada segmento arterial.
- Grosor medio de la íntima-media carotídea (AC media), como variable compuesta de arteria carótida común izquierda y derecha:
  - Determinado como la media aritmética del total de las mediciones realizadas en ambos territorios carotídeos.
- Placa aterosclerótica en la arteria carotídea (PC).
  - Definida como la presencia de una protrusión focal intimal significativa hacia el lumen arterial.
- Aterosclerosis carotídea subclínica (AcS). Esta definición se ha ajustado a los criterios seleccionados en estudios previos de calidad y documentos de consenso para la medición mediante ultrasonidos del grosor de la íntima-media carotídea.<sup>12,14-16,25,146</sup> Esta variable puede incluir cualquiera de los siguientes conceptos:

- GIMc en la carótida común >0,80 mm (izquierda y/o derecha).
- GIMc en bulbo carotídeo >1,00 mm (izquierdo y/o derecho).
- Presencia de una placa carotídea.

### **Determinación del grosor de la íntima-media carotídea y definición de placa carotídea**

Para determinar el GIMc se utilizó un ecógrafo de alta resolución modelo *Sonosite micro Maxx® HFL38* con una sonda lineal vascular de 6-13 MHz. Las determinaciones del GIMc se realizaron en modo-B (bidimensional), con el paciente en decúbito supino, de forma manual (sin asistencia por software) y mediante una técnica estandarizada.<sup>15,16,26,53</sup>

Se midió el GIMc consecutivamente en las arterias carótidas de ambos lados, incluyendo la arteria carótida común y el bulbo carotídeo. Para cada segmento arterial se realizaron tres mediciones, con un total de 12 mediciones por paciente.

Se registró la existencia de placa cuando se detectó una protrusión focal íntimal hacia el lumen arterial de 0,5 mm, cuando ésta supuso el 50% del GIMc, o bien cuando el GIMc fue superior a 1,50 mm.

Todas las medidas fueron realizadas por el mismo operador previamente entrenado en la técnica.

#### **7.5.2 VARIABLES GENERALES**

En el diseño del estudio se incluyeron las siguientes variables independientes:

- Variables demográficas: sexo (hombre o mujer) y fecha de nacimiento.
- Variables antropométricas: peso (Kg), talla (cm), índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

- Factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo activo, condición de ex-fumador, hipertensión arterial, uso de antihipertensivos, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad (definida como un IMC  $>30$  Kg/m<sup>2</sup>) y antecedentes familiares de evento cardiovascular prematuro.
- Eventos cardiovasculares y afectación de órgano diana: cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y enfermedad renal crónica.
- Variables analíticas generales: presión arterial sistólica (mmHg), presión arterial diastólica (mmHg), colesterol total (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL) y creatinina (mg/dL).
- Variables analíticas relacionadas con el VIH: carga viral de VIH (copias/ $\mu$ L), nadir de linfocitos T-CD4 (células/ $\mu$ L), linfocitos T-CD4 totales (células/ $\mu$ L), linfocitos T-CD8 totales (células/ $\mu$ L) y cociente de linfocitos T CD4/CD8.
- Variables no analíticas relacionadas con el VIH: coinfección por VHC, duración de la exposición al VIH desde el diagnóstico virológico (meses) y duración de la exposición al VIH sin TAR (meses).
- Variables relacionadas con el TAR: duración de la exposición al TAR (meses), no uso de TAR, tratamiento acumulado con IP de duración superior a doce meses, uso de ITIAN, uso de ITINAN y uso de INI. Se consideró “tratamiento estable” con el fármaco si el paciente fue tratado, al menos, durante el último año de seguimiento en la consulta.
- Variables de riesgo cardiovascular: Framingham (%), SCORE (%) y D:A:D (%). 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 a la población española (tabla 5).<sup>9,35,153,154</sup> Se eligieron las escalas de riesgo cardiovascular Framingham y SCORE por ser dos modelos predictivos frecuentemente utilizados en nuestro medio para predecir el riesgo cardiovascular en la población general. El modelo predictivo del D:A:D es el único que está ampliamente aceptado en pacientes con infección por el VIH.

**Tabla 5.** Adaptación de las ecuaciones de Framingham, SCORE y D:A:D para su procesamiento estadístico mediante el software SPSS Statistics v.24.<sup>9,35,153</sup>

Modelo	Ecuación adaptada a SPSS
<b>Framingham (hombres)</b>	$100 * (1 - 0.88936 ** \text{EXP}((\text{LN}(\text{EDAD}) * 3.06117) + (\text{LN}(\text{COL\_TOT}) * 1.12370) - (\text{LN}(\text{COL\_HDL}) * 0.93263) + (\text{LN}(\text{PAS}) * (\text{ANY}(\text{ANTI\_HTA},0) * 1.93303 + \text{ANY}(1,\text{ANTI\_HTA}) * 1.99881)) + (\text{ANY}(1,\text{FUMADOR}) * 0.65451) + (\text{ANY}(1,\text{DIABETES}) * 0.57367) - 23.9802))$
<b>Framingham (mujeres)</b>	$100 * (1 - 0.95012 ** \text{EXP}((\text{LN}(\text{EDAD}) * 2.32888) + (\text{LN}(\text{COL\_TOT}) * 1.20904) - (\text{LN}(\text{COL\_HDL}) * 0.70833) + (\text{LN}(\text{PAS}) * (\text{ANY}(\text{ANTI\_HTA},0) * 2.76157 + \text{ANY}(1,\text{ANTI\_HTA}) * 2.82263)) + (\text{ANY}(1,\text{FUMADOR}) * 0.52873) + (\text{ANY}(1,\text{DIABETES}) * 0.69154) - 26.1931))$
<b>SCORE</b>	$\begin{aligned} & ((1 - ((\text{EXP}(-\text{EXP}(((\text{ANY}(\text{SEXO},1) * (-22.1)) + (\text{ANY}(\text{SEXO},2) * (-29.8)))) * (\text{EDAD} - 10) ** ((\text{ANY}(\text{SEXO},1) * (4.71)) + (\text{ANY}(\text{SEXO},2) * (6.36)))))) ** \text{EXP}((0.24 * ((\text{COL\_TOT}*0.02586)-6) + 0.018 * (\text{PAS}-120) + (\text{ANY}(\text{FUMADOR},1) * 0.71)))))) / ((\text{EXP}(-\text{EXP}(((\text{ANY}(\text{SEXO},1) * (-22.1)) + (\text{ANY}(\text{SEXO},2) * (-29.8)))) * (\text{EDAD} - 20) ** ((\text{ANY}(\text{SEXO},1) * (4.71)) + (\text{ANY}(\text{SEXO},2) * (6.36)))))) ** \text{EXP}((0.24 * ((\text{COL\_TOT}*0.02586)-6) + 0.018 * (\text{PAS}-120) + (\text{ANY}(\text{FUMADOR},1) * 0.71)))))) * 100) + ((1 - ((\text{EXP}(-\text{EXP}(((\text{ANY}(\text{SEXO},1) * (-26.7)) + (\text{ANY}(\text{SEXO},2) * (-31.0)))) * (\text{EDAD} - 10) ** ((\text{ANY}(\text{SEXO},1) * (5.64)) + (\text{ANY}(\text{SEXO},2) * (6.62)))))) ** \text{EXP}((0.02 * ((\text{COL\_TOT}*0.02586)-6) + 0.022 * (\text{PAS}-120) + (\text{ANY}(\text{FUMADOR},1) * 0.63)))))) / ((\text{EXP}(-\text{EXP}(((\text{ANY}(\text{SEXO},1) * (-26.7)) + (\text{ANY}(\text{SEXO},2) * (-31.0)))) * (\text{EDAD} - 20) ** ((\text{ANY}(\text{SEXO},1) * (5.64)) + (\text{ANY}(\text{SEXO},2) * (6.62)))))) ** \text{EXP}((0.02 * ((\text{COL\_TOT}*0.02586)-6) + 0.022 * (\text{PAS}-120) + (\text{ANY}(\text{FUMADOR},1) * 0.63)))))) * 100) \end{aligned}$
<b>D:A:D</b>	$(1 - 0.9853 ** \text{EXP}((3.1777 * \text{LN}(\text{EDAD}) + (\text{ANY}(\text{SEXO},1) * 0.343856) + (\text{ANY}(\text{DIABETES},1) * 0.7311945) + (\text{ANY}(\text{FAM\_CV},1) * 0.329772) + (\text{ANY}(\text{FUMADOR},1) * 0.8157995) + \text{ANY}(\text{FUMADOR},2) * 0.2394822 + 1.0925460 * \text{LN}((\text{COL\_TOT}) * 0.02586) - 0.5194359 * \text{LN}((\text{COL\_HDL}) * 0.02586) + 1.517874 * \text{LN}(\text{PAS}) - 0.1137227 * (\text{LN}(\text{CD4\_TOT}))/(\text{LN}(2)))) - (3.1777 * \text{LN}(40.412) + 0.343856 * 0.7442 + 0.7311945 * 0.0308 + 0.3297720 * 0.0840 + 0.8157995 * 0.5217 + 0.2394822 * 0.1670 + 1.0925460 * \text{LN}(5.001) - 0.519436 * \text{LN}(1.214) + 1.517874 * \text{LN}(123.651) - 0.1137227 * (\text{LN}(482.099))/(\text{LN}(2)))) * 100$

## **Escala de riesgo cardiovascular del modelo de la cohorte de Framingham**

La escala de riesgo cardiovascular basada en la cohorte de Framingham se fundamenta en un modelo multivariable que incluye distintos ítems ampliamente aceptados como factores de riesgo cardiovascular. Esta escala está pensada para su uso en atención primaria. Su diseño adopta como objetivo primario una variable compuesta para enfermedad coronaria (que incluye muerte por esta causa, infarto de miocardio, insuficiencia coronaria y angina), eventos cerebrovasculares (que incluye ictus isquémico, ictus hemorrágico y accidente isquémico transitorio), enfermedad arterial periférica (que incluye claudicación intermitente) e insuficiencia cardíaca. Estima el riesgo para cualquier evento cardiovascular a 10 años. Los pacientes con una puntuación menor del 10% se consideran de “bajo riesgo”, aquellos con puntuación entre 10-20% de “riesgo intermedio” y los pacientes con puntuación mayor de 20% de “alto riesgo”. Las variables que contempla este modelo son: edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total, colesterol HDL, tratamiento con antihipertensivos, diabetes mellitus y tabaquismo activo.<sup>153</sup>

## **Escala de riesgo cardiovascular del modelo de la cohorte del *Systematic COronary Risk Estimation (SCORE)***

La escala de riesgo cardiovascular del proyecto *Systematic COronary Risk Estimation (SCORE)* se diseñó como una herramienta para predecir el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares en el ámbito de población europea, ya que se comprobó que en algunas poblaciones el algoritmo de la cohorte de Framingham supraestimaba el riesgo coronario. El objetivo primario fue la mortalidad cardiovascular, incluyendo en el análisis un modelo para enfermedad coronaria y otro para eventos cardiovasculares no coronarios. SCORE estima el riesgo de muerte a 10 años. Considera de “bajo riesgo” a los pacientes con puntuación menor del 1%, de “riesgo moderado” entre 1-4%, de “alto riesgo” entre 5-9% y de “muy alto riesgo” a pacientes por encima del 10%. Las variables

que incluye la ecuación son: edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo activo. En el presente estudio se ha empleado la adaptación de la ecuación a modelos de bajo riesgo, al cual pertenece la población española.<sup>35</sup>

### **Escala de riesgo cardiovascular del modelo de la cohorte *Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D)***

Esta escala de riesgo cardiovascular fue creada con idéntico propósito que la de la cohorte de Framingham, con la salvedad de estar diseñada para estimar el riesgo de evento un cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. El objetivo primario compuesto fue definido como los casos incidentes de infarto de miocardio sintomáticos (no se consideró los infartos de miocardio silentes), ictus, procedimientos cardiovasculares invasivos y muertes de causa cardiovascular. Este modelo predice el riesgo de tener un evento cardiovascular a los 5 años. Se considera “bajo riesgo” una puntuación por debajo del 1%, “riesgo moderado” entre 1-5%, “riesgo alto” entre 5-10% y “riesgo muy alto” por encima del 10%. Esta ecuación tiene dos versiones, una de ellas con 13 variables y otra reducida con 10 variables. En este estudio hemos considerado el modelo reducido que incluye las variables: edad, sexo, exfumador o fumador activo, historia familiar de enfermedad cardiovascular, diabetes, linfocitos T-CD4 totales, presión arterial sistólica, colesterol total y colesterol HDL. El modelo completo considera, además de las anteriores, el tratamiento con abacavir, el tiempo de exposición a IP y el tiempo de exposición a ITINAN.<sup>9,148</sup>

## **7.6 FUENTES Y RECOGIDA DE DATOS**

Los datos correspondientes a la medición del grosor de la íntima-media carotídea y la presencia o no de placa carotídea fueron obtenidos sistemáticamente de manera prospectiva. El resto de variables de los pacientes de la muestra se obtuvieron de la historia clínica electrónica o de la historia clínica en papel digitalizada en el entorno clínico documental del centro según cada caso.

## **7.7 TAMAÑO MUESTRAL**

La estimación del tamaño muestral se ha realizado para la consecución del objetivo principal, es decir, calcular la prevalencia de aterosclerosis subclínica. Teniendo en cuenta que la población con infección por VIH de nuestra área se estima en 450 pacientes, con un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5% y una proporción estimada de aterosclerosis carotídea subclínica aproximadamente de entre 30 y 40%, se precisan 203 pacientes. Considerando la posibilidad de hasta un 10% de pérdidas, se precisan 215 pacientes.

## **7.8 SELECCIÓN DE CASOS**

Se seleccionaron todos los casos disponibles incluidos en la base de datos de ecografía carotídea. Los pacientes incluidos en la citada base de datos fueron aquellos que aceptaron la realización de la prueba y firmaron el consentimiento. Los pacientes fueron informados convenientemente del procedimiento durante una visita sucesiva en la consulta de Enfermedades Infecciosas.

## **7.9 ANÁLISIS DE DATOS**

Las características basales de la población estudiada se presentan mediante la descripción de las variables. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentan como media y desviación estándar. Las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se presentan como mediana y rango intercuartílico. Para determinar la distribución normal de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se expresan como frecuencia (n) y tanto por ciento (%).

Para establecer asociaciones entre grupos se utilizó la prueba de la T de Student si la variable cuantitativa tenía una distribución normal y la prueba de la U de Mann-Whitney si la distribución no era normal. Para comparar más de

dos grupos cuando la distribución no fue normal se empleó la prueba de Kruskal-Wallis. Para comparar variables categóricas se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado. Para estudiar la asociación entre variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson si la variable era normal y la correlación de Spearman si no lo era. Las variables estadísticamente significativas (con un valor de p menor de 0,05) y aquellas clínicamente relevantes se agruparon en distintos modelos de regresión logística binaria para la identificación de factores de riesgo independientes. Con el objeto de determinar la capacidad discriminativa de los modelos predictivos de riesgo vascular para predecir aterosclerosis subclínica y placa carotídea se utilizaron curvas ROC (*receiver operating characteristics*) y el índice de Youden. Para comparar las curvas ROC se utilizó la prueba de DeLong. Para analizar la exactitud de los modelos entre la estimación del riesgo cardiovascular y la presencia de aterosclerosis subclínica o placa determinada por ecografía carotídea, se calculó la concordancia mediante el índice Kappa de Cohen. Con el objetivo de elaborar los nomogramas predictores de aterosclerosis carotídea subclínica, se seleccionaron las variables que resultaron factores predictores independientes en los modelos de regresión logística y mediante el software 'R' se aplicó la librería "rms", más los comandos "datadist" y "nomogram". La significación estadística se consideró para valores de p inferiores a 0,05. Los cálculos estadísticos fueron realizados mediante los paquetes estadísticos SPSS Statistics v24 y el software libre 'R' (*The R Project for Statistical Computing*).

## **7.10 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Previamente a la realización del presente estudio, se han tenido en cuenta las siguientes limitaciones:

1. Al igual que ocurre con otros estudios similares en la literatura, la carencia de una definición clara y consensuada por la comunidad científica respecto a los niveles de corte del grosor de la íntima-media carotídea que definen "aterosclerosis subclínica", dificultan la comparación de los datos con los de otros estudios. Este sesgo se ha intentado corregir haciendo uso de las

definiciones más extendidas y que han sido empleadas en otros estudios con diseños de calidad.

2. La ausencia de un grupo control con individuos no infectados por el VIH, de similares características clínicas a los sujetos del estudio, no nos permite establecer una comparativa con la población general en nuestro entorno. No obstante, en relación a las mediciones del grosor de la íntima-media carotídea, disponemos de valores de referencia para la población general en estudios recientes realizados en nuestro país con el fin de determinar los percentiles en una población normal.
3. La mayoría de los pacientes del estudio se encontraban en tratamiento antirretroviral en el momento de la medición del GIMc y no se determinó el tiempo de administración acumulado para cada familia o combinación de fármacos, por lo que los efectos derivados del uso del TAR podrían estar infraestimados.
4. La mayoría de los pacientes del estudio se encontraban en una situación virológica controlada y partían de una buena situación inmune en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH, con un nadir de linfocitos T-CD4 considerablemente elevados respecto a otras series. Este hecho podría tener influencia sobre todas aquellas variables relacionadas con la infección por el VIH, que podrían estar infraestimadas.
5. La naturaleza transversal del estudio condiciona que todas aquellas asociaciones halladas no puedan ser atribuidas a causalidad.

## **7.11 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

El presente estudio está sujeto a los principios adoptados por la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki, 1964) y revisiones posteriores. Se adoptan y siguen las Normas de Buena Práctica Clínica dictadas por la Conferencia Internacional de Armonización de Directrices sobre Buena Práctica

Clínica. Asimismo, se aboga por el cumplimiento de los requisitos de la ley 14/2007 del 3 de julio de Investigación Biomédica.

## **7.12 TRATAMIENTO DE LOS DATOS**

Para la realización de este estudio, una vez obtenidos los datos se procedió a la codificación de los números de historia en un fichero protegido con una clave de 64 bits, e independiente de la base de datos. A tal efecto, en la base de datos cada paciente tiene asignado un código alfanumérico que no guarda relación alguna con sus datos identificativos, de tal manera que la información perteneciente a los pacientes está anonimizada siendo imposible la identificación de ningún paciente. La información de cada paciente volcada en la base de datos figura por lo tanto irreversiblemente disociada.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica cumpliendo lo estipulado en la Ley Orgánica 15/1999.



## **8. RESULTADOS**



## 8. RESULTADOS

### 8.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

En este estudio se incluyeron 235 pacientes que cumplieron los criterios de selección. En la tabla 6 se resumen las características clínicas de los pacientes.

La edad media de la muestra fue de 45,6 años (DE 10,3 años), con un rango de 22 – 78 años y una proporción de hombres del 76,6%.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos fue: hipertensión arterial 22,1%, diabetes mellitus 7,7%, dislipemia 29,4%, obesidad 14,9%, tabaquismo activo 53,6%, exfumador 11,1% y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana 6,0%. La prevalencia de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa fue del 5,5% (cardiopatía isquémica en 3,0% y enfermedad vascular cerebral en 2,6%). La proporción de pacientes con enfermedad renal crónica fue del 3,0%. La prevalencia de obesidad fue más alta en mujeres, sin diferencias significativas al comparar el IMC entre ambos grupos.

Respecto a la situación inmuno-virológica, el 95,3% de pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral, el 58,3% tenían la CV <20 copias/ $\mu$ L y el 70,2% una CV <50 copias/ $\mu$ L. La mediana del nadir de linfocitos T-CD4 fue 218 céls/ $\mu$ L (RIC 100 – 331 céls/ $\mu$ L). La mediana de linfocitos T-CD4 totales fue 640 céls/ $\mu$ L (RIC 410 – 870 céls/ $\mu$ L). La mediana de linfocitos T-CD8 totales fue 958 céls/ $\mu$ L (RIC 676 – 1222 céls/ $\mu$ L). La mediana del cociente CD4/CD8 fue 0,71 (RIC 0,41 – 0,99).

En relación al tratamiento antirretroviral, el 40% recibían IP, el 82,1% ITIAN, el 46,8% ITINAN, el 11,9% INI y un 4,7% de pacientes se encontraba sin TAR en el momento del estudio.

La mediana del tiempo de exposición al VIH fue de 97 meses (RIC 49 – 216 meses). La mediana del tiempo con infección por el VIH sin TAR fue 12 meses (RIC 1 – 39 meses). La mediana del tiempo total de exposición al TAR fue 63 meses (RIC 23 – 156 meses). Existieron diferencias en el tiempo de exposición total al VIH que fue menor en hombres (Mann-Whitney  $U = 3.800$ ;  $Z = -2,01$ ;  $p = 0,044$ ) y en el tiempo de exposición al VIH sin TAR que fue menor en hombres (Mann-Whitney,  $U = 2.712$ ;  $Z = -2,39$ ;  $p = 0,017$ ).

Respecto a la predicción del riesgo cardiovascular, la mediana del riesgo según el modelo de Framingham fue de 8,2% (IC 95% 3,6 – 15,3 %), según el modelo de SCORE fue de 0,6% (IC 95% 0,1 – 1,6 %) y según el modelo del D:A:D fue de 2,2% (IC 95% 1,0 – 4,1 %). Existieron diferencias en la puntuación de las escalas de riesgo cardiovascular, siendo más elevada en hombres en las escalas de Framingham (Mann-Whitney,  $U = 2.434$ ;  $Z = -5,70$ ;  $p < 0,001$ ), SCORE (Mann-Whitney,  $U = 2.337$ ;  $Z = -5,92$ ;  $p < 0,001$ ) y D:A:D (Mann-Whitney,  $U = 3.109$ ;  $Z = -4,17$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 6.** Características clínicas de los pacientes de la muestra.

	Total (n = 235)	Hombres (n = 180)	Mujeres (n = 55)	p
<b>Edad (años) — M (DE)</b>	45,6 (10,3)	46,1 (10,8)	44,2 (8,0)	0,179
<b>Sexo — n (%)</b>				
Hombre	180 (76,6)			
Mujer	55 (23,4)			
<b>Variables antropométricas — M (DE)</b>				
Peso (Kg)	74,2 (14,8)	76,6 (14,1)	66,2 (14,1)	<0,001
Talla (cm)	169,7 (9,0)	172,6 (7,6)	159,9 (5,9)	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,7 (4,6)	25,7 (4,2)	26,0 (5,8)	0,749
<b>Presión arterial (mmHg) — M (DE)</b>				
PAS	129 (18)	131 (18)	123 (18)	0,007
PAD	79 (11)	80 (11)	76 (12)	0,020
<b>Perfil lipídico (mg/dL) — M (DE)</b>				
Colesterol total	188 (48)	187 (49)	192 (45)	0,493
Colesterol LDL	108 (41)	108 (43)	110 (34)	0,779
Colesterol HDL	48 (15)	45 (14)	58 (16)	<0,001
Triglicéridos	163 (96)	174 (99)	127 (73)	<0,001
<b>Creatinina (mg/dL) — M (DE)</b>	0,88 (0,20)	0,94 (0,19)	0,70 (0,14)	<0,001
<b>Factores de riesgo vascular — n (%)</b>				
Hipertensión arterial	52 (22,1)	42 (23,3)	10 (18,2)	0,421
Diabetes mellitus	18 (7,7)	16 (8,9)	2 (3,6)	0,200
Dislipemia	69 (29,4)	55 (30,6)	14 (25,5)	0,467
Obesidad	35 (14,9)	22 (12,2)	13 (23,6)	0,039
Tabaquismo activo	126 (53,6)	94 (52,2)	32 (58,2)	0,438
Exfumador	26 (11,1)	22 (12,2)	4 (7,3)	0,306
Antecedentes familiares de EvCV	14 (6,0)	12 (6,7)	2 (3,6)	0,406
Algún FRCV	193 (82,1)	148 (82,2)	45 (81,8)	0,945
1 FRCV	94 (40,0)	70 (38,9)	24 (43,6)	0,529
2 FRCV	67 (28,5)	54 (30,0)	13 (23,6)	0,360
3 o más FRCV	32 (13,6)	24 (13,3)	8 (14,5)	0,819
<b>Afectación de órgano — n (%)</b>				
Cardiopatía isquémica	7 (3,0)	7 (3,9)	0	0,138
Enfermedad vascular cerebral	6 (2,6)	5 (2,8)	1 (1,8)	0,693
Evento cardiovascular previo	13 (5,5)	12 (6,7)	1 (1,8)	0,169
Enfermedad renal crónica	7 (3,0)	7 (3,9)	0	0,138
<b>Coinfección con VHC — n (%)</b>	71 (30,2)	51 (28,3)	20 (36,4)	0,256
<b>CV de VIH (copias/μL) — Me (RIC)</b>	20 (0 – 76)	20 (0 – 92)	0 (0 – 52)	0,117
<b>CV de VIH — n (%)</b>				
<20 copias/μL	137 (58,3)	101 (56,1)	36 (65,5)	0,219
<50 copias/μL	165 (70,2)	124 (68,9)	41 (74,5)	0,422
<b>Linfocitos — Me (RIC)</b>				
Nadir CD4 (células/μL)	218 (100 – 331)	213 (93 – 340)	230 (125 – 325)	0,715
CD4 (células/μL)	640 (410 – 870)	644 (397 – 890)	575 (427 – 788)	0,729
CD8 (células/μL)	958 (676 – 1222)	987 (702 – 1285)	809 (580 – 1058)	0,023
Cociente CD4/CD8	0,71 (0,41 – 0,99)	0,66 (0,39 – 0,99)	0,76 (0,49 – 0,97)	0,216
<b>Tipos de TAR — n (%)</b>				
Sin TAR	11 (4,7)	8 (4,4)	3 (5,5)	0,756
IP	94 (40,0)	71 (39,4)	23 (41,8)	0,753
ITIAN	193 (82,1)	150 (83,3)	43 (78,2)	0,383
ITINAN	110 (46,8)	86 (47,8)	24 (43,6)	0,590
INI	28 (11,9)	20 (11,1)	8 (14,5)	0,491

IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. FRCV, factor de riesgo cardiovascular. VHC, virus de la hepatitis C. CV, carga viral. TAR, tratamiento antirretroviral. IP, inhibidores de la proteasa. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINAN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. INI, inhibidores de la integrasa. EvCV, evento cardiovascular.

**Tabla 6** (continuación). Características clínicas de los pacientes de la muestra.

	<b>Total (n = 235)</b>	<b>Hombres (n = 180)</b>	<b>Mujeres (n = 55)</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo IP acumulado — n (%)</b>				
>12 meses	110 (46,8)	84 (50,0)	26 (49,1)	0,905
<b>Exposición VIH (meses) — Me (RIC)</b>	97 (49 – 216)	90 (46 – 205)	132 (60 – 230)	<b>0,044</b>
<b>VIH sin TAR (meses) — Me (RIC)</b>	12 (1 – 39)	9 (1 – 30)	24 (2 – 71)	<b>0,017</b>
<b>Exposición TAR (meses) — Me (RIC)</b>	63 (23 – 156)	66 (24 – 158)	59 (23 – 152)	0,910
<b>Escalas de RCV (%) — Me (RIC)</b>				
Framingham	8,2 (3,6 – 15,3)	10,4 (4,7 – 18,0)	3,5 (1,6 – 7,6)	<b>&lt;0,001</b>
SCORE	0,6 (0,1 – 1,6)	0,8 (0,2 – 2,0)	0,1 (0,0 – 0,5)	<b>&lt;0,001</b>
D:A:D	2,2 (1,0 – 4,1)	2,7 (1,1 – 4,5)	1,4 (0,5 – 2,3)	<b>&lt;0,001</b>

TAR, tratamiento antirretroviral. IP, inhibidores de la proteasa. RCV, riesgo cardiovascular

## 8.2 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA MUESTRA SEGÚN LOS MODELOS PREDICTIVOS DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D

Se estratificó a los pacientes del estudio según los grupos de riesgo cardiovascular para cada modelo (figuras 13, 14 y 15). Según el modelo de Framingham el 16,6% de pacientes se clasificó como RCV alto, el 26,0% como RCV moderado y el 57,4% como RCV bajo. Según el modelo de SCORE el 4,7% se clasificó como de RCV alto o muy alto, el 30,2% como RCV moderado y el 65,1% como RCV bajo. Según el modelo del D:A:D el 17,0% de los pacientes se clasificó como RCV alto o muy alto, el 57,0% como RCV moderado y el 26,0% como RCV bajo.

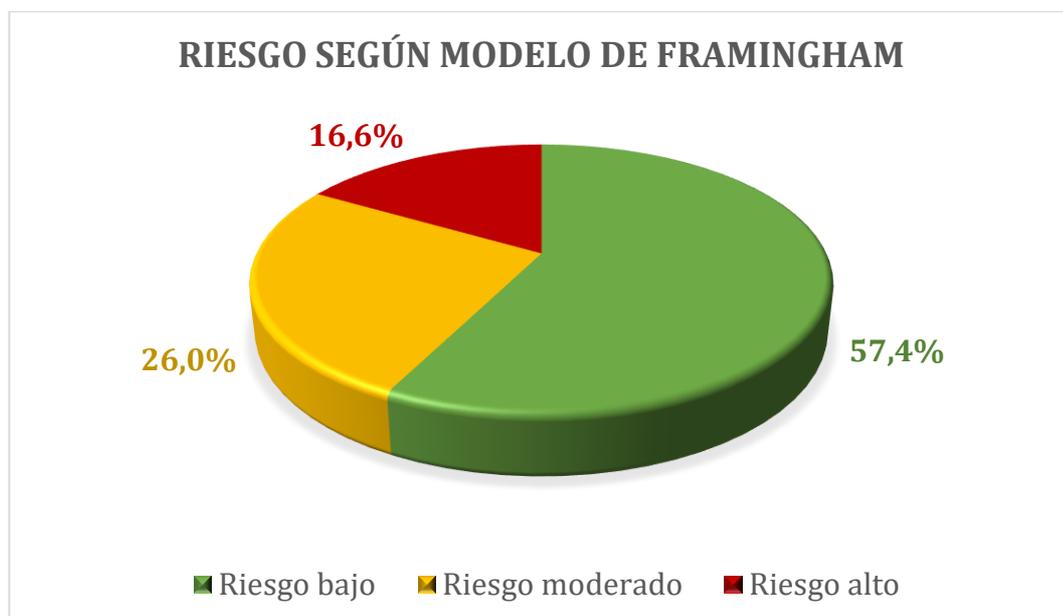


Figura 13. Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de Framingham.

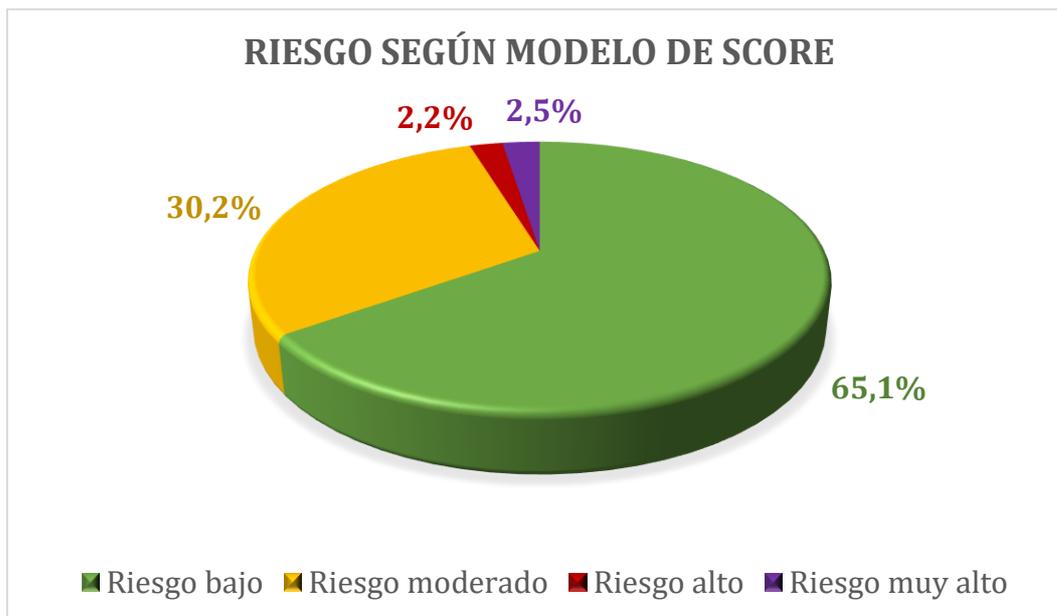


Figura 14. Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de SCORE.

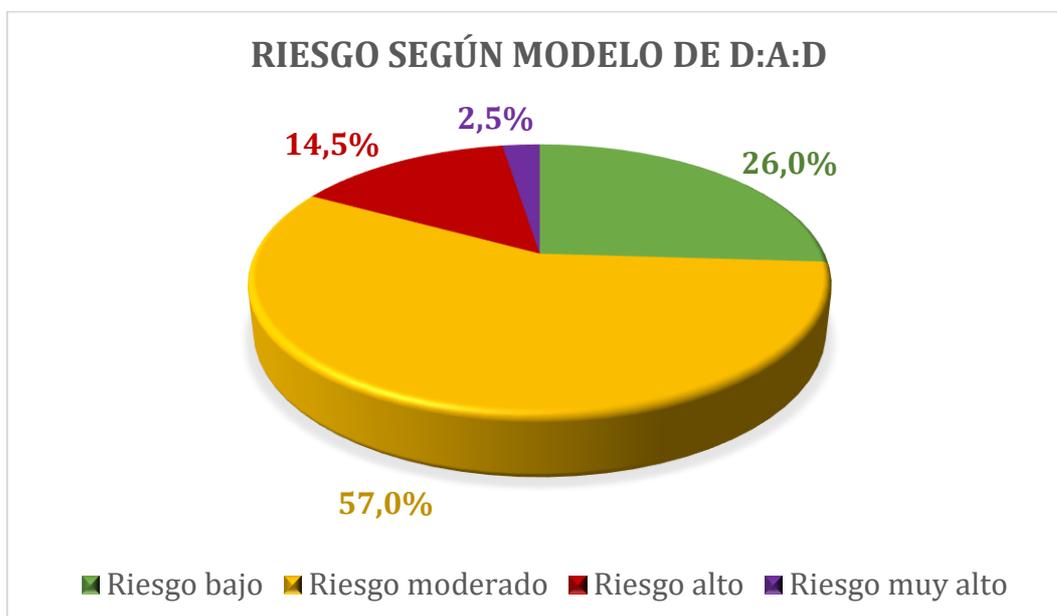


Figura 15. Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de D:A:D.

### 8.2.1 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES JÓVENES (MENORES DE 50 AÑOS)

En pacientes menores de 50 años según el modelo Framingham el 5,7% se clasificó como RCV alto, el 18,2% como RCV moderado y el 76,1% como RCV bajo. Según el modelo SCORE el 0% se clasificó como de RCV alto o muy alto, el 14,5% como RCV moderado y el 85,5% como RCV bajo. Según el modelo D:A:D el 6,3% de los pacientes se clasificó como RCV alto o muy alto, el 55,3% como RCV moderado y el 38,4% como RCV bajo.

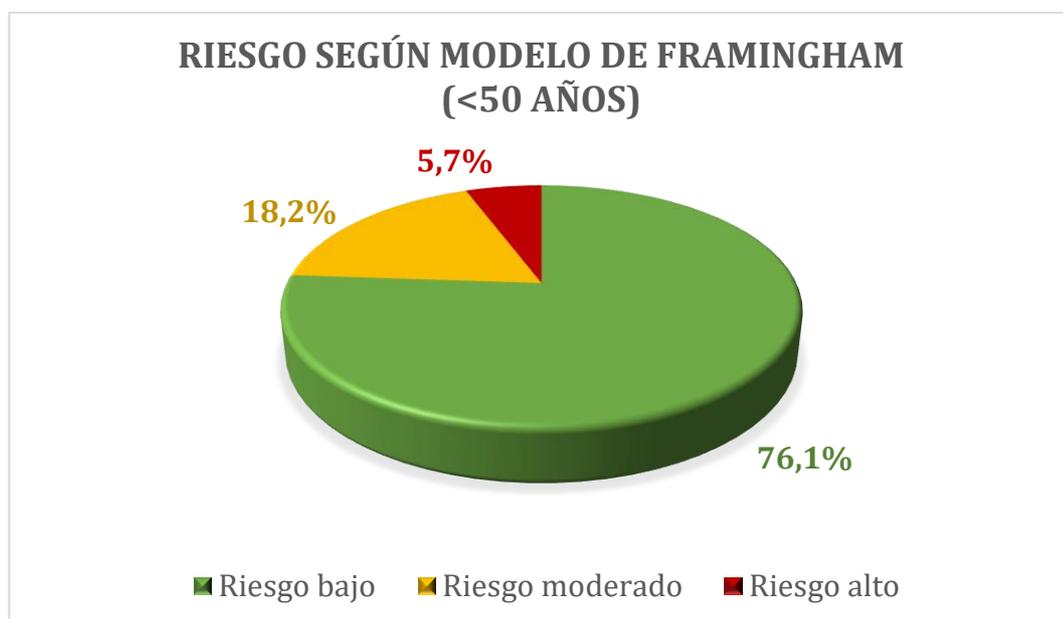
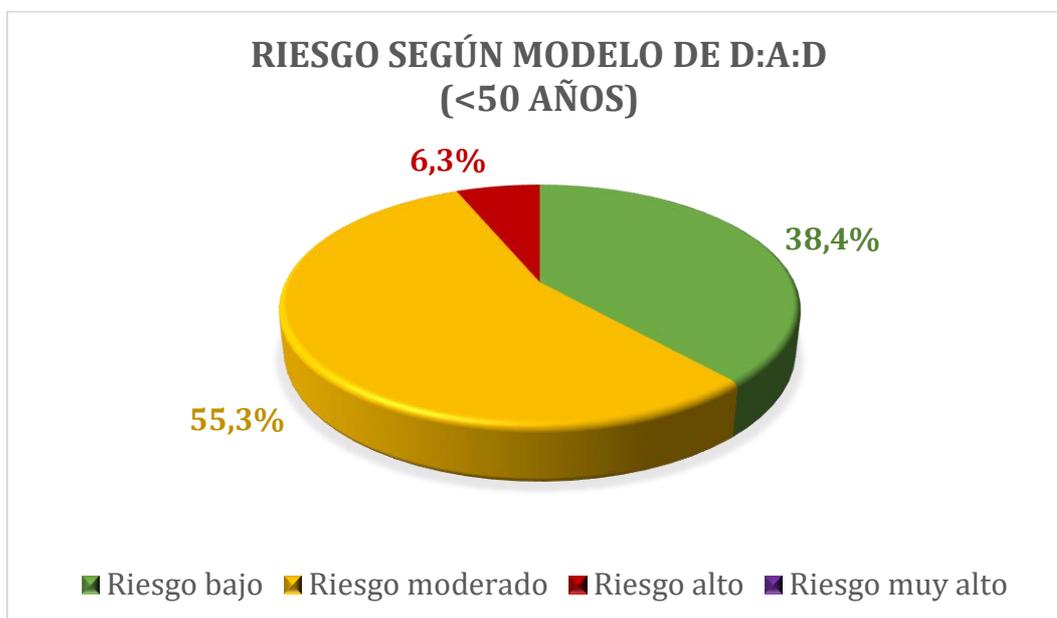


Figura 16. Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de Framingham en menores de 50 años.



**Figura 17.** Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de SCORE en menores de 50 años.



**Figura 18.** Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes según la puntuación del modelo predictivo de D:A:D en menores de 50 años.

### 8.3 ANÁLISIS DEL GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

En la población de nuestro estudio, la mediana del GIMc del promedio de todos los segmentos (ACm) fue de 0,75 mm (RIC 0,65 – 0,89 mm).

Según los distintos territorios carotídeos estudiados, la mediana del GIMc para arteria carótida común fue de 0,65 mm (RIC 0,57 – 0,77 mm) en ACCI y de 0,61 mm (RIC 0,53 – 0,72 mm) en ACCD (Mann-Whitney,  $U = 24\ 153$ ;  $Z = -2,281$ ;  $p = 0,023$ ). Mientras que para bulbo carotídeo la mediana del GIMc fue de 0,88 mm (RIC 0,75 – 1,04 mm) en BCI y de 0,86 mm (RIC 0,70 – 1,06 mm) en BCD (Mann-Whitney,  $U = 21\ 674$ ;  $Z = -0,550$ ;  $p = 0,582$ ) (tabla 7).

Existieron diferencias de sexo en el GIMc para la mayoría de los territorios carotídeos estudiados. La diferencia de medianas para la media de todos los segmentos en AC fue de 0,05 mm en los hombres respecto a las mujeres (Mann-Whitney,  $U = 3701$ ;  $Z = -2,831$ ;  $p = 0,005$ ) y de 0,09 mm en ACCI respectivamente (Mann-Whitney,  $U = 3763$ ;  $Z = -2,695$ ;  $p = 0,007$ ) (tablas 7 y 9).

Existieron diferencias de edad en el GIMc. La diferencia de medianas por terciles de edad para la media de todos los segmentos en AC fue de 0,10 mm entre el primer tercil y el segundo tercil (Mann-Whitney,  $U = 1779$ ;  $Z = -4,758$ ;  $p < 0,001$ ) y de 0,14 mm entre el segundo tercil y el tercer tercil (Mann-Whitney,  $U = 1852$ ;  $Z = -5,012$ ;  $p < 0,001$ ). En ACCI la diferencia de medianas fue de 0,09 mm entre el primer tercil y el segundo tercil (Mann-Whitney,  $U = 1740$ ;  $Z = -4,904$ ;  $p < 0,001$ ) y de 0,06 mm entre el segundo tercil y el tercer tercil (Mann-Whitney,  $U = 2038$ ;  $Z = -5,198$ ;  $p = 0,001$ ) (tablas 8 y 9).

**Tabla 7.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica (total y por sexo).

	Total (n = 235)	Hombres (n = 180)	Mujeres (n = 55)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,69 (0,60 – 0,80)	0,60 (0,53 – 0,70)	<b>0,007</b>
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,63 (0,55 – 0,73)	0,58 (0,52 – 0,72)	<b>0,049</b>
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,90 (0,77 – 1,10)	0,80 (0,67 – 0,93)	<b>0,002</b>
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,90 (0,72 – 1,10)	0,80 (0,68 – 0,99)	0,078
ACm	0,75 (0,65 – 0,89)	0,76 (0,68 – 0,90)	0,71 (0,68 – 0,83)	<b>0,005</b>
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	28 (15,6)	7 (12,7)	0,606
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	105 (58,3)	25 (45,5)	0,093

GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

**Tabla 8.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica por terciles de edad.

	T1 ( $\leq 40$ años) (n = 80)	T2 (41-49 años) (n = 79)	T3 ( $\geq 50$ años) (n = 76)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,58 (0,50 – 0,63)	0,67 (0,60 – 0,75)	0,73 (0,66 – 0,88)	<b>&lt;0,001</b>
ACCD	0,57 (0,50 – 0,61)	0,63 (0,53 – 0,73)	0,70 (0,61 – 0,80)	<b>&lt;0,001</b>
BCI	0,79 (0,66 – 0,90)	0,88 (0,72 – 1,00)	1,00 (0,87 – 1,33)	<b>&lt;0,001</b>
BCD	0,75 (0,63 – 0,85)	0,90 (0,80 – 1,10)	1,00 (0,81 – 1,22)	<b>&lt;0,001</b>
ACm	0,66 (0,60 – 0,73)	0,76 (0,68 – 0,85)	0,90 (0,76 – 1,03)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	3 (3,8)	11 (13,9)	21 (27,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AcS — n (%)</b>	23 (28,8)	47 (59,5)	60 (78,9)	<b>&lt;0,001</b>

GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

**Tabla 9.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica por terciles de edad y sexo.

Hombres	T1 (≤40 años) (n = 61)	T2 (41-49 años) (n = 58)	T3 (≥50 años) (n = 61)	P	
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>					
ACCI	0,59 (0,50 – 0,63)	0,70 (0,65 – 0,80)	0,74 (0,67 – 0,90)	<0,001	
ACCD	0,57 (0,50 – 0,61)	0,70 (0,60 – 0,75)	0,70 (0,62 – 0,80)	<0,001	
BCI	0,80 (0,70 – 0,90)	0,90 (0,80 – 1,07)	1,10 (0,90 – 1,35)	<0,001	
BCD	0,75 (0,65 – 0,80)	0,93 (0,80 – 1,10)	1,00 (0,85 – 1,23)	<0,001	
ACm	0,67 (0,60 – 0,73)	0,80 (0,73 – 0,89)	0,90 (0,78 – 1,06)	<0,001	
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	1 (1,6)	10 (17,2)	17 (27,9)	<0,001	
<b>AcS — n (%)</b>	14 (23,0)	41 (70,7)	50 (82,0)	<0,001	

Mujeres	T1 (≤40 años) (n = 19)	T2 (41-49 años) (n = 21)	T3 (≥50 años) (n = 15)	p <sub>t1-12</sub>	p <sub>t2-13</sub>
<b>GIM (mm) — Me (RIC)</b>					
ACCI	0,55 (0,50 – 0,65)	0,60 (0,52 – 0,64)	0,70 (0,63 – 0,83)	0,768	<0,001
ACCD	0,57 (0,52 – 0,67)	0,54 (0,51 – 0,62)	0,70 (0,60 – 0,90)	0,688	0,007
BCI	0,76 (0,62 – 0,90)	0,73 (0,70 – 0,93)	0,82 (0,78 – 1,23)	0,762	0,085
BCD	0,74 (0,60 – 1,00)	0,80 (0,63 – 0,87)	0,89 (0,70 – 1,08)	0,905	0,193
ACm	0,66 (0,57 – 0,84)	0,63 (0,59 – 0,74)	0,81 (0,73 – 1,00)	0,486	<0,001
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	2 (10,5)	1 (4,8)	4 (26,7)	0,489	0,061
<b>AcS — n (%)</b>	9 (47,4)	6 (28,6)	10 (66,7)	0,220	0,023

GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

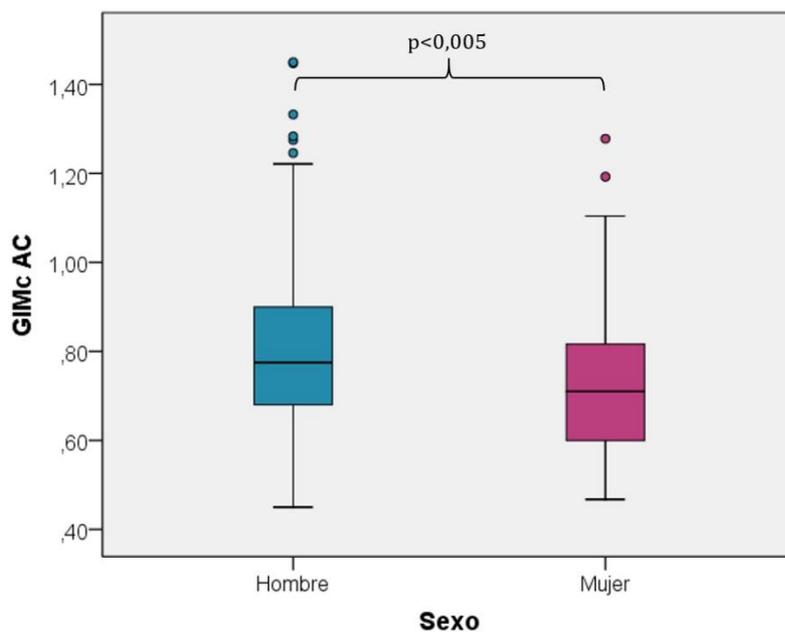


Figura 19. Diagrama de cajas que representa la magnitud del CIMc por sexos. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.

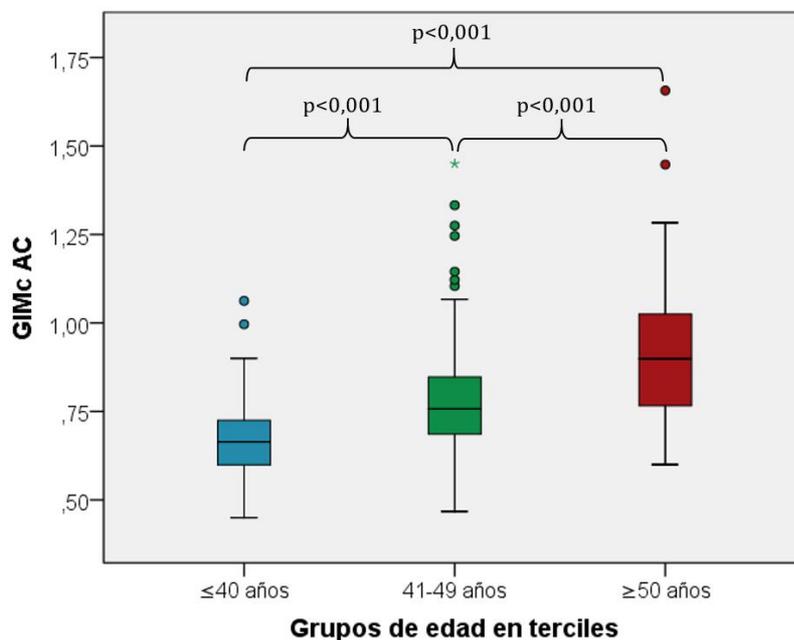
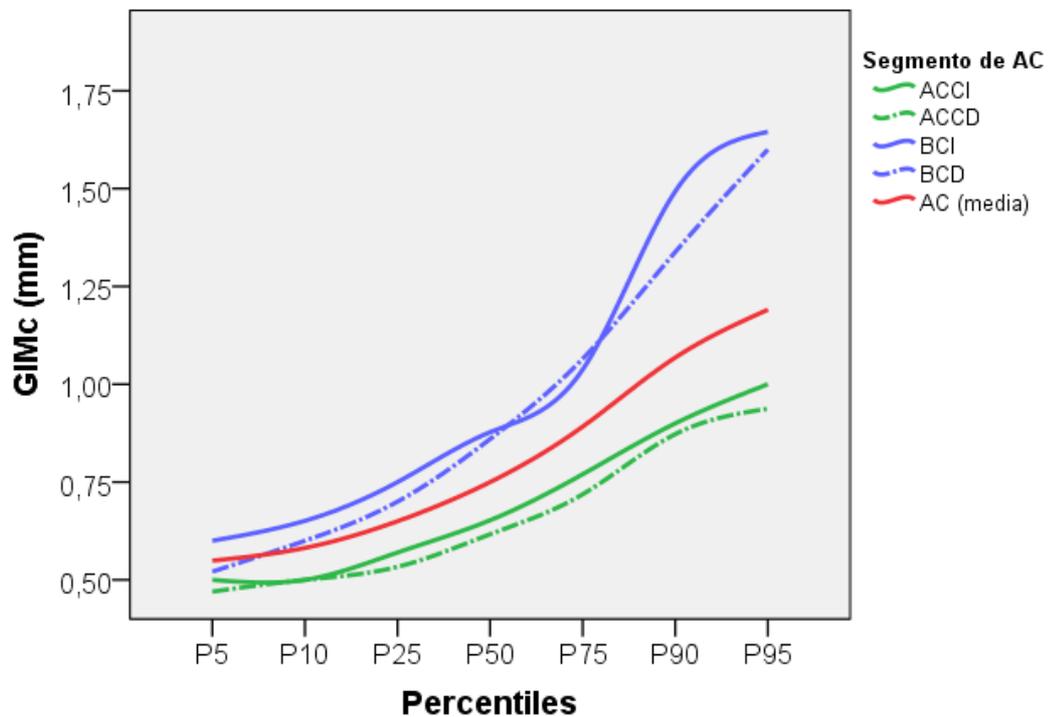


Figura 20. Diagrama de cajas que representa la magnitud del CIMc para cada tercil de edad. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.

### Percentiles del GIMc en ACCI, ACCD, BCI, BCD y AC (media)



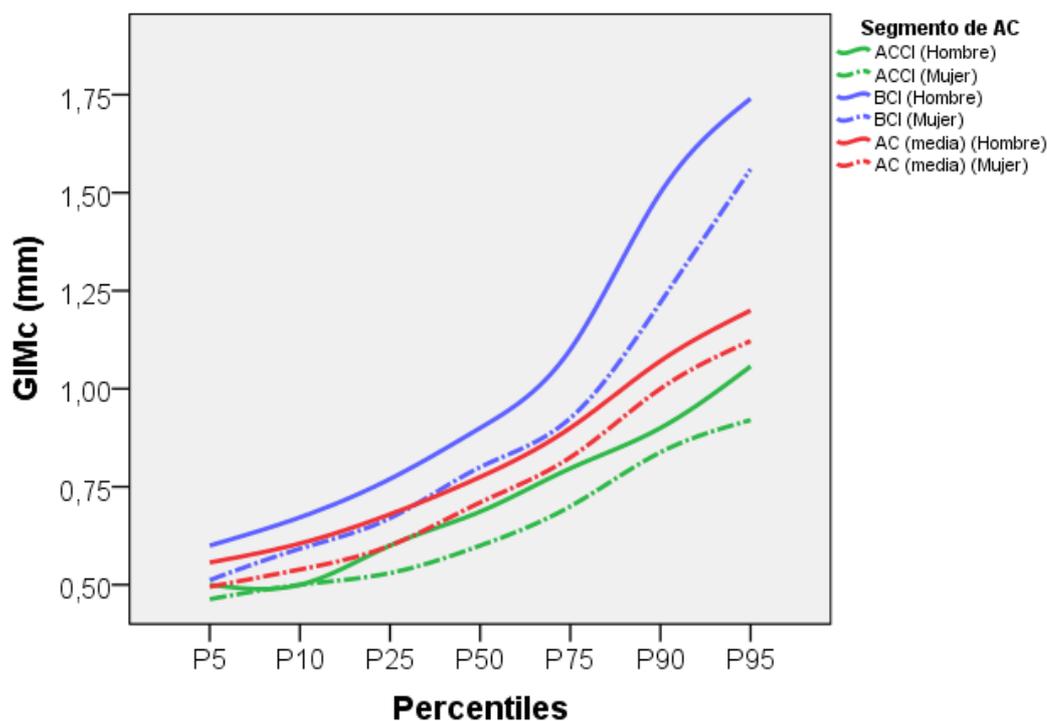
**Figura 21.** Representación gráfica de los percentiles del GIMc para cada uno de los territorios estudiados en el total de los pacientes. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos.

**Tabla 10.** Percentiles del grosor de la íntima-media carotídea en cada porción de la arteria carotídea estudiada.

Porción de AC (mm)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
ACCI	0,50	0,50	0,57	0,65	0,77	0,90	1,00
ACCD	0,47	0,50	0,53	0,62	0,72	0,87	0,94
BCI	0,60	0,65	0,75	0,88	1,04	1,49	1,65
BCD	0,52	0,60	0,70	0,86	1,07	1,34	1,60
ACm	0,55	0,58	0,65	0,75	0,89	1,07	1,19

AC, arteria carótida. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos).

## Percentiles del GIMc en ACCI, BCI y AC (media) según sexo



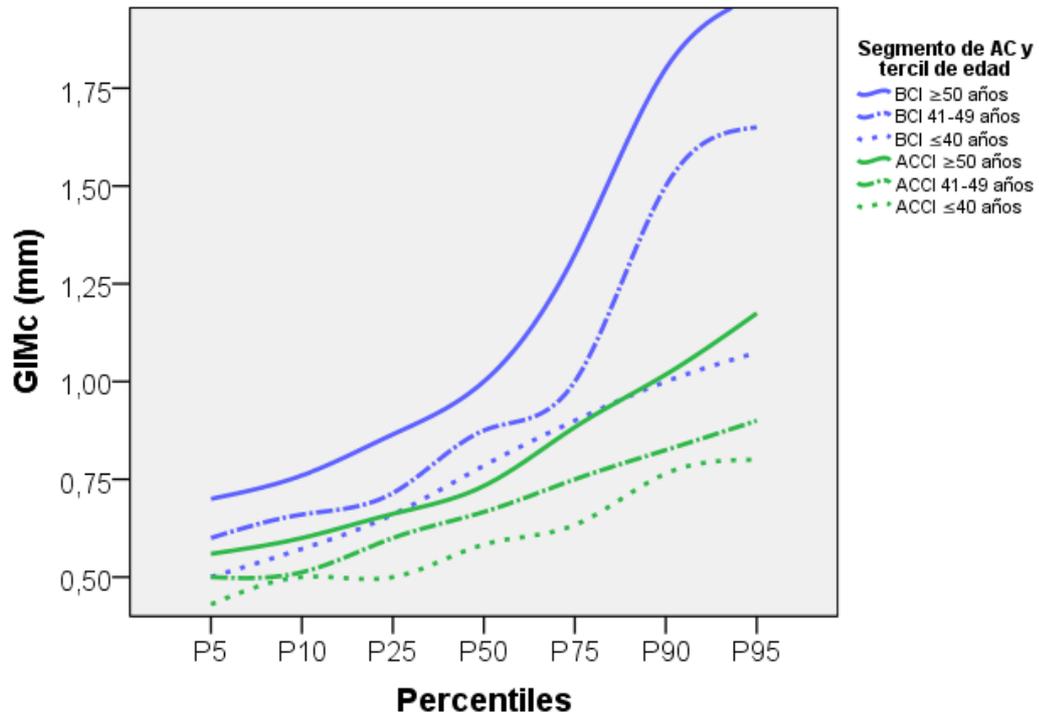
**Figura 22.** Representación gráfica de los percentiles del GIMc por sexos. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos.

**Tabla 11.** Percentiles del grosor de la íntima-media carotídea en cada porción de la arteria carótida estudiada según sexo.

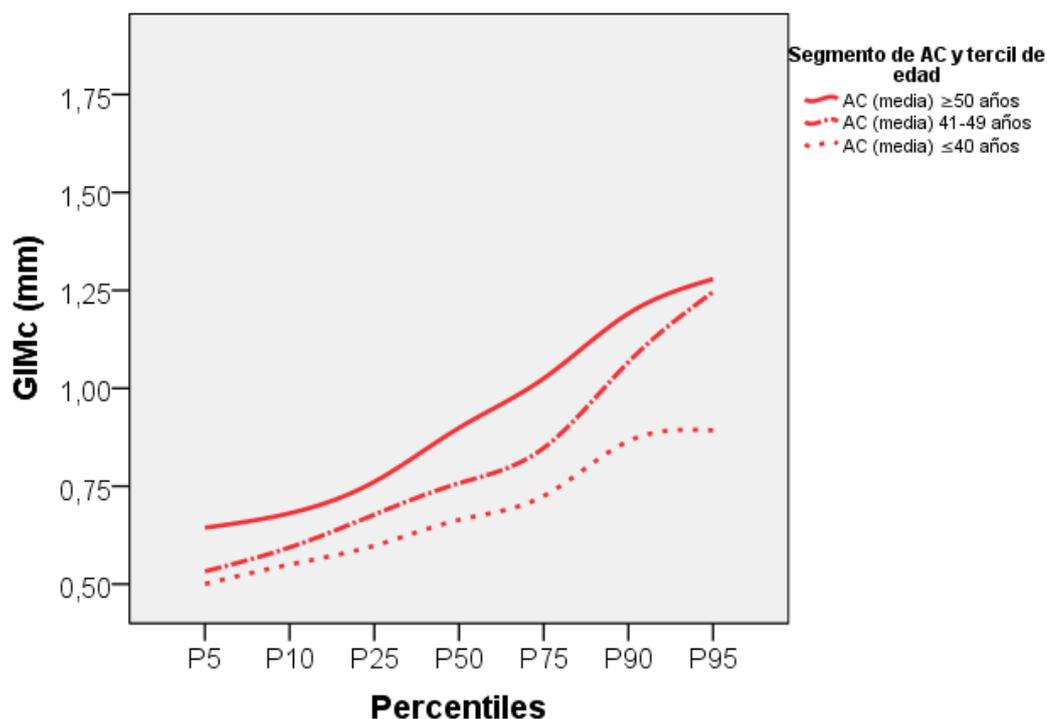
Porción de AC (mm)	Sexo	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
ACCI	Hombre	0,50	0,50	0,60	0,69	0,80	0,90	1,06
	Mujer	0,46	0,50	0,53	0,60	0,70	0,84	0,92
ACCD	Hombre	0,47	0,50	0,55	0,63	0,73	0,90	0,96
	Mujer	0,47	0,50	0,52	0,58	0,72	0,81	0,90
BCI	Hombre	0,60	0,67	0,77	0,90	1,10	1,50	1,74
	Mujer	0,51	0,59	0,67	0,80	0,93	1,22	1,56
BCD	Hombre	0,57	0,60	0,72	0,90	1,10	1,31	1,50
	Mujer	0,50	0,53	0,68	0,80	0,99	1,46	2,00
ACm	Hombre	0,56	0,61	0,68	0,78	0,90	1,07	1,20
	Mujer	0,50	0,54	0,60	0,71	0,83	1,00	1,12

AC, arteria carótida. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos).

### Percentiles del GIMc en ACCI, BCI y AC (media) según los grupos de edad clasificados por terciles



**Figura 23. Representación gráfica de los percentiles del GIMc para arteria carótida común izquierda y bulbo carotídeo izquierdo clasificados por terciles de edad.** Primer tercil:  $\leq 40$  años. Segundo tercil: 41 – 49 años. Tercer tercil  $\geq 50$  años. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo.



**Figura 24.** Representación gráfica de los percentiles del GIMc para arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos según los terciles de edad. Primer tercil:  $\leq 40$  años. Segundo tercil: 41 – 49 años. Tercer tercil  $\geq 50$  años. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos.

**Tabla 12.** Percentiles del grosor de la íntima-media carotídea del territorio carotídeo izquierdo según terciles de edad.

Porción de AC (mm)	Grupo edad (años)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
ACCI	$\leq 40$	0,43	0,50	0,50	0,58	0,63	0,76	0,80
	41–49	0,50	0,51	0,60	0,67	0,75	0,83	0,90
	$\geq 50$	0,56	0,60	0,66	0,73	0,88	1,02	1,17
BCI	$\leq 40$	0,50	0,57	0,66	0,79	0,90	1,00	1,07
	41–49	0,60	0,66	0,72	0,88	1,00	1,50	1,65
	$\geq 50$	0,70	0,76	0,87	1,00	1,33	1,80	1,99
ACm	$\leq 40$	0,50	0,55	0,60	0,66	0,73	0,87	0,89
	41–49	0,53	0,59	0,68	0,76	0,85	1,07	1,25
	$\geq 50$	0,64	0,68	0,76	0,90	1,03	1,19	1,28

AC, arteria carótida. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos).

### **8.3.1 GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA SEGÚN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIANTE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D**

#### **Riesgo cardiovascular bajo**

En el estrato de riesgo cardiovascular bajo, la mediana del GIMc en ACm fue de 0,70 mm (RIC 0,62 – 0,80 mm), 0,70 mm (RIC 0,63 – 0,81 mm) y 0,67 mm (RIC 0,59 – 0,75 mm) para los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D respectivamente. Existió una diferencia de medianas de 0,03 mm entre los modelos de Framingham y D:A:D (Mann-Whitney,  $U = 3117$ ;  $Z = -4,770$ ;  $p = 0,038$ ), así como de 0,03 mm entre los modelos de SCORE y D:A:D (Mann-Whitney,  $U = 3401$ ;  $Z = -2,451$ ;  $p = 0,014$ ). La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,60 mm (RIC 0,53 – 0,70 mm), 0,61 mm (RIC 0,53 – 0,70 mm) y 0,58 mm (RIC 0,50 – 0,63 mm) para los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D respectivamente (tabla 13).

#### **Riesgo cardiovascular moderado**

En el estrato de riesgo cardiovascular moderado, la mediana del GIMc en ACm fue de 0,80 mm (RIC 0,72 – 0,95 mm), 0,85 mm (RIC 0,78 – 1,03 mm) y 0,75 mm (RIC 0,67 – 0,89 mm) para los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D respectivamente. Existió una diferencia de medianas de 0,05 mm entre los modelos de Framingham y D:A:D (Mann-Whitney,  $U = 3405$ ;  $Z = -1,866$ ;  $p = 0,062$ ), así como de 0,10 mm entre los modelos de SCORE y D:A:D (Mann-Whitney,  $U = 3021$ ;  $Z = -4,295$ ;  $p < 0,001$ ). La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,70 mm (RIC 0,62 – 0,80 mm), 0,70 mm (RIC 0,64 – 0,80 mm) y 0,67 mm (RIC 0,60 – 0,74 mm) para los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D respectivamente (tabla 13).

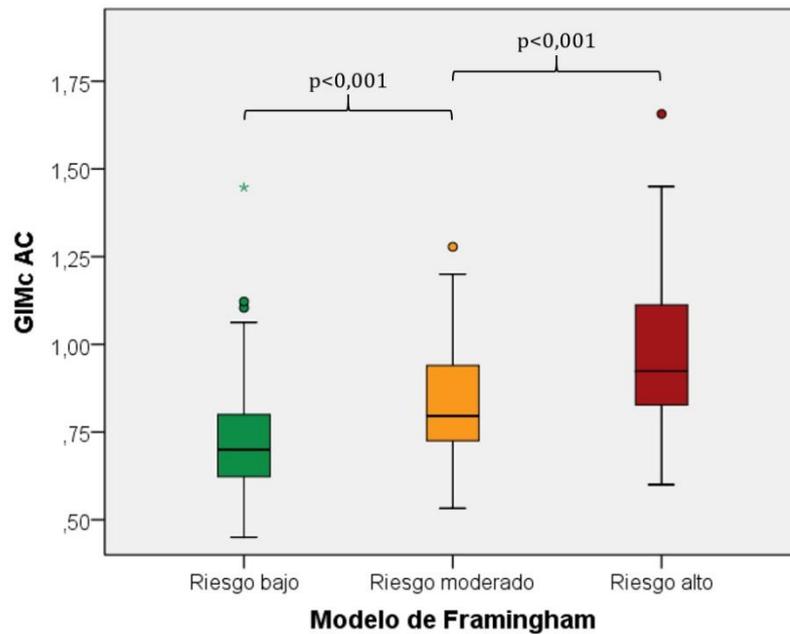
## Riesgo cardiovascular alto

En el estrato de riesgo cardiovascular alto, la mediana del GIMc en ACm fue de 0,92 mm (RIC 0,83 – 1,15 mm), 1,01 mm (RIC 0,76 – 1,15 mm) y 0,92 mm (RIC 0,81 – 1,07 mm) para los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D respectivamente. No existió diferencia entre las medianas de los modelos de Framingham y D:A:D. La diferencia de medianas entre los modelos de SCORE y D:A:D fue de 0,09 mm (Mann-Whitney,  $U = 218\ 500$ ;  $Z = -0,034$ ;  $p = 0,973$ ). La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,80 mm (RIC 0,70 – 0,90 mm), 0,98 mm (RIC 0,70 – 1,10 mm) y 0,80 mm (RIC 0,70 – 0,89 mm) para los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D respectivamente (tabla 13).

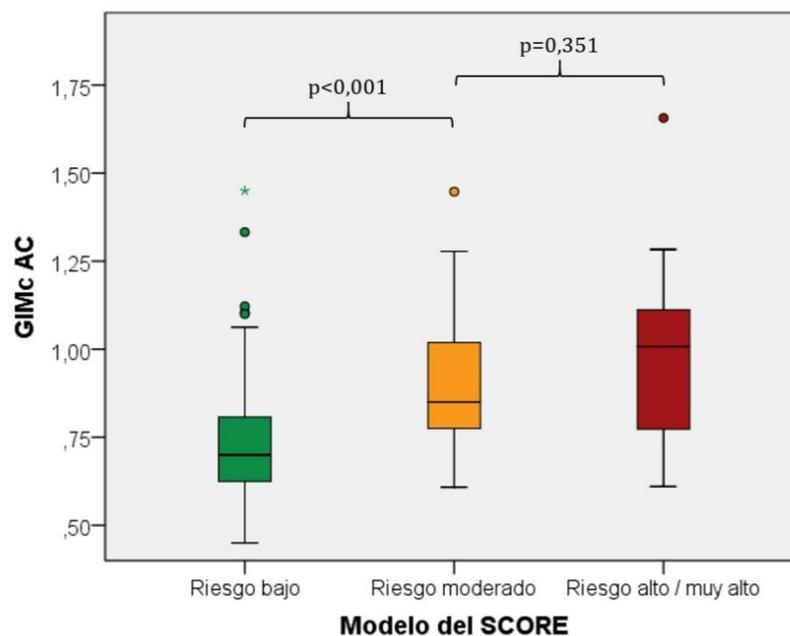
**Tabla 13.** Grosor de la íntima-media carotídea, según la estratificación del riesgo de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.

	Framingham	SCORE	D:A:D	p <sub>F-D</sub>	p <sub>S-D</sub>
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>					
<b>ACCI</b>					
Riesgo bajo	0,60 (0,53 – 0,70)	0,61 (0,53 – 0,70)	0,58 (0,50 – 0,63)	<b>0,025</b>	<b>0,008</b>
Riesgo moderado	0,70 (0,62 – 0,80)	0,70 (0,64 – 0,80)	0,67 (0,60 – 0,74)	0,249	<b>0,003</b>
Riesgo alto / muy alto	0,80 (0,70 – 0,90)	0,98 (0,70 – 1,10)	0,80 (0,70 – 0,89)	0,949	0,241
<b>ACm</b>					
Riesgo bajo	0,70 (0,62 – 0,80)	0,70 (0,63 – 0,81)	0,67 (0,58 – 0,72)	<b>0,038</b>	<b>0,014</b>
Riesgo moderado	0,80 (0,72 – 0,95)	0,85 (0,78 – 1,03)	0,75 (0,67 – 0,89)	0,062	<b>&lt;0,001</b>
Riesgo alto / muy alto	0,92 (0,83 – 1,15)	1,01 (0,76 – 1,15)	0,92 (0,81 – 1,07)	0,746	0,973

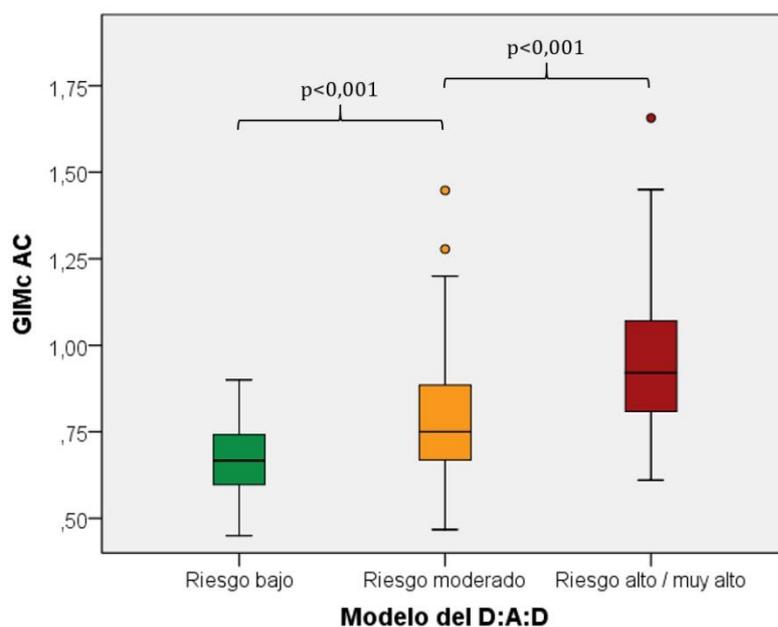
GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos).



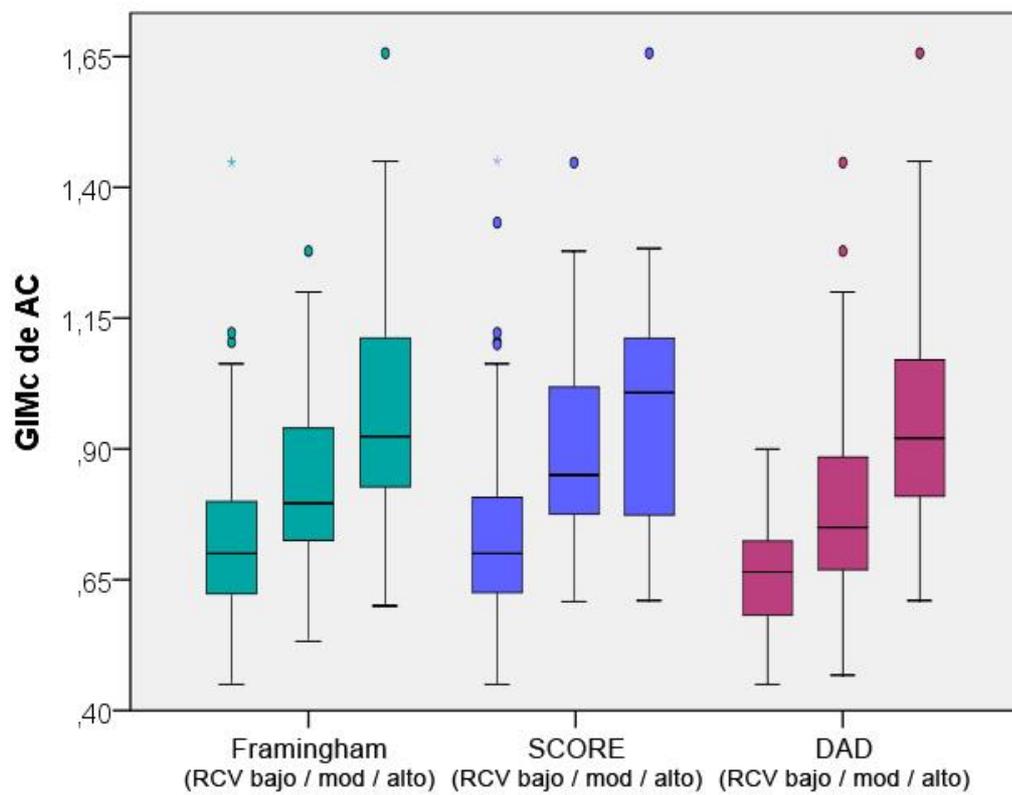
**Figura 25. Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc según la clasificación por el modelo de Framingham.** GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



**Figura 26. Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc según la clasificación por el modelo del SCORE.** GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



**Figura 27.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc según la clasificación por el modelo del D:A:D. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



**Figura 28.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc comparando todos los estratos de riesgo cardiovascular para todos los modelos predictivos: Framingham, SCORE y D:A:D. GIMc de AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.

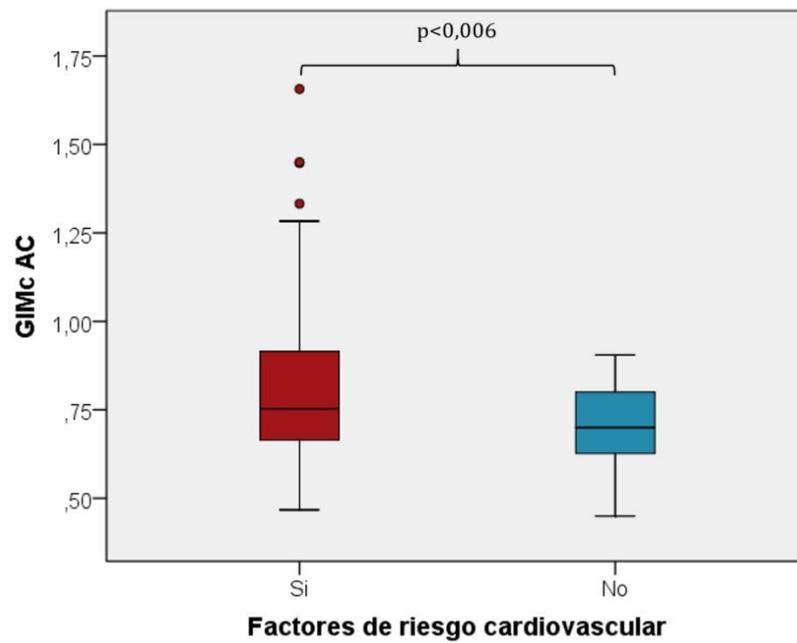
### **8.3.2 GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,75 mm (RIC 0,66 – 0,92 mm) y de 0,70 mm (RIC 0,63 – 0,80 mm), respectivamente para pacientes con y sin FRCV. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,67 mm (RIC 0,59 – 0,80 mm) y de 0,62 mm (RIC 0,50 – 0,70 mm), respectivamente para pacientes con y sin FRCV. El GIMc fue mayor en los pacientes con FRCV, con una diferencia de medianas de 0,05 mm en ACm (Mann-Whitney,  $U = 2952$ ;  $Z = -2,758$ ;  $p = 0,006$ ) y una diferencia de medianas de 0,05 mm en ACCI (Mann-Whitney,  $U = 2751$ ;  $Z = -3,268$ ;  $p = 0,001$ ). La mayor diferencia de medianas se produjo en BCI con 0,10 mm ( $p = 0,012$ ) (tabla 14).

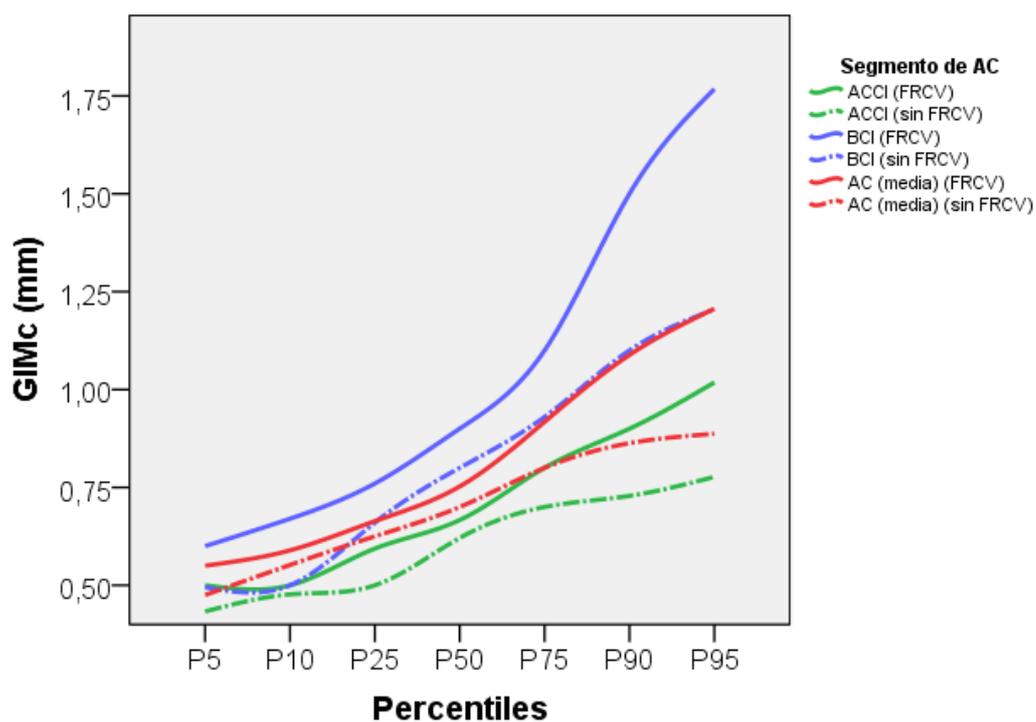
**Tabla 14.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica de la muestra y según la presencia de factores de riesgo cardiovascular.

	Total (n = 235)	Con FRCV (n = 193)	Sin FRCV (n = 42)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,67 (0,59 – 0,80)	0,62 (0,50 – 0,70)	<b>0,001</b>
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,63 (0,54 – 0,73)	0,59 (0,51 – 0,67)	<b>0,008</b>
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,90 (0,76 – 1,10)	0,80 (0,66 – 0,93)	<b>0,012</b>
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,89 (0,70 – 1,10)	0,83 (0,70 – 0,90)	0,238
ACm	0,75 (0,65 – 0,89)	0,75 (0,66 – 0,92)	0,70 (0,63 – 0,80)	<b>0,006</b>
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	34 (17,6)	1 (2,4)	<b>0,012</b>
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	113 (58,5)	17 (40,5)	<b>0,033</b>

GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.



**Figura 29.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del CIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin factores de riesgo cardiovascular. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



**Figura 30. Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular.** GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos.

## Grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con uno, dos y tres o más factores de riesgo cardiovascular

Se realizó un subanálisis clasificando a los pacientes según la presencia de un único factor de riesgo cardiovascular, dos factores de riesgo vascular concomitantes, y tres o más factores de riesgo cardiovascular.

### 1. Pacientes con un factor de riesgo cardiovascular

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,73 mm (RIC 0,64 – 0,85 mm) para pacientes con la presencia de 1 FRCV. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,63 mm (RIC 0,55 – 0,71 mm) para pacientes con la presencia de 1 FRCV. No existieron diferencias estadísticamente significativas en el GIMc en ACm (Mann-Whitney,  $U = 1744$ ;  $Z = -1,081$ ;  $p = 0,280$ ), ni en ACCI (Mann-Whitney,  $U = 1621$ ;  $Z = -1,667$ ;  $p = 0,095$ ), al comparar pacientes con 1 FRCV con pacientes sin FRCV (tabla 15).

**Tabla 15.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con 1 factor de riesgo cardiovascular.

	Total (n = 235)	1 FRCV (n = 94)	Sin FRCV (n = 42)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,63 (0,55 – 0,71)	0,62 (0,50 – 0,70)	0,095
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,60 (0,53 – 0,70)	0,59 (0,51 – 0,67)	0,167
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,85 (0,70 – 1,00)	0,80 (0,66 – 0,93)	0,164
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,80 (0,70 – 1,06)	0,83 (0,70 – 0,90)	0,901
AC (media)	0,75 (0,65 – 0,89)	0,73 (0,64 – 0,85)	0,70 (0,63 – 0,80)	0,280
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	11 (11,7)	1 (2,4)	0,077
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	45 (47,9)	17 (40,5)	0,424

GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

## 2. Pacientes con dos factores de riesgo cardiovascular

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,78 mm (RIC 0,70 – 0,95 mm) para pacientes con la presencia de 2 FRCV. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,70 mm (RIC 0,60 – 0,80 mm) para pacientes con la presencia de 2 FRCV. El GIMc fue mayor en los pacientes con la presencia de 2 FRCV, en comparación con los pacientes sin FRCV, con una diferencia de medianas de 0,08 mm en ACm (Mann-Whitney,  $U = 887$ ;  $Z = -3,235$ ;  $p = 0,001$ ) y una diferencia de medianas de 0,08 mm en ACCI (Mann-Whitney,  $U = 806$ ;  $Z = -3,751$ ;  $p < 0,001$ ) (tabla 16).

**Tabla 16.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con 2 factores de riesgo cardiovascular.

	Total (n = 235)	2 FRCV (n = 67)	Sin FRCV (n = 42)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,70 (0,60 – 0,80)	0,62 (0,50 – 0,70)	<b>&lt;0,001</b>
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,69 (0,56 – 0,76)	0,59 (0,51 – 0,67)	<b>0,002</b>
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,90 (0,77 – 1,21)	0,80 (0,66 – 0,93)	<b>0,011</b>
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,95 (0,71 – 1,06)	0,83 (0,70 – 0,90)	0,116
ACm	0,75 (0,65 – 0,89)	0,78 (0,70 – 0,95)	0,70 (0,63 – 0,80)	<b>0,001</b>
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	12 (17,9)	1 (2,4)	<b>0,015</b>
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	44 (65,7)	17 (40,5)	<b>0,010</b>

GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

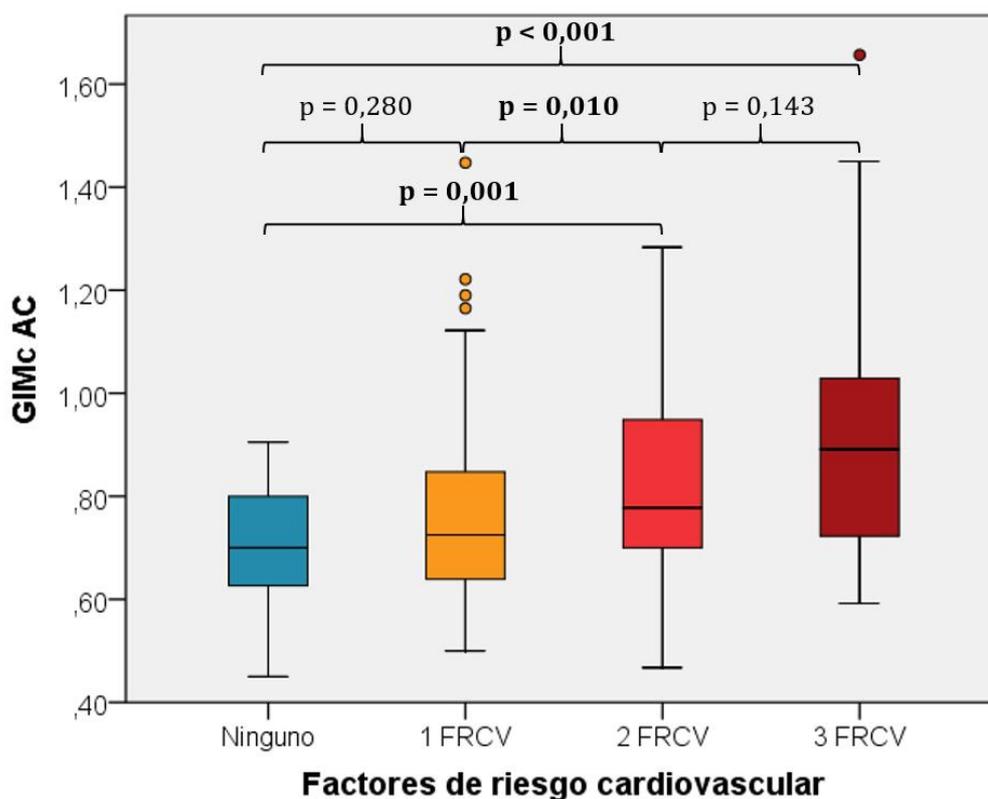
### 3. Pacientes con tres o más factores de riesgo cardiovascular

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,89 mm (RIC 0,72 – 1,04 mm) para pacientes con la presencia de 3 o más FRCV. El GIMc en ACCI fue de 0,73 mm (RIC 0,60 – 0,96 mm) para pacientes con la presencia de 3 o más FRCV. El GIMc fue mayor en los pacientes con la presencia de 3 o más FRCV, en comparación con los pacientes sin FRCV, con una diferencia de medianas de 0,19 mm en ACm (Mann-Whitney,  $U = 320$ ;  $Z = -3,841$ ;  $p < 0,001$ ) y una diferencia de medianas de 0,11 mm en ACCI (Mann-Whitney,  $U = 323$ ;  $Z = -3,811$ ;  $p < 0,001$ ) (tabla 17).

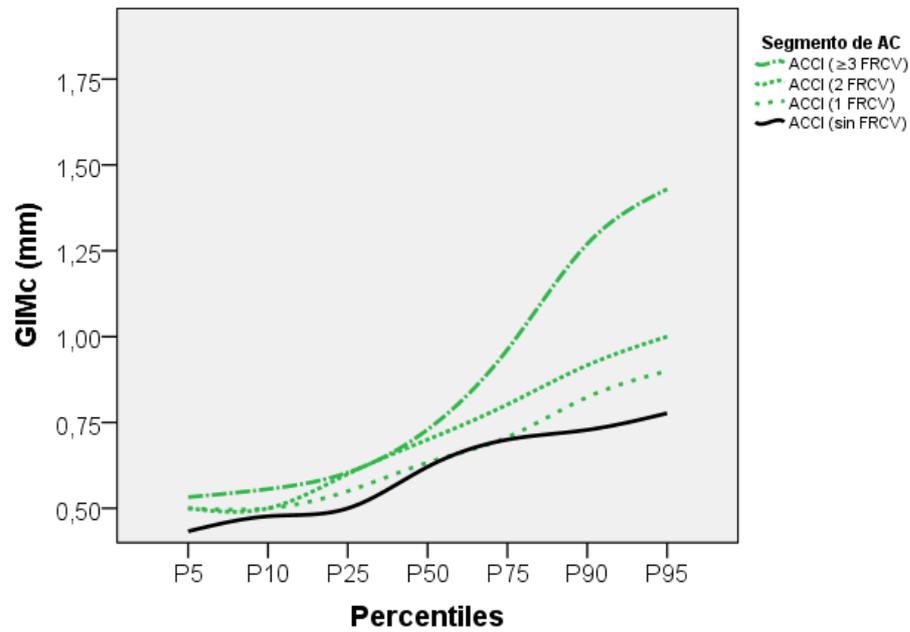
**Tabla 17.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con 3 o más factores de riesgo cardiovascular.

	Total (n = 235)	≥3 FRCV (n = 32)	Sin FRCV (n = 42)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,73 (0,60 – 0,96)	0,62 (0,50 – 0,70)	<0,001
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,67 (0,60 – 0,90)	0,59 (0,51 – 0,67)	0,004
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	1,00 (0,80 – 1,50)	0,80 (0,66 – 0,93)	0,001
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,96 (0,80 – 1,20)	0,83 (0,70 – 0,90)	0,031
AC (media)	0,75 (0,65 – 0,89)	0,89 (0,72 – 1,04)	0,70 (0,63 – 0,80)	<0,001
<b>Placa carotídea — n (%)</b>				
AcS — n (%)	130 (55,3)	24 (75,0)	17 (40,5)	0,003

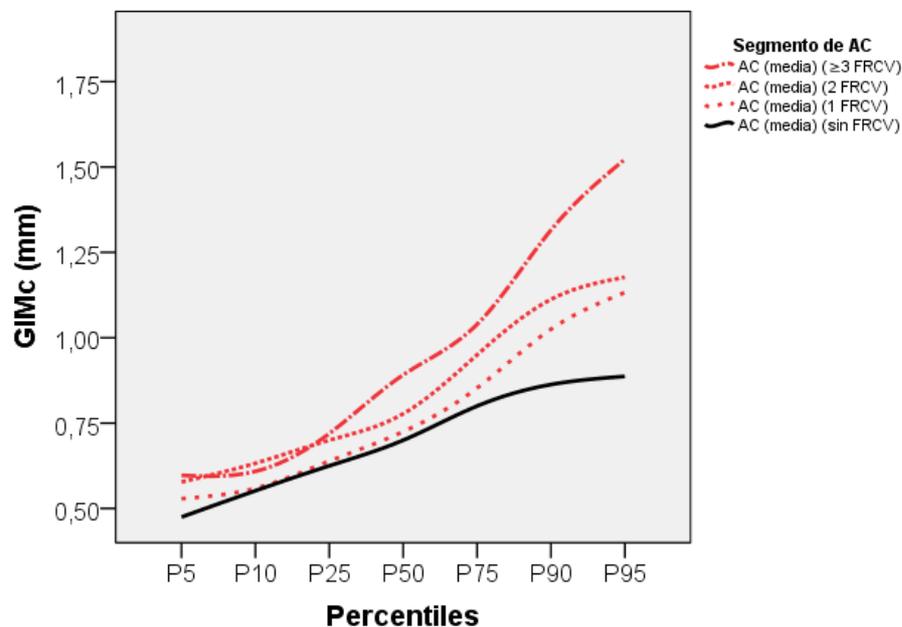
GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.



**Figura 31. Diagrama de cajas que representa la magnitud del grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con infección por el VIH según el número de factores de riesgo cardiovascular.** GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros. FRCV, factor de riesgo cardiovascular.



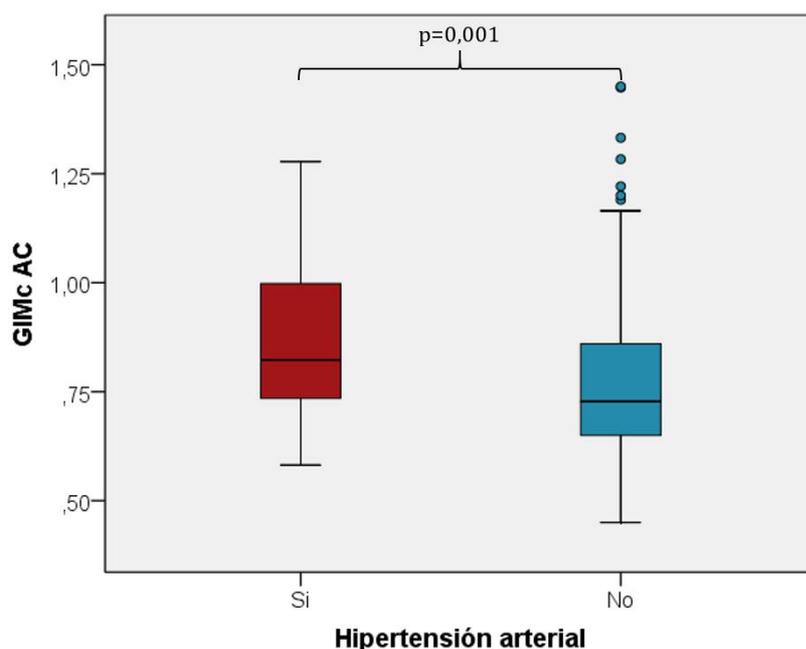
**Figura 32.** Representación gráfica de los percentiles del GIMc para arteria carótida común izquierda según el número de factores de riesgo cardiovascular. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. FRCV, factor de riesgo cardiovascular.



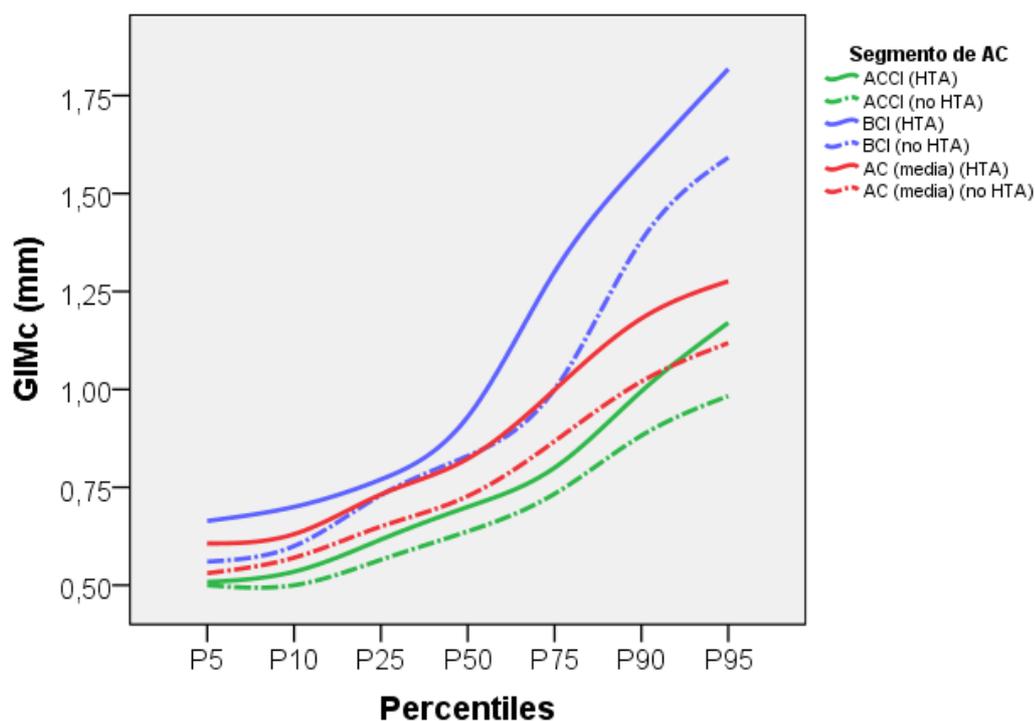
**Figura 33.** Representación gráfica de los percentiles del GIMc para arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos según el número de factores de riesgo cardiovascular. GIMc, grosor de la íntima media carotídea. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos. FRCV, factor de riesgo cardiovascular.

## **Grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con hipertensión arterial**

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,82 mm (RIC 0,73 – 1,00 mm) y de 0,73 mm (RIC 0,65 – 0,87 mm), respectivamente para pacientes con y sin hipertensión arterial. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,70 mm (RIC 0,62 – 0,80 mm) y de 0,64 mm (RIC 0,57 – 0,88 mm), respectivamente para pacientes con y sin hipertensión arterial. El GIMc fue mayor en los pacientes con hipertensión arterial, con una diferencia de medianas de 0,09 mm en ACm (Mann-Whitney,  $U = 3337$ ;  $Z = -3,284$ ;  $p = 0,001$ ) y una diferencia de medianas de 0,06 mm en ACCI (Mann-Whitney,  $U = 3640$ ;  $Z = -2,589$ ;  $p = 0,010$ ) (tabla 18).



**Figura 34.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin hipertensión arterial. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



**Figura 35.** Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de hipertensión arterial. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos. HTA, hipertensión arterial.

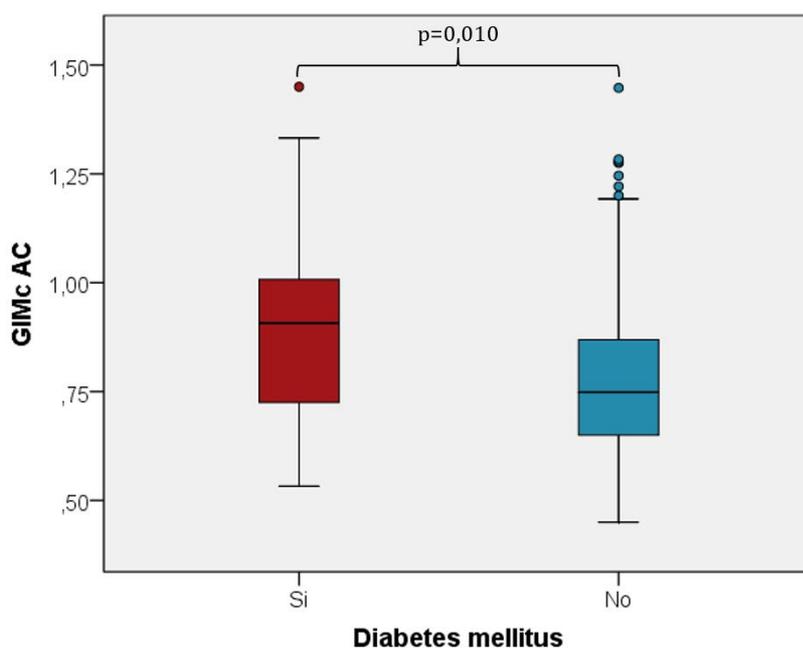
**Tabla 18.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica según la presencia de hipertensión arterial.

	Total (n = 235)	Con HTA (n = 52)	Sin HTA (n = 183)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,70 (0,62 – 0,80)	0,64 (0,57 – 0,88)	<b>0,010</b>
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,68 (0,60 – 0,77)	0,60 (0,53 – 0,70)	<b>0,004</b>
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,93 (0,77 – 1,30)	0,83 (0,73 – 1,00)	<b>0,024</b>
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	1,00 (0,80 – 1,10)	0,83 (0,70 – 1,00)	<b>0,010</b>
AC (media)	0,75 (0,65 – 0,89)	0,82 (0,73 – 1,00)	0,73 (0,65 – 0,87)	<b>0,001</b>
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	11 (21,2)	24 (13,1)	0,151
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	40 (76,9)	90 (49,2)	<b>&lt;0,001</b>

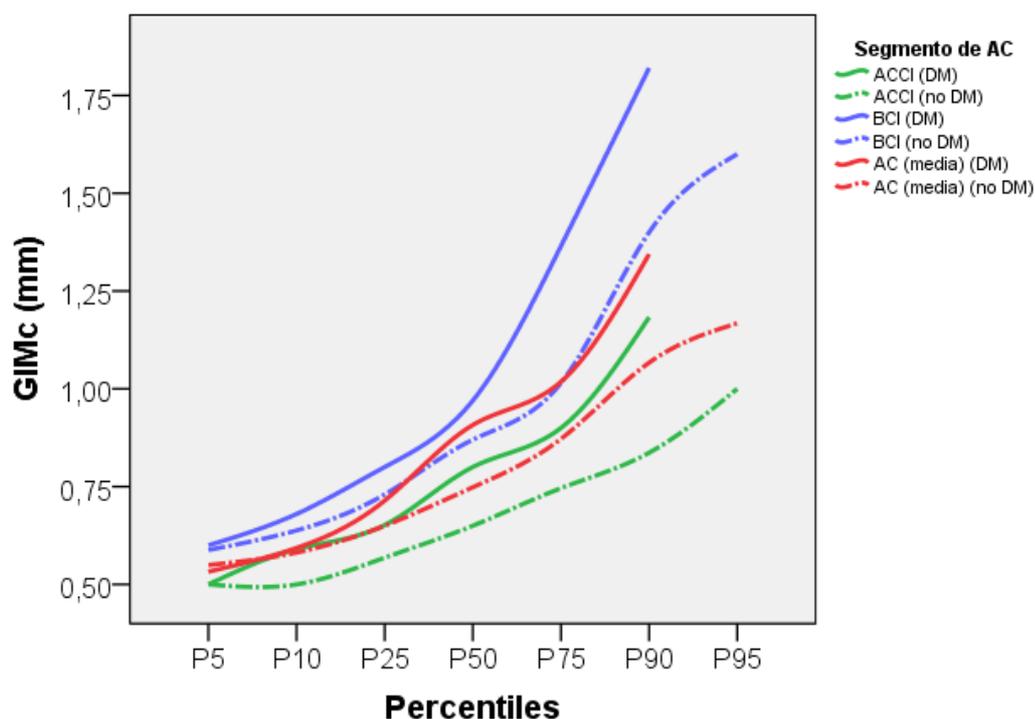
HTA, hipertensión arterial. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. AcM, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

## **Grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con diabetes mellitus**

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,91 mm (RIC 0,71 – 1,02 mm) y de 0,75 mm (RIC 0,65 – 0,87 mm), respectivamente para pacientes con y sin diabetes mellitus. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,80 mm (RIC 0,65 – 0,90 mm) y de 0,65 mm (RIC 0,57 – 0,75 mm), respectivamente para pacientes con y sin diabetes mellitus. El GIMc fue mayor en los pacientes con diabetes mellitus, con una diferencia de medianas de 0,16 mm en ACm (Mann-Whitney,  $U = 1241$ ;  $Z = -2,569$ ;  $p = 0,010$ ) y una diferencia de medianas de 0,15 mm en ACCI (Mann-Whitney,  $U = 1059$ ;  $Z = -3,231$ ;  $p = 0,001$ ) (tabla 19).



**Figura 36. Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin diabetes mellitus. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.**



**Figura 37. Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de diabetes mellitus.** GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos. DM, diabetes mellitus.

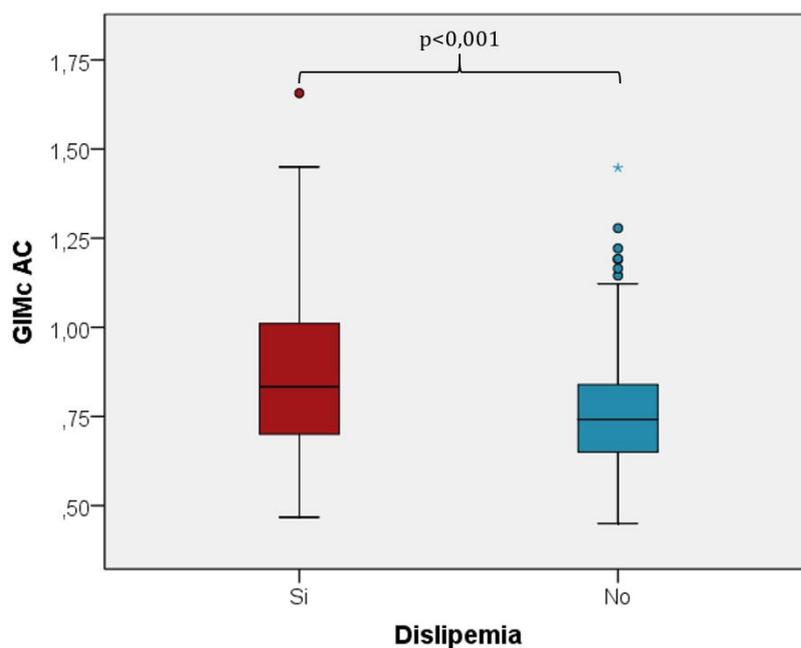
**Tabla 19. Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica según la presencia de diabetes mellitus.**

	Total (n = 235)	Con DM (n = 18)	Sin DM (n = 217)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,80 (0,65 – 0,90)	0,65 (0,57 – 0,75)	<b>0,001</b>
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,72 (0,62 – 0,83)	0,60 (0,53 – 0,71)	<b>0,018</b>
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,97 (0,80 – 1,37)	0,87 (0,73 – 1,02)	0,096
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,93 (0,75 – 1,03)	0,85 (0,70 – 1,09)	0,410
ACm	0,75 (0,65 – 0,89)	0,91 (0,71 – 1,02)	0,75 (0,65 – 0,87)	<b>0,010</b>
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	7 (38,9)	28 (12,9)	<b>0,013</b>
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	12 (66,7)	118 (54,4)	0,314

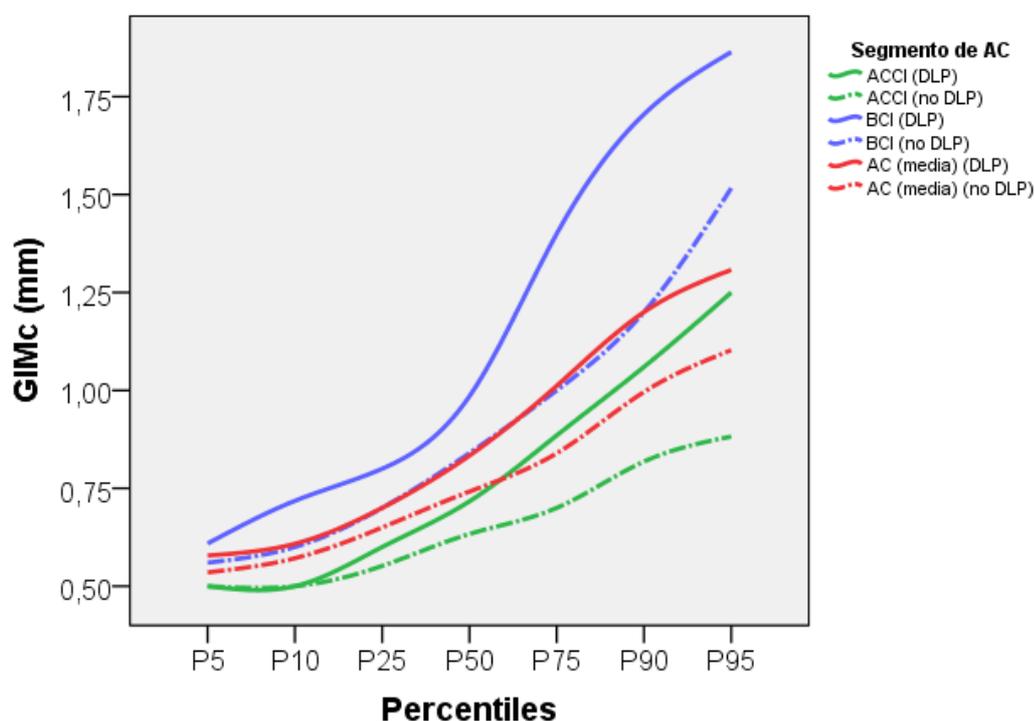
DM, diabetes mellitus. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

## **Grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con dislipemia**

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,83 mm (RIC 0,70 – 1,01 mm) y de 0,74 mm (RIC 0,65 – 0,84 mm), respectivamente para pacientes con y sin dislipemia. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,72 mm (RIC 0,60 – 0,89 mm) y de 0,63 mm (RIC 0,55 – 0,70 mm), respectivamente para pacientes con y sin dislipemia. El GIMc fue mayor en los pacientes con dislipemia, con una diferencia de medianas de 0,09 mm en ACm (Mann-Whitney,  $U = 4010$ ;  $Z = -3,618$ ;  $p < 0,001$ ) y una diferencia de medianas de 0,09 mm en ACCI (Mann-Whitney,  $U = 4105$ ;  $Z = -3,425$ ;  $p = 0,001$ ) (tabla 20).



**Figura 38.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin dislipemia. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



**Figura 39. Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de dislipemia.** GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos. DLP, dislipemia.

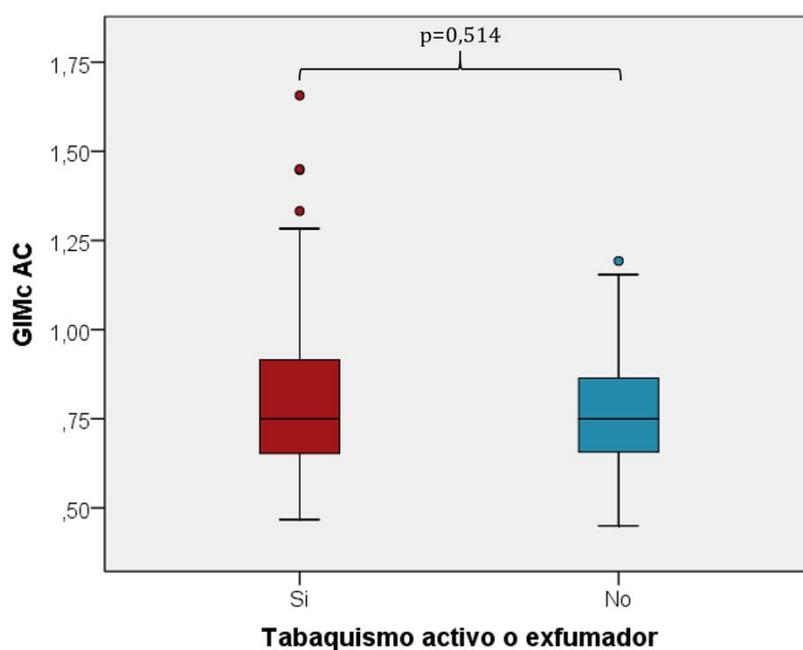
**Tabla 20. Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica según la presencia de dislipemia.**

	Total (n = 235)	Con DLP (n = 69)	Sin DLP (n = 166)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,72 (0,60 – 0,89)	0,63 (0,55 – 0,70)	<b>0,001</b>
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,65 (0,54 – 0,79)	0,60 (0,53 – 0,70)	0,084
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,99 (0,80 – 1,40)	0,84 (0,70 – 1,00)	<b>&lt;0,001</b>
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,96 (0,80 – 1,20)	0,83 (0,70 – 1,00)	<b>0,015</b>
ACm	0,75 (0,65 – 0,89)	0,83 (0,70 – 1,01)	0,74 (0,65 – 0,84)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	21 (30,4)	14 (8,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	49 (71,0)	81 (48,8)	<b>0,002</b>

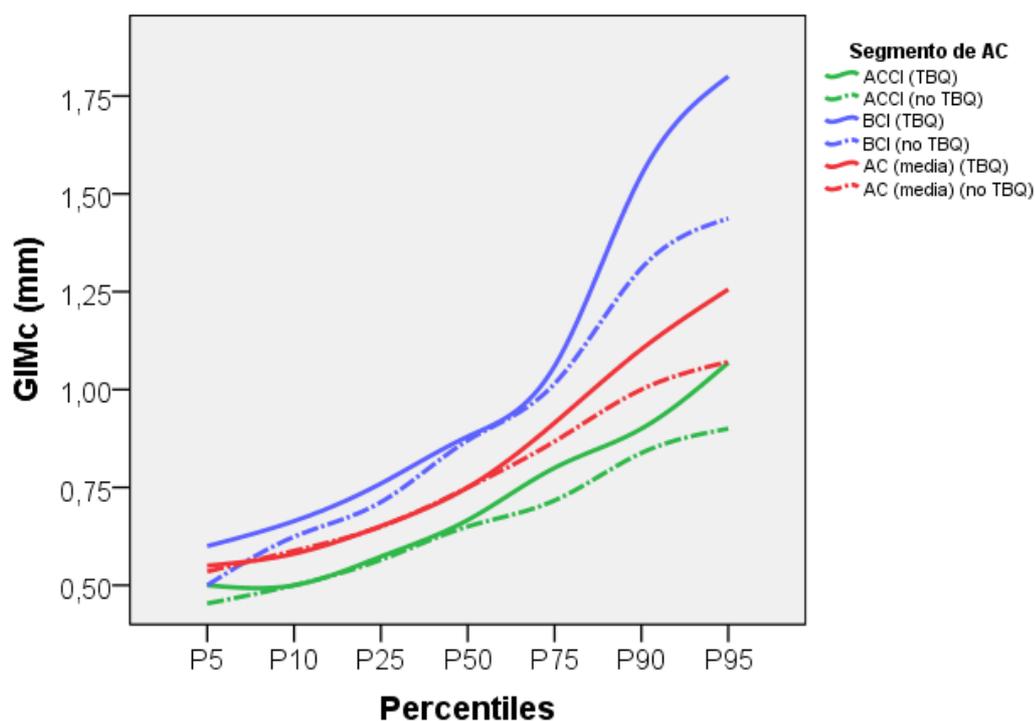
DLP, dislipemia. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

## **Grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con consumo de tabaco**

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,75 mm (RIC 0,65 – 0,92 mm) y de 0,75 mm (RIC 0,65 – 0,87 mm), respectivamente para pacientes con y sin tabaquismo. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,66 mm (RIC 0,57 – 0,80 mm) y de 0,65 mm (RIC 0,57 – 0,72 mm), respectivamente para pacientes con y sin tabaquismo. No existieron diferencias en el GIMc entre los pacientes fumadores y los no fumadores (tabla 21).



**Figura 40. Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin tabaquismo activo o condición de exfumador. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.**



**Figura 41. Representación gráfica de los percentiles del GIMc en relación con el consumo de tabaco.** GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos. TBQ, tabaquismo activo o exfumador.

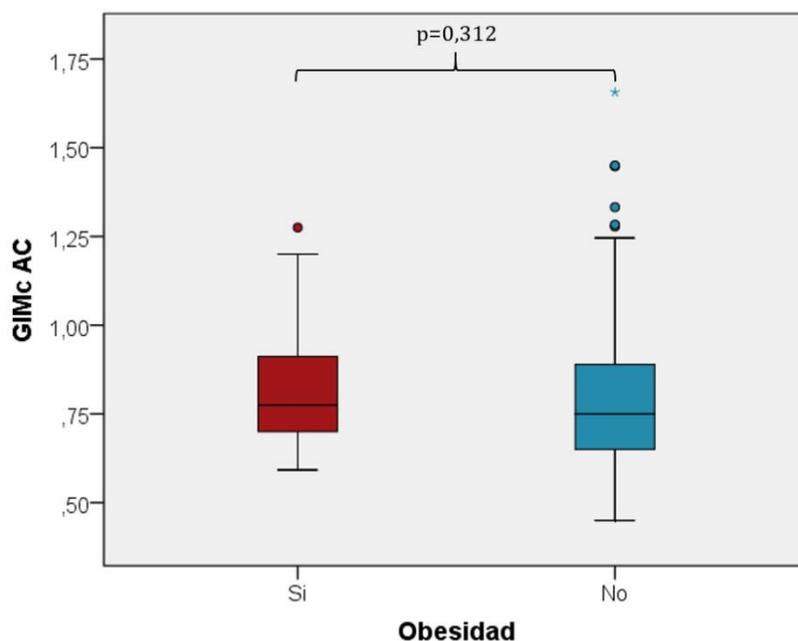
**Tabla 21. Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica según el consumo de tabaco.**

	Total (n = 235)	Con tabaquismo (n = 152)	Sin tabaquismo (n = 83)	p
<b>GIM (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,66 (0,57 – 0,80)	0,65 (0,57 – 0,72)	0,234
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,63 (0,54 – 0,73)	0,60 (0,53 – 0,70)	0,233
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,88 (0,76 – 1,06)	0,87 (0,71 – 1,02)	0,446
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,87 (0,70 – 1,10)	0,86 (0,70 – 1,00)	0,864
AC (media)	0,75 (0,65 – 0,89)	0,75 (0,65 – 0,92)	0,75 (0,65 – 0,87)	0,514
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	24 (15,8)	11 (13,3)	0,602
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	85 (55,9)	45 (54,2)	0,802

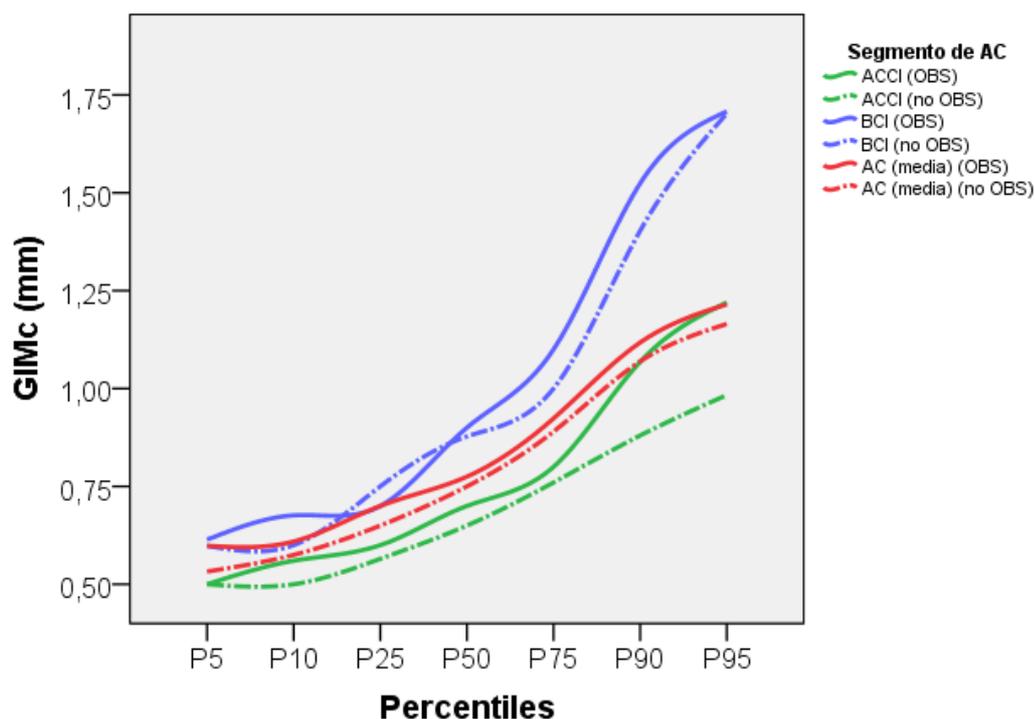
GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

## **Grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con obesidad**

La mediana del GIMc en ACm fue de 0,78 mm (RIC 0,70 – 0,92 mm) y de 0,75 mm (RIC 0,65 – 0,89 mm), respectivamente para pacientes con y sin obesidad. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,70 mm (RIC 0,60 – 0,80 mm) y de 0,65 mm (RIC 0,57 – 0,76 mm), respectivamente para pacientes con y sin obesidad. No existieron diferencias en el GIMc entre los pacientes con y sin obesidad (tabla 22).



**Figura 42. Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin obesidad.** GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



**Figura 43. Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de obesidad.** GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos. OBS, obesidad.

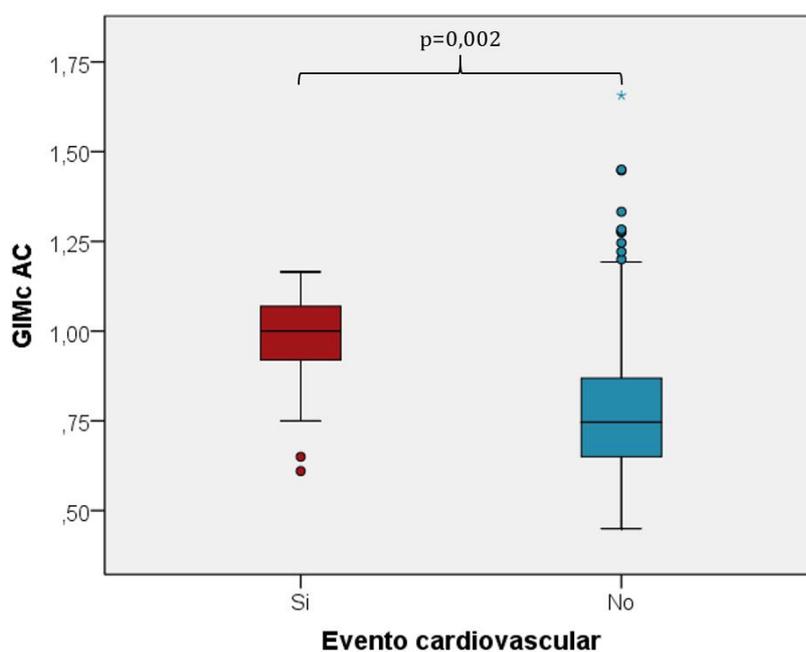
**Tabla 22. Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica según la presencia de obesidad.**

	Total (n = 235)	Con obesidad (n = 35)	Sin obesidad (n = 199)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,70 (0,60 – 0,80)	0,65 (0,57 – 0,76)	0,147
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,67 (0,53 – 0,77)	0,61 (0,53 – 0,72)	0,205
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	0,90 (0,70 – 1,10)	0,88 (0,75 – 1,00)	0,661
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	0,80 (0,70 – 1,00)	0,87 (0,70 – 1,10)	0,548
AC (media)	0,75 (0,65 – 0,89)	0,78 (0,70 – 0,92)	0,75 (0,65 – 0,89)	0,312
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	6 (17,1)	29 (14,6)	0,694
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	21 (60,0)	109 (54,8)	0,566

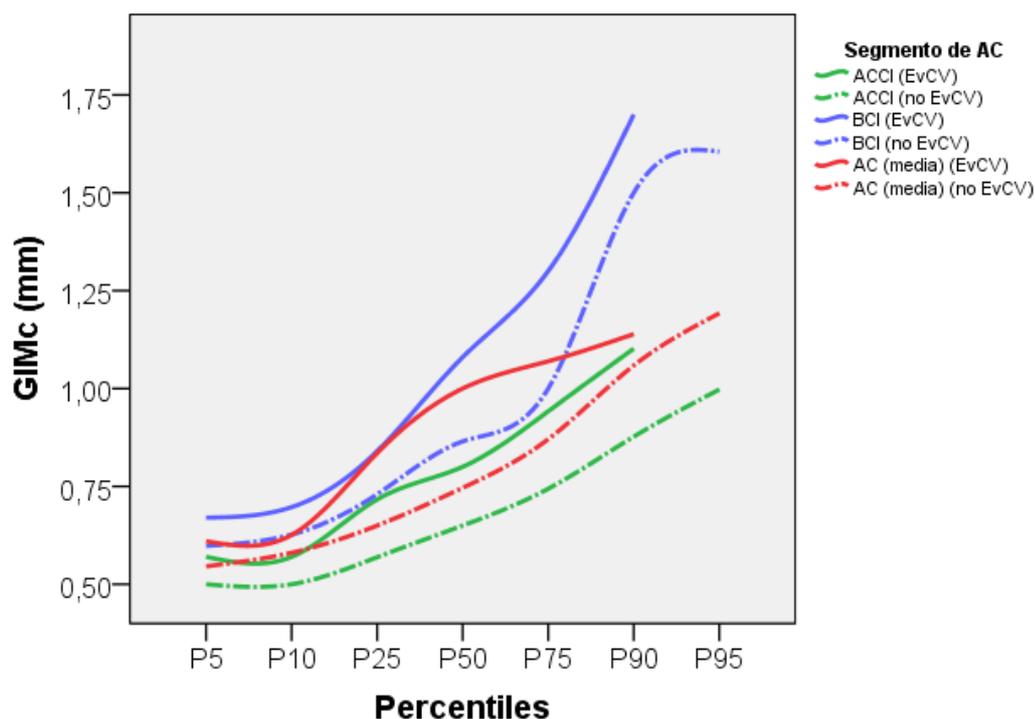
GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

## **Grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con eventos cardiovasculares previos**

La mediana del GIMc en ACm fue de 1,00 mm (RIC 0,84 – 1,07 mm) y de 0,74 mm (RIC 0,65 – 0,87 mm), respectivamente para pacientes con y sin eventos cardiovasculares previos. La mediana del GIMc en ACCI fue de 0,80 mm (RIC 0,72 – 0,94 mm) y de 0,65 mm (RIC 0,57 – 0,74 mm), respectivamente para pacientes con y sin eventos cardiovasculares previos. El GIMc fue mayor en los pacientes con eventos cardiovasculares previos, con una diferencia de medianas de 0,26 mm en ACm (Mann-Whitney,  $U = 705$ ;  $Z = -3,096$ ;  $p = 0,002$ ) y una diferencia de medianas de 0,15 mm en ACCI (Mann-Whitney,  $U = 704$ ;  $Z = -3,108$ ;  $p = 0,002$ ) (tabla 23).



**Figura 44.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del GIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin evento cardiovascular previo. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



**Figura 45.** Representación gráfica de los percentiles del GIMc según la presencia o ausencia de eventos cardiovasculares previos. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. AC, arteria carótida como media del GIMc de todos los segmentos. EvCV, evento cardiovascular.

**Tabla 23.** Grosor de la íntima-media carotídea, prevalencia de placa carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica según la presencia de eventos cardiovasculares previos.

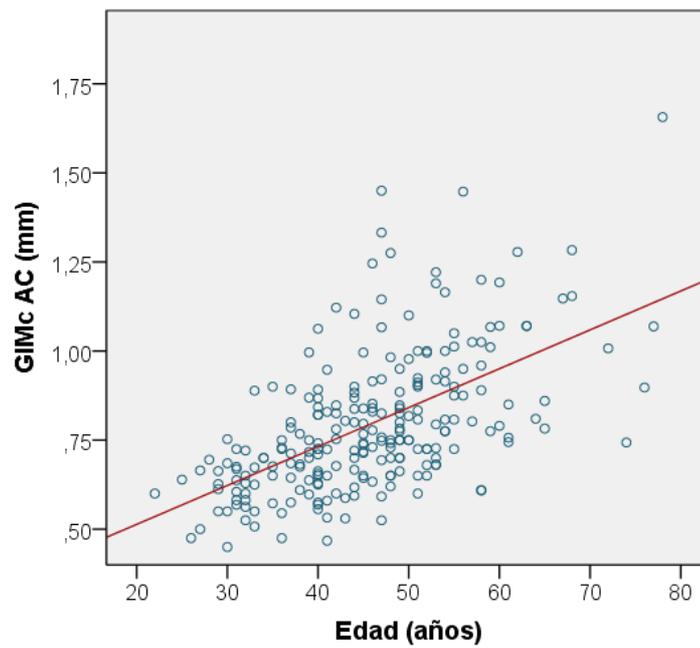
	Total (n = 235)	Con EvCV previo (n = 13)	Sin EvCV previo (n = 222)	p
<b>GIMc (mm) — Me (RIC)</b>				
ACCI	0,65 (0,57 – 0,77)	0,80 (0,72 – 0,94)	0,65 (0,57 – 0,74)	<b>0,002</b>
ACCD	0,61 (0,53 – 0,72)	0,78 (0,70 – 0,93)	0,60 (0,53 – 0,70)	<b>&lt;0,001</b>
BCI	0,88 (0,75 – 1,04)	1,08 (0,84 – 1,30)	0,86 (0,73 – 1,00)	<b>0,036</b>
BCD	0,86 (0,70 – 1,06)	1,10 (0,83 – 1,40)	0,85 (0,70 – 1,00)	<b>0,030</b>
AC (media)	0,75 (0,65 – 0,89)	1,00 (0,84 – 1,07)	0,74 (0,65 – 0,87)	<b>0,002</b>
<b>Placa carotídea — n (%)</b>	35 (14,9)	5 (38,5)	30 (13,5)	<b>0,014</b>
<b>AcS — n (%)</b>	130 (55,3)	11 (84,6)	119 (53,6)	<b>0,029</b>

EvCV, evento cardiovascular. GIMc, grosor de la íntima-media carotídea. ACCI, arteria carótida común izquierda. ACCD, arteria carótida común derecha. BCI, bulbo carotídeo izquierdo. BCD, bulbo carotídeo derecho. ACm, arteria carótida (media del GIMc de todos los segmentos). FRCV, factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.

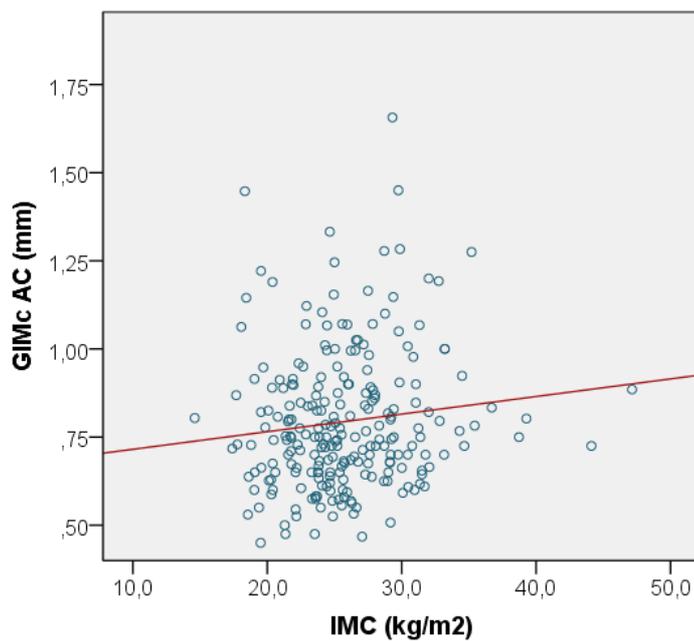
### **8.3.3 GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS, ANALÍTICAS Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS DEL ESTUDIO**

La edad se correlacionó de manera directa y fuerte con el GIMc ( $r = +0,573$ ;  $p < 0,001$ ). Por otro lado, se correlacionaron de manera directa y débil con el GIMc: el IMC ( $r_s = +0,128$ ;  $p = 0,050$ ), CT ( $r = +0,260$ ;  $p < 0,001$ ), LDLc ( $r = +0,297$ ;  $p < 0,001$ ), triglicéridos ( $r_s = +0,177$ ;  $p = 0,006$ ) y creatinina ( $r_s = +0,178$ ;  $p = 0,006$ ). Existió una correlación inversa y débil entre el HDLc y el GIMc ( $r = -0,132$ ;  $p = 0,043$ ). No existió correlación entre la PAS y la PAD y el GIMc ( $r_s = +0,099$ ;  $p = 0,130$ ) y ( $r_s = +0,097$ ;  $p = 0,140$ ) respectivamente (tabla 24).

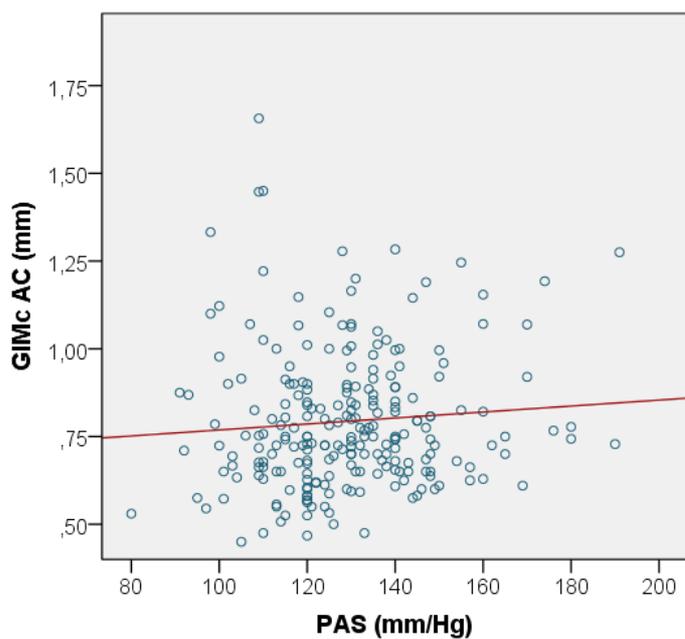
La enfermedad renal crónica supuso un aumento medio del GIMc en ACm de 0,31 mm (IC 95% 0,17 – 0,46 mm) ( $p < 0,001$ ). El antecedente de cardiopatía isquémica y el antecedente de evento cardiovascular previo (incluyendo todos los eventos) se asociaron a un incremento medio del GIMc en ACm respectivamente de 0,19 mm (IC 95% 0,04 – 0,33 mm) ( $p = 0,008$ ) y 0,16 mm (IC 95% 0,05 – 0,27 mm) ( $p = 0,002$ ). Los antecedentes familiares de evento cardiovascular temprano ( $p = 0,945$ ) y el antecedente de enfermedad vascular cerebral ( $p = 0,100$ ) no se asociaron al incremento del GIMc (tabla 25).



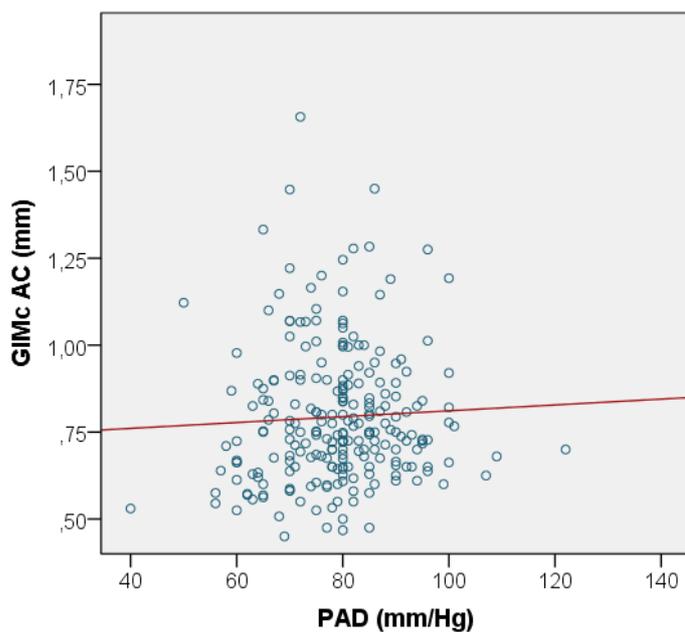
**Figura 46.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el CIMc y la edad en años. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



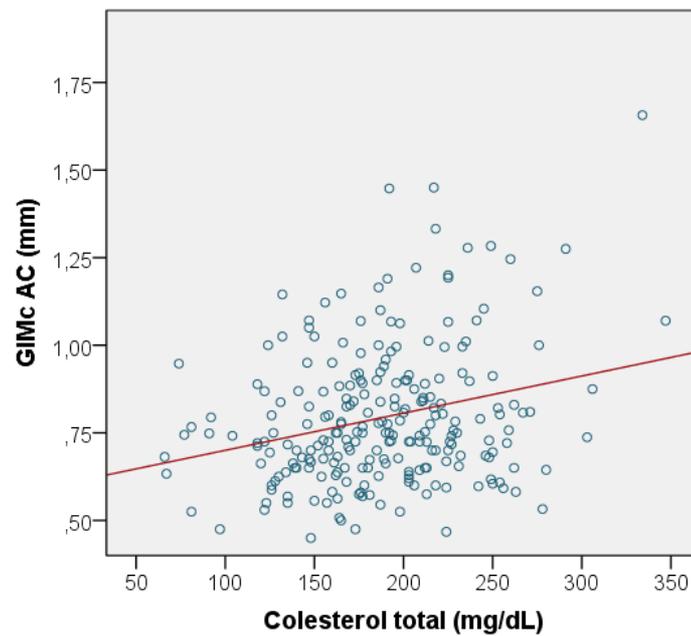
**Figura 47.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el CIMc y el índice de masa corporal. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos). IMC, índice de masa corporal.



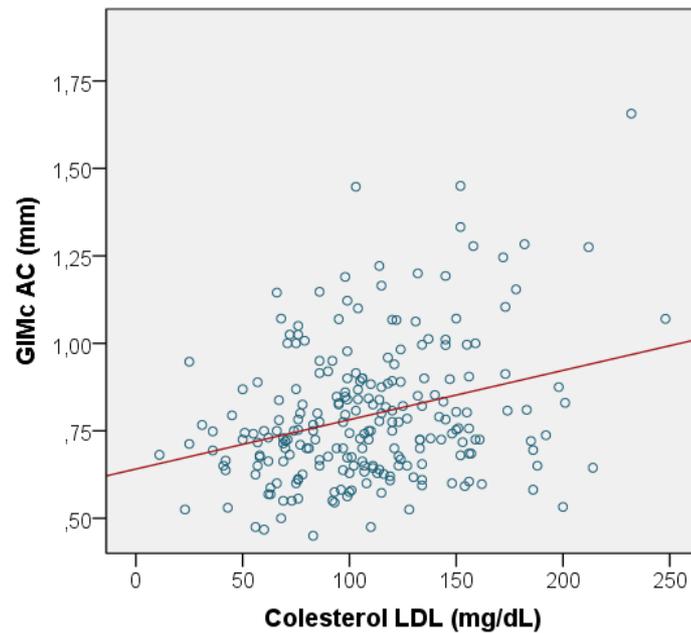
**Figura 48. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la presión arterial sistólica.** GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos). PAS, presión arterial sistólica.



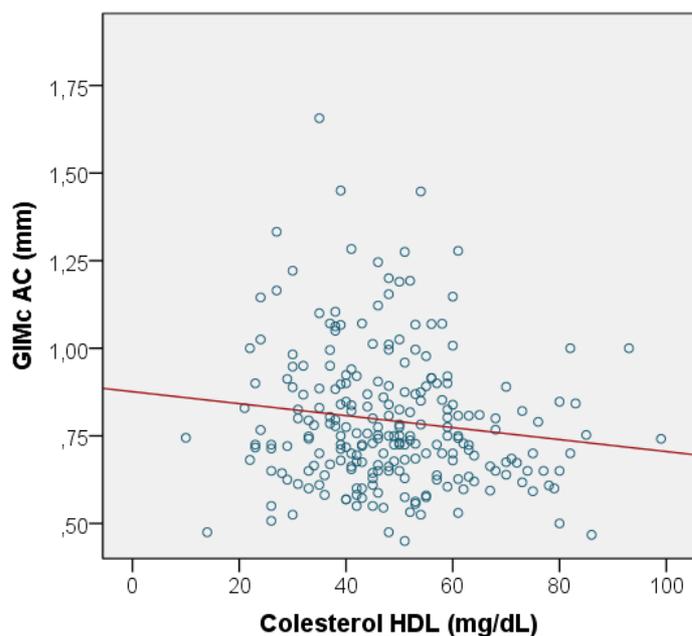
**Figura 49. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la presión arterial diastólica.** GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos). PAD, presión arterial diastólica.



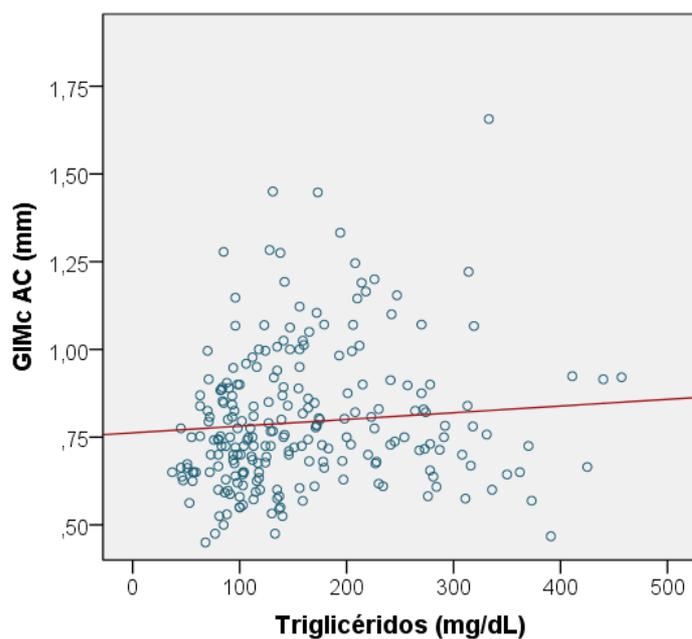
**Figura 50.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el coolesterol total. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



**Figura 51.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el coolesterol LDL. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



**Figura 52. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el colesterol HDL.**  
GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



**Figura 53. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y los triglicéridos.**  
GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).

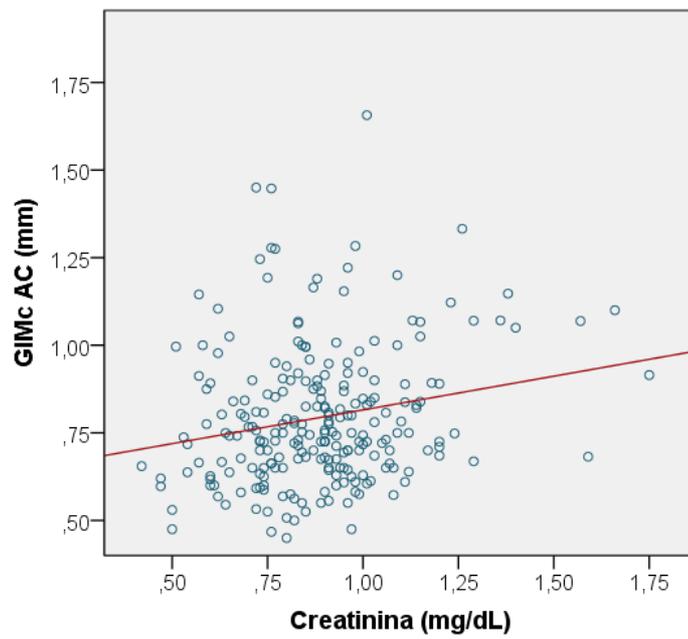


Figura 54. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el CIMc y la creatinina. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).

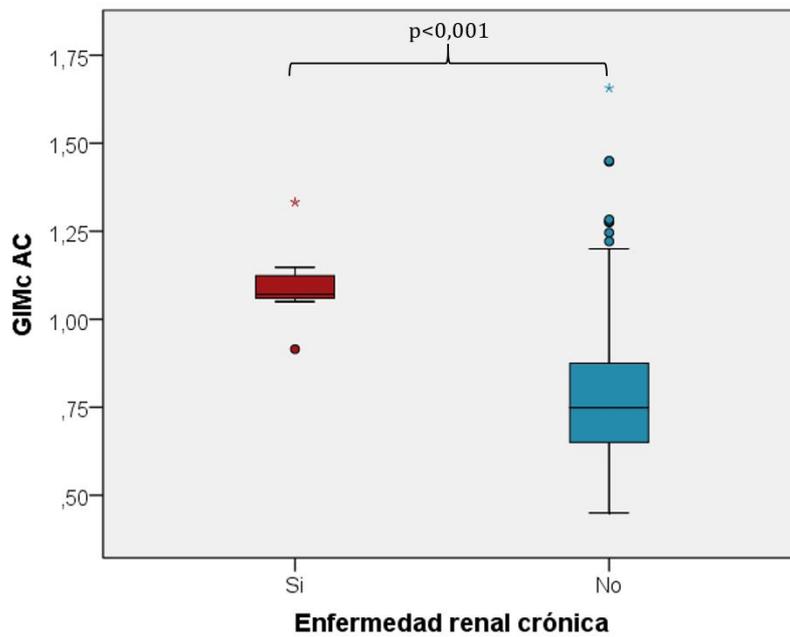
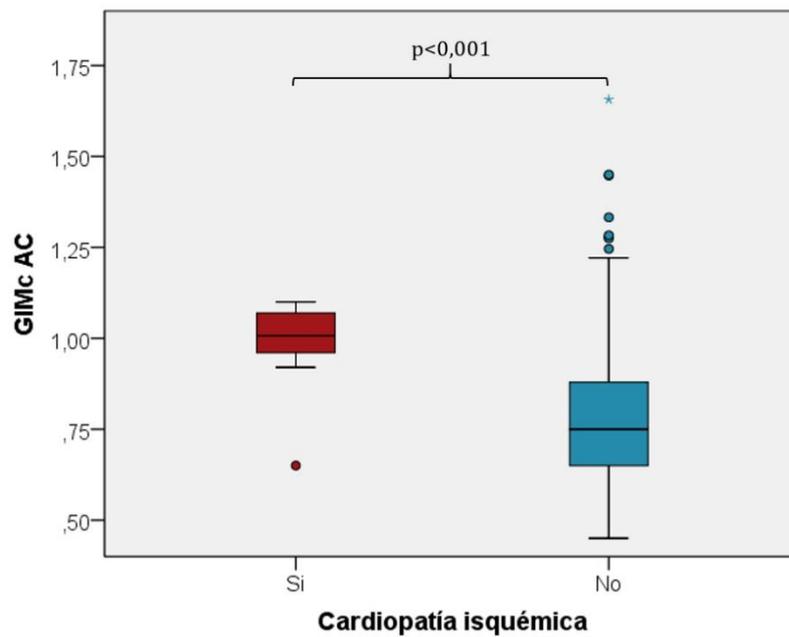


Figura 55. Diagrama de cajas que representa la magnitud del CIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin enfermedad renal crónica. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.



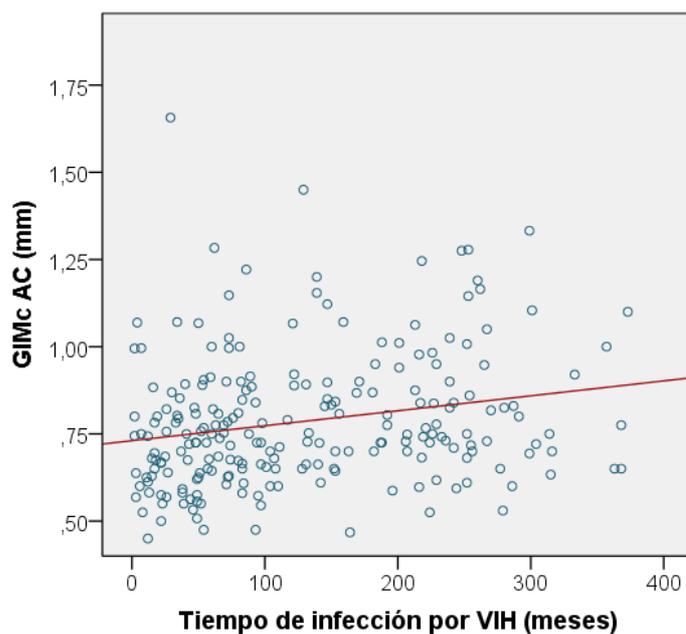
**Figura 56.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del CIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin cardiopatía isquémica. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros.

### **8.3.4 GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH**

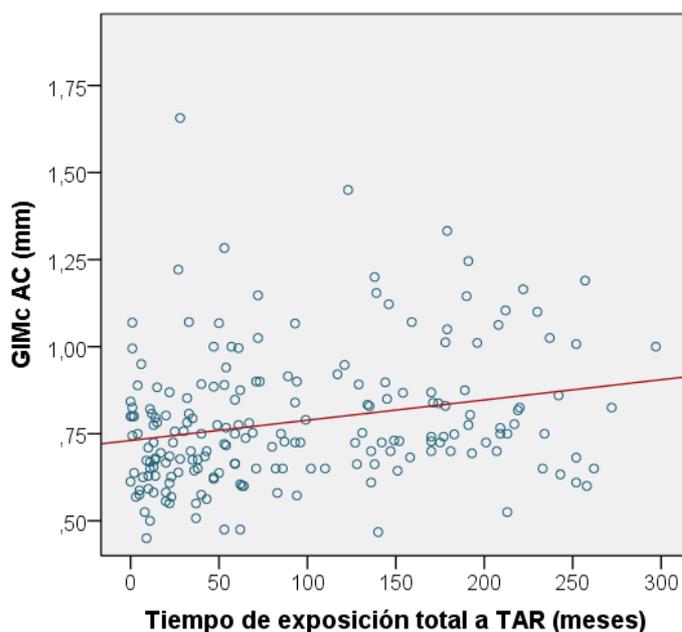
El tiempo de exposición a la infección por el VIH ( $r_s = +0,246$ ;  $p < 0,001$ ) y el tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral ( $r_s = +0,263$ ;  $p < 0,001$ ) se correlacionaron de manera directa y débil con el GIMc. El nadir de linfocitos T-CD4 ( $r_s = -0,128$ ;  $p = 0,050$ ) se correlacionó de manera indirecta y débil con el GIMc.

No existió correlación con el GIMc para el número total de linfocitos T-CD4 ( $r_s = +0,007$ ;  $p = 0,921$ ), el número total de linfocitos T-CD8 ( $r_s = +0,079$ ;  $p = 0,226$ ), ni el cociente CD4/CD8 ( $r_s = -0,059$ ;  $p = 0,369$ ) (tabla 24).

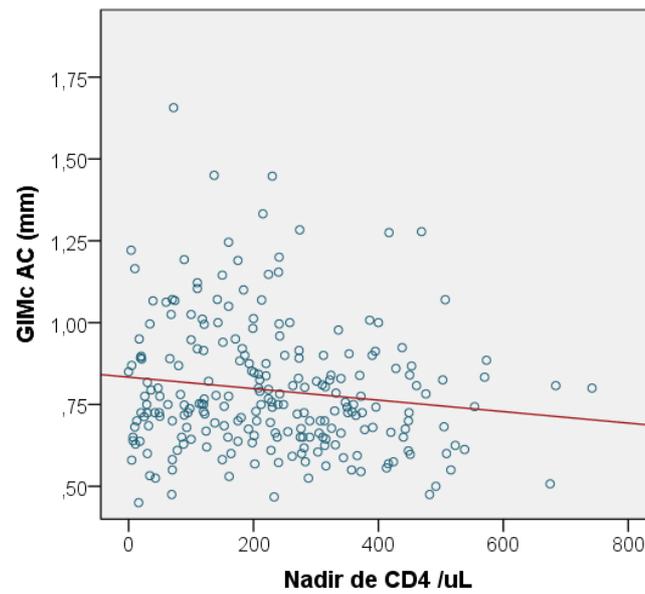
El tratamiento activo con IP así como el tratamiento acumulado durante más de un año, se asociaron a un incremento medio del GIMc en ACm respectivamente de 0,06 mm (IC 95% 0,01 – 0,11 mm) ( $p = 0,008$ ) y 0,09 mm (IC 95% 0,04 – 0,14 mm) ( $p < 0,001$ ). No existió asociación estadística entre el GIMc en ACm y la coinfección por el VHC ( $p = 0,279$ ), la carga viral suprimida ( $p = 0,104$ ), no llevar TAR ( $p = 0,319$ ), el tratamiento con ITIAN ( $p = 0,543$ ), el tratamiento con ITINAN ( $p = 0,061$ ), el tratamiento con inhibidores de la integrasa ( $p = 0,614$ ) ni la inversión del cociente CD4/CD8 ( $p = 0,140$ ) (tabla 25).



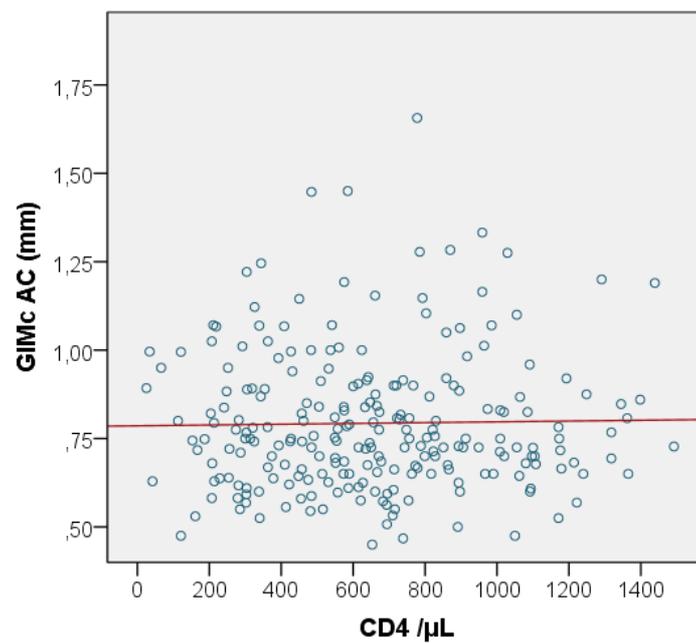
**Figura 57. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la duración de la infección por el VIH.** GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



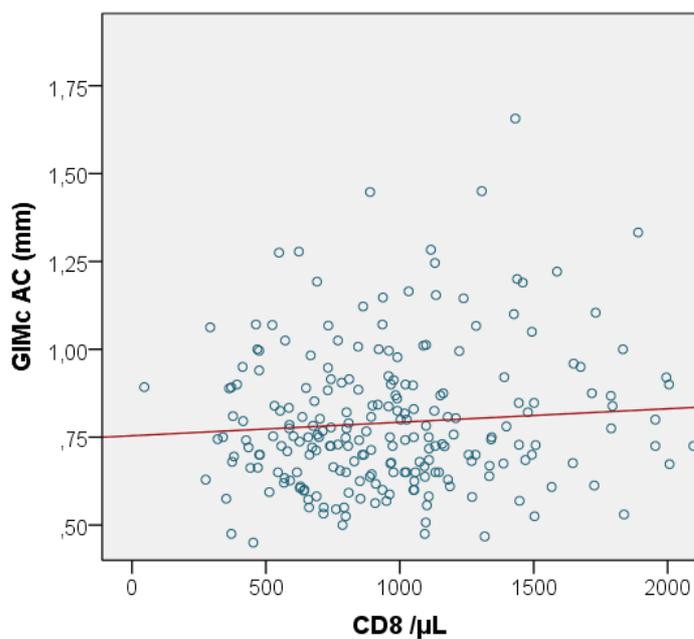
**Figura 58. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y la duración de la exposición al TAR combinado.** GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos). TAR, tratamiento antirretroviral.



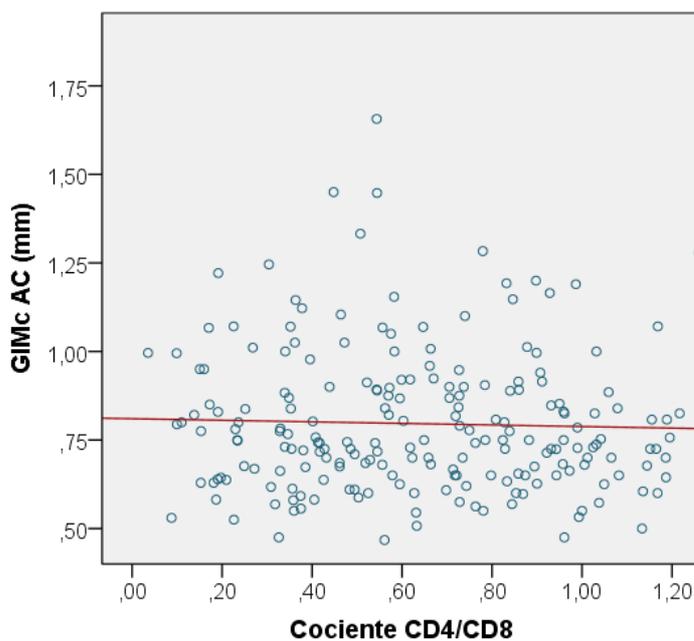
**Figura 59. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el nadir de linfocitos T-CD4. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).**



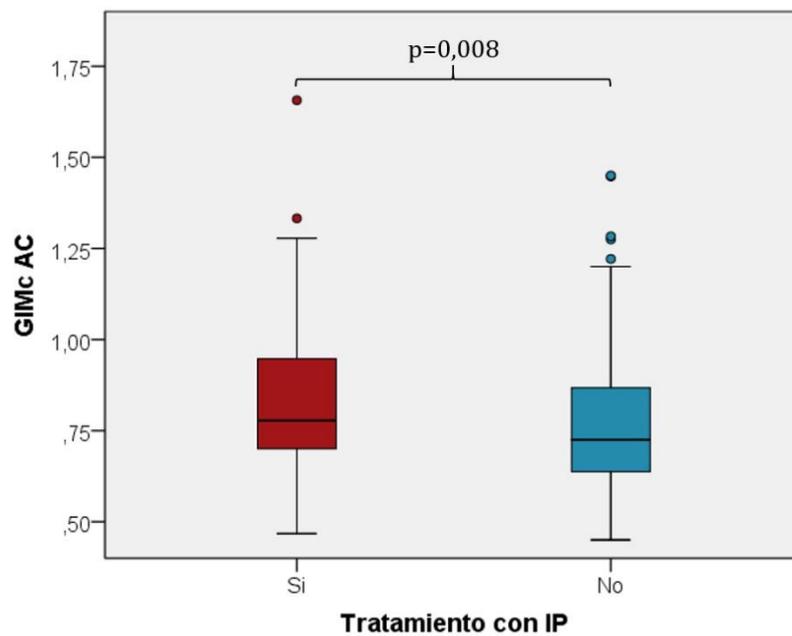
**Figura 60. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el número total de linfocitos T-CD4. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).**



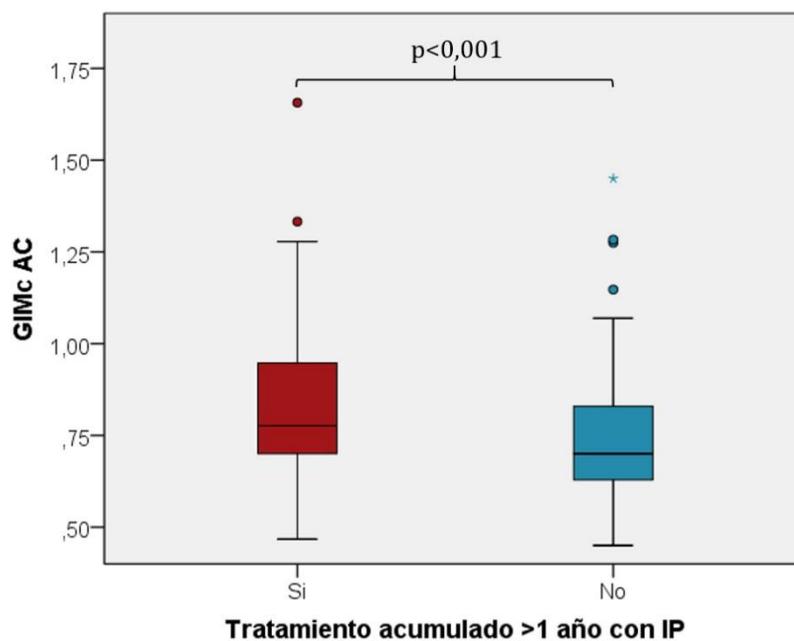
**Figura 61.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el número total de linfocitos T-CD8. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



**Figura 62.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre el GIMc y el cociente CD4/CD8. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



**Figura 63.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del CIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin tratamiento con IP. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros. IP, inhibidores de la proteasa.



**Figura 64.** Diagrama de cajas que representa la magnitud del CIMc en pacientes con infección por el VIH con y sin tratamiento acumulado con IP más de 1 año. CIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos), en milímetros. IP, inhibidores de la proteasa.

**Tabla 24.** Correlación entre las variables antropométricas y analíticas cuantitativas con el grosor de la íntima-media carotídea.

	<b>Coficiente</b>	<b>p</b>
<b>Variables generales</b>		
Edad	r = +0,573	<b>&lt;0,001</b>
IMC	rs = +0,128	<b>0,050</b>
PAS	rs = +0,099	0,130
PAD	rs = +0,097	0,140
Colesterol total	r = +0,260	<b>&lt;0,001</b>
LDLc	r = +0,297	<b>&lt;0,001</b>
HDLc	r = -0,132	<b>0,043</b>
Triglicéridos	rs = +0,177	<b>0,006</b>
Creatinina	rs = +0,178	<b>0,006</b>
<b>Variables relacionadas con el VIH</b>		
Nadir de CD4	rs = -0,128	<b>0,050</b>
CD4	rs = +0,007	0,921
CD8	rs = +0,079	0,226
Cociente CD4/CD8	rs = -0,059	0,369
Tiempo de exposición al VIH	rs = +0,246	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo de exposición al TAR combinado	rs = +0,263	<b>&lt;0,001</b>

“r”, correlación de Pearson. “rs”, rho de Spearman. IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. TAR, tratamiento antirretroviral.

**Tabla 25.** Diferencia de medias cruda del grosor de la íntima-media carotídea en arteria carótida (media de todos los segmentos) para cada una de las variables cualitativas analizadas.

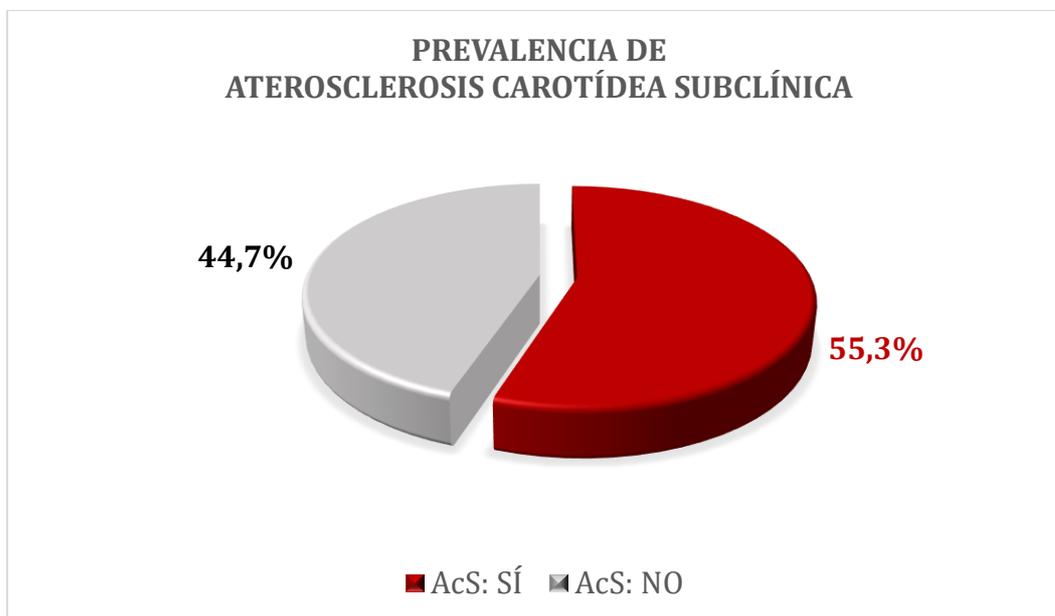
	GIMc (mm)	Diferencia de medias (mm)	IC 95%	p
<b>Variables generales y de RCV</b>				
Sexo (hombre)	0,81	0,07	(0,02 – 0,13)	<b>0,005</b>
Hipertensión arterial	0,87	0,10	(0,04 – 0,16)	<b>0,001</b>
Diabetes mellitus	0,91	0,13	(0,04 – 0,22)	<b>0,010</b>
Dislipemia	0,88	0,12	(0,05 – 0,18)	<b>&lt;0,001</b>
Obesidad	0,82	0,03	(-0,04 – 0,10)	0,312
Tabaquismo activo	0,79	-0,01	(-0,06 – 0,05)	0,709
Tabaquismo activo o exfumador	0,81	0,04	(-0,01 – 0,08)	0,514
Antecedentes familiares de EvCVt	0,77	-0,03	(-0,13 – 0,08)	0,945
Enfermedad renal crónica	1,10	0,31	(0,17 – 0,46)	<b>&lt;0,001</b>
Presencia de 1 o más FRCV	0,81	0,11	(0,06 – 0,15)	<b>0,006</b>
Un FRCV	0,76	0,06	(0,01 – 0,11)	0,280
Dos FRCV	0,83	0,12	(0,07 – 0,18)	<b>0,001</b>
Tres o más FRCV	0,92	0,21	(0,11 – 0,31)	<b>&lt;0,001</b>
Cardiopatía isquémica	0,97	0,19	(0,04 – 0,33)	<b>0,008</b>
Enfermedad vascular cerebral	0,92	0,13	(-0,03 – 0,28)	0,100
Evento cardiovascular previo	0,95	0,16	(0,05 – 0,27)	<b>0,002</b>
<b>Variables relacionadas con el VIH</b>				
Coinfección con VHC	0,81	0,02	(-0,03 – 0,08)	0,279
CV de VIH <20 copias/μL	0,80	0,01	(-0,04 – 0,06)	0,898
CV de VIH <50 copias/μL	0,81	0,06	(0,01 – 0,10)	0,104
Sin TAR	0,74	-0,05	(-0,16 – 0,07)	0,319
IP	0,82	0,06	(0,01 – 0,11)	<b>0,008</b>
ITIAN	0,79	-0,02	(-0,08 – 0,05)	0,543
ITINAN	0,77	-0,04	(-0,09 – 0,15)	0,061
INI	0,79	0,01	(-0,08 – 0,08)	0,614
Tiempo IP acumulado >12 meses	0,83	0,09	(0,04 – 0,14)	<b>&lt;0,001</b>
Nadir de CD4 <200 cel/μL	0,82	0,05	(-0,01 – 0,10)	0,055
CD4/CD8 <1	0,80	0,05	(-0,01 – 0,10)	0,140

EvCVt, evento cardiovascular temprano. FRCV, factores de riesgo cardiovascular. VHC, virus de la hepatitis C. TAR, tratamiento antirretroviral. IP, inhibidores de la proteasa. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINAN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. INI, inhibidores de la integrasa.

## **8.4 ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

La prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica (AcS) definida según los criterios adoptados en este estudio fue del 55,3% (IC 95% 48,9 – 61,5 %). En hombres ascendió al 58,3% (IC 95% 51,0 – 65,3 %), mientras que en mujeres ascendió al 45,5% (IC 95% 33,0 – 58,5 %), sin diferencias significativas entre ambos sexos (tabla 7).

La presencia de AcS se vio influenciada por la edad, siendo la prevalencia más alta en cada tercil de edad: 28,8% (IC 95% 20,0 – 39,5 %) en el primer tercil correspondiente a pacientes menores de 40 años; 59,5% (IC 95% 48,5 – 69,6 %) en el segundo tercil correspondiente a pacientes entre 41 y 49 años; y 78,9% (IC95% 68,5 – 86,6 %) en el tercer tercil correspondiente a pacientes mayores de 50 años ( $p < 0,001$ ) (tabla 8).



**Figura 65. Gráfico de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.**



**Figura 66.** Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH por terciles de edad. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. Primer tercil ( $\leq 40$  años); segundo tercil (41-49 años); tercer tercil ( $\geq 50$  años).

#### 8.4.1 PREVALENCIA DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA SEGÚN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D

La prevalencia de AcS en el estrato de riesgo cardiovascular bajo fue de 8,1% (IC 95% 5,2 – 12,3 %) para el modelo D:A:D, siendo significativamente menor que la de los modelos de Framingham 22,6% (IC 95% 17,7 – 28,3 %) y SCORE 26,4% (IC 95% 21,2 – 32,4 %) para el mismo estrato de riesgo ( $p < 0,001$ ).

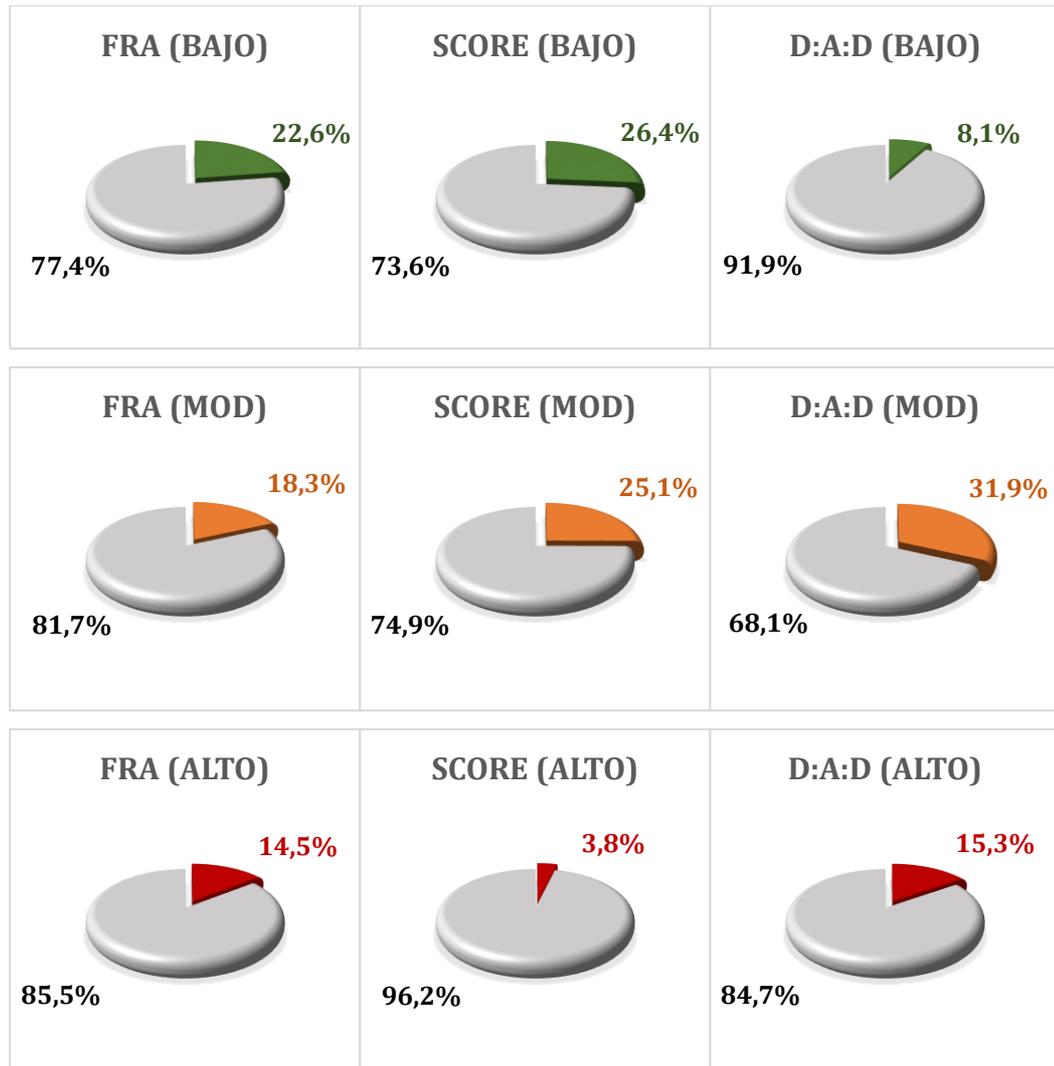
La prevalencia de AcS en el estrato de riesgo cardiovascular moderado fue de 31,9% (IC 95% 26,3 – 38,1 %) para el modelo D:A:D, siendo más elevada que la del modelo de Framingham 18,3% (IC 95% 13,9 – 23,7 %) ( $p = 0,001$ ) y sin diferencias con la del modelo SCORE 25,1% (IC 95% 20,0 – 31,0 %) ( $p = 0,102$ ).

La prevalencia de AcS en el estrato de riesgo cardiovascular alto fue de 15,3% (IC 95% 11,3 – 20,4 %) para el modelo D:A:D, resultando mayor que la del modelo SCORE 3,8% (IC 95% 2,0 – 7,1 %) ( $p < 0,001$ ) y sin diferencias con la del modelo de Framingham 14,5% (IC 95% 10,5 – 19,5 %) ( $p = 0,796$ ) (tabla 26).

**Tabla 26.** Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica, según la estratificación del riesgo de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.

	Framingham	SCORE	D:A:D	p <sub>F-D</sub>	p <sub>S-D</sub>
<b>AcS — n (% en grupo) [% en total]</b>					
Riesgo bajo	53 (39,3) [22,6]	62 (40,5) [26,4]	19 (31,1) [8,1]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Riesgo moderado	43 (70,5) [18,3]	59 (83,1) [25,1]	75 (56,0) [31,9]	<b>0,001</b>	0,102
Riesgo alto / muy alto	34 (87,2) [14,5]	9 (81,8) [3,8]	36 (90,0) [15,3]	0,796	<b>&lt;0,001</b>

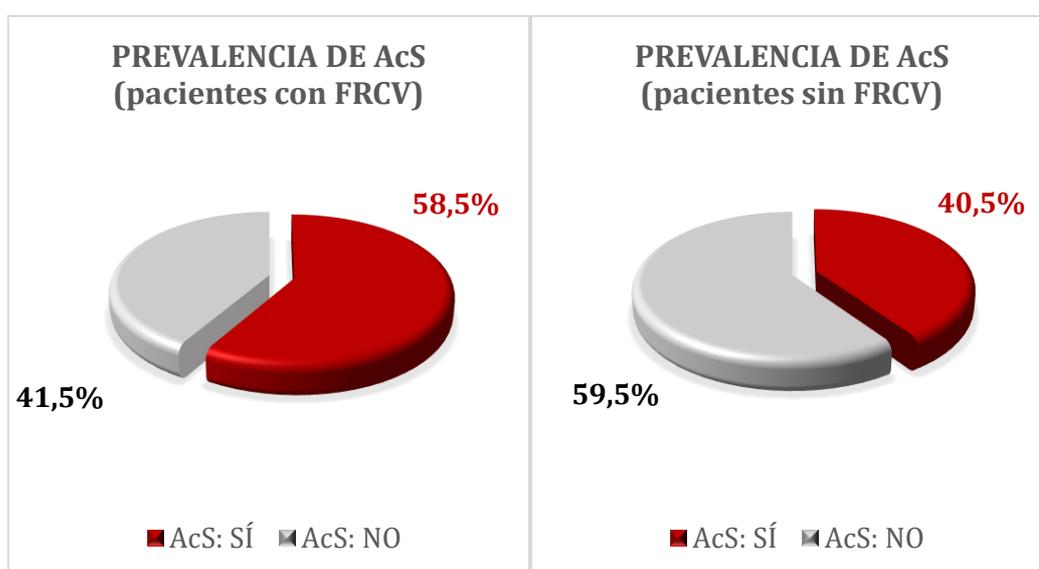
AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. Valor de p calculado para la prevalencia de los totales sobre la muestra.



**Figura 67.** Gráficos de sectores comparados con la prevalencia de aterosclerosis subclínica (en color) en pacientes con infección por el VIH según la estratificación del riesgo cardiovascular (respecto del total de la población) para cada modelo predictivo. FRA, Framingham. MOD, moderado.

#### **8.4.2 PREVALENCIA DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

La prevalencia de AcS fue mayor en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular con un 58,5% (IC 95% 51,5 – 65,3 %), respecto a los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular con un 40,5% (IC 95% 27,0 – 55,5 %) ( $p = 0,033$ ) (tabla 14).



**Figura 68.** Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. FRCV, factores de riesgo cardiovascular.

## **Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con uno, dos y tres o más factores de riesgo cardiovascular**

Se realizó un subanálisis clasificando a los pacientes según la presencia de un único factor de riesgo cardiovascular, dos factores de riesgo vascular concomitantes, y tres o más factores de riesgo cardiovascular.

### **1. Pacientes con un factor de riesgo cardiovascular**

La prevalencia de AcS en pacientes con 1 factor de riesgo cardiovascular fue de 47,9% (IC 95% 38,1 – 57,9 %). No existieron diferencias estadísticamente significativas con los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular ( $p = 0,424$ ) (tabla 15).

### **2. Pacientes con dos factores de riesgo cardiovascular**

La prevalencia de AcS en pacientes con 2 factores de riesgo cardiovascular fue de 65,7% (IC 95% 53,7 – 75,9 %), con diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular ( $p = 0,010$ ) (tabla 16).

### **3. Pacientes con tres o más factores de riesgo cardiovascular**

La prevalencia de AcS en pacientes con 3 o más factores de riesgo cardiovascular fue de 75,0% (IC 95% 57,9 – 86,8 %), con diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular ( $p = 0,003$ ) (tabla 17).



**Figura 69.** Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH en función del número de factores de riesgo cardiovascular. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. FRCV, factores de riesgo cardiovascular.

### **Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con hipertensión arterial**

La prevalencia de AcS fue del 76,9% (IC 95% 63,8 – 86,3 %) en los pacientes con hipertensión arterial y del 49,2% (IC 95% 42,0 – 56,4 %) en los pacientes sin hipertensión arterial ( $p < 0,001$ ) (tabla 18).

### **Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con diabetes mellitus**

La prevalencia de AcS fue del 66,7% (IC 95% 43,8 – 83,7 %) en los pacientes con diabetes mellitus y del 54,4% (IC 95% 47,7 – 60,9 %) en los pacientes sin diabetes mellitus ( $p = 0,314$ ) (tabla 19).

### **Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con dislipemia**

La prevalencia de AcS fue del 71,0% (IC 95% 59,4 – 80,4 %) en los pacientes con dislipemia y del 48,8% (IC 95% 41,1 – 56,3 %) en los pacientes sin dislipemia ( $p = 0,002$ ) (tabla 20).

### **Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con tabaquismo**

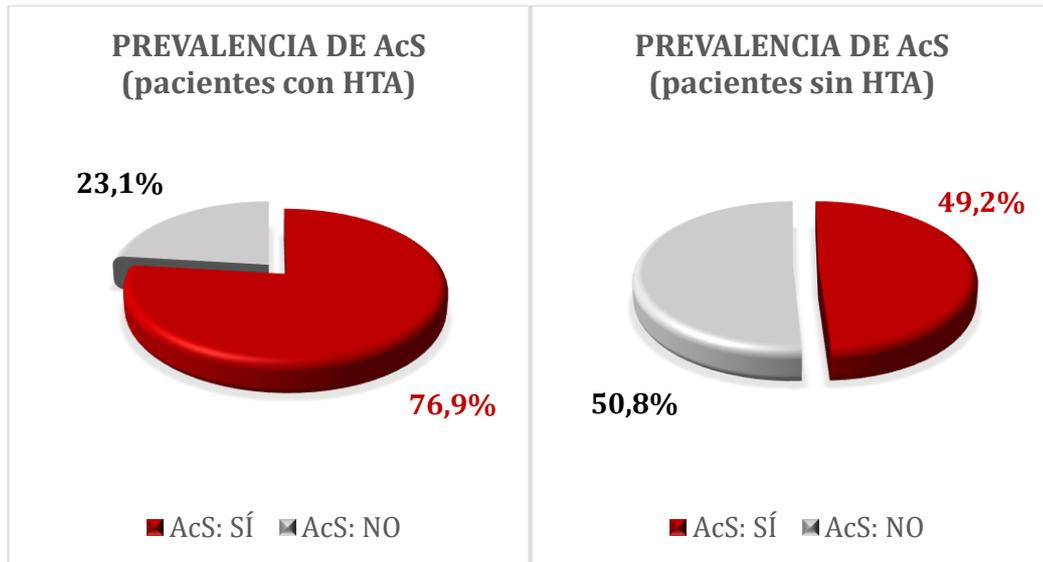
La prevalencia de AcS fue del 55,9% (IC 95% 48,0 – 63,6 %) en los pacientes con tabaquismo activo y exfumadores, y del 54,2% (IC 95% 43,6 – 64,5 %) en los pacientes sin tabaquismo ( $p = 0,802$ ) (tabla 21).

### **Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con obesidad**

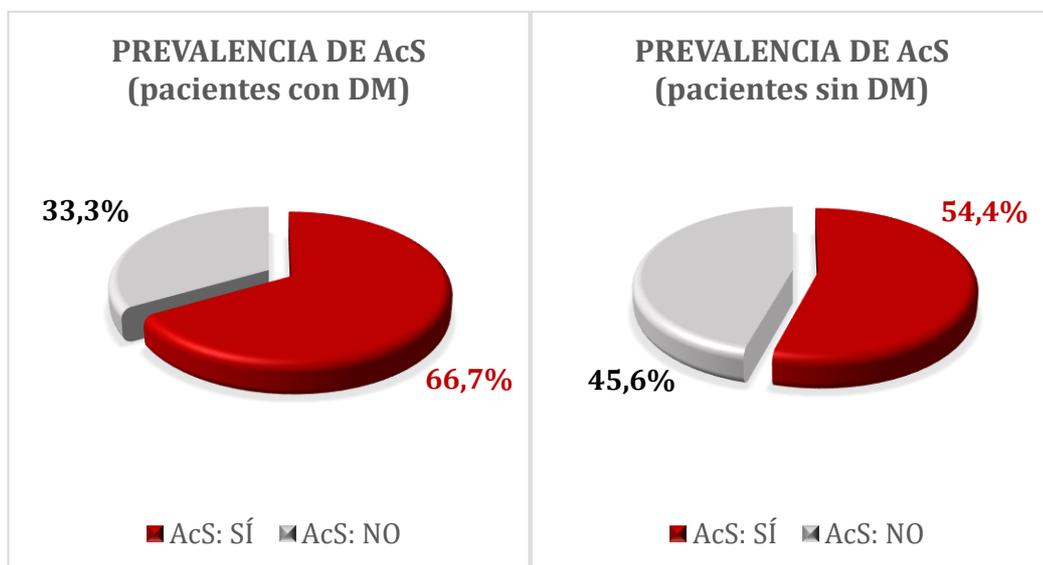
La prevalencia de AcS fue del 60,0% (IC 95% 43,6 – 74,5 %) en los pacientes con obesidad y del 54,8% (IC 95% 47,8 – 61,5 %) en los pacientes sin obesidad ( $p = 0,566$ ) (tabla 22).

### **Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con la presencia de eventos cardiovasculares previos**

La prevalencia de AcS fue del 84,6% (IC 95% 57,8 – 95,7 %) en los pacientes con eventos cardiovasculares previos y del 53,6% (IC 95% 47,0 – 60,1 %) en los pacientes sin eventos cardiovasculares previos (p = 0,029) (tabla 23).



**Figura 70. Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin hipertensión arterial. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. HTA, hipertensión arterial.**



**Figura 71. Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin diabetes mellitus. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. DM, diabetes mellitus.**

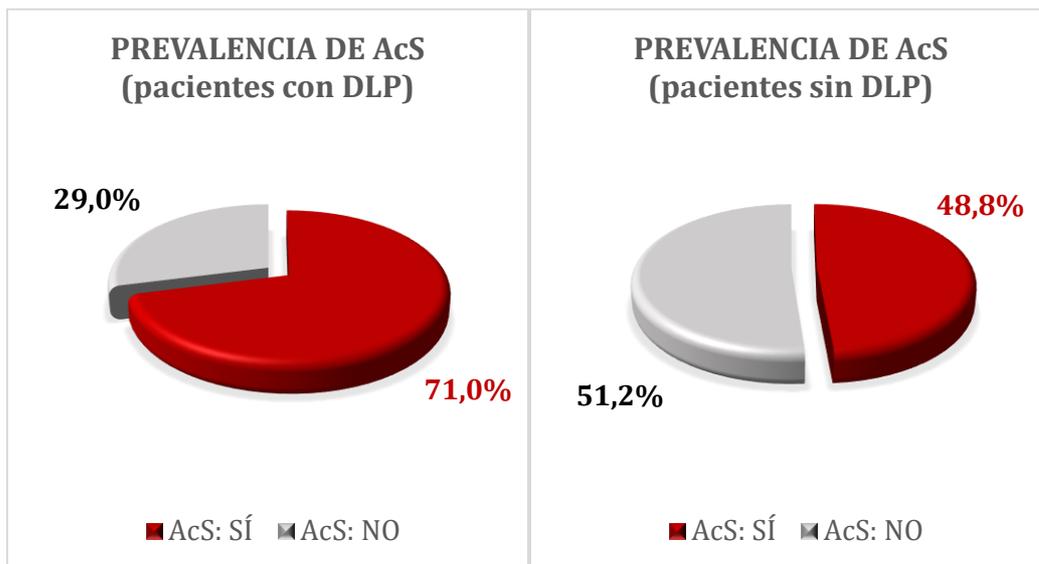


Figura 72. Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin dislipemia. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. DLP, dislipemia.

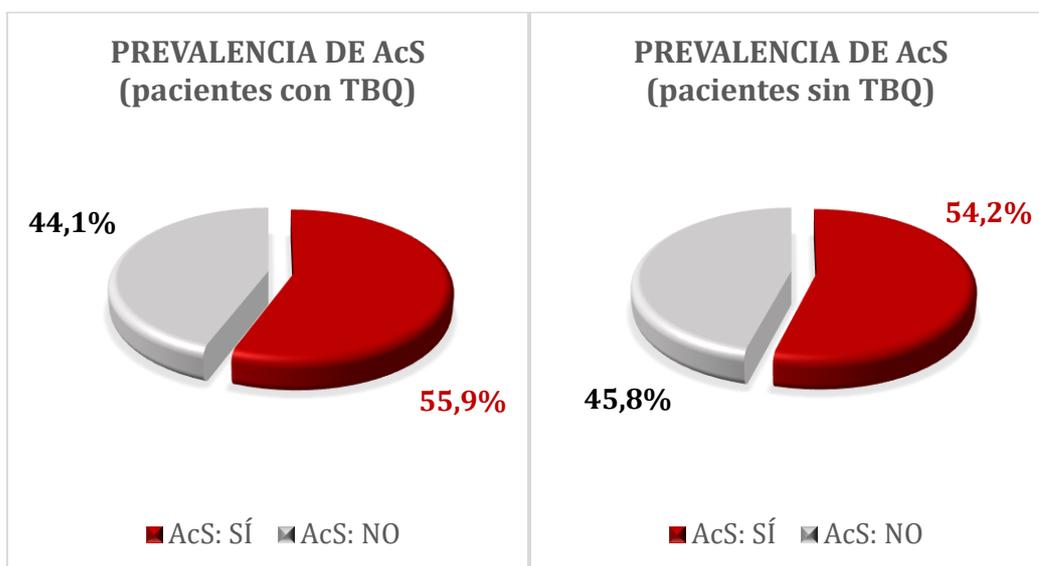
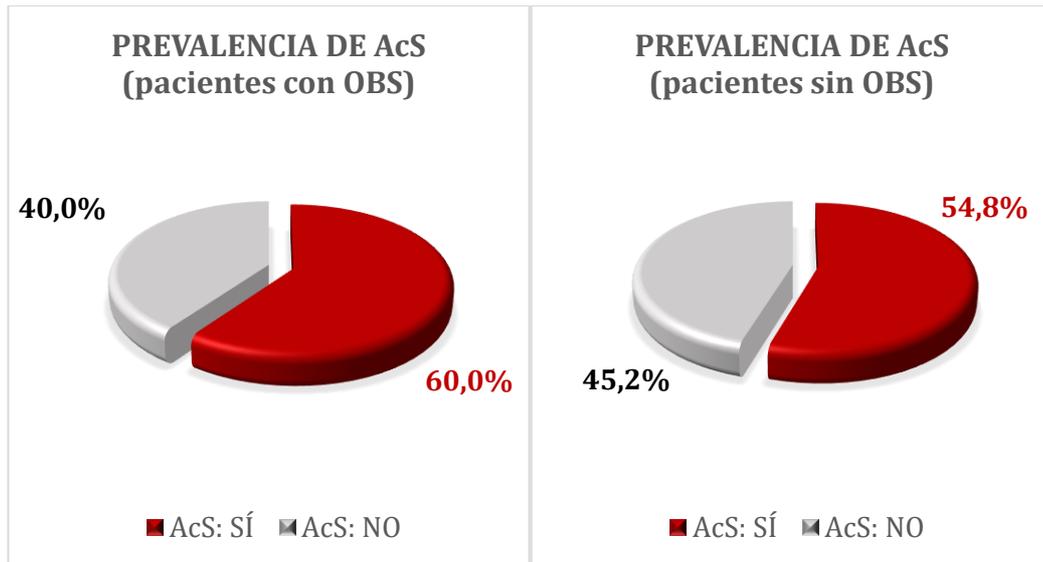
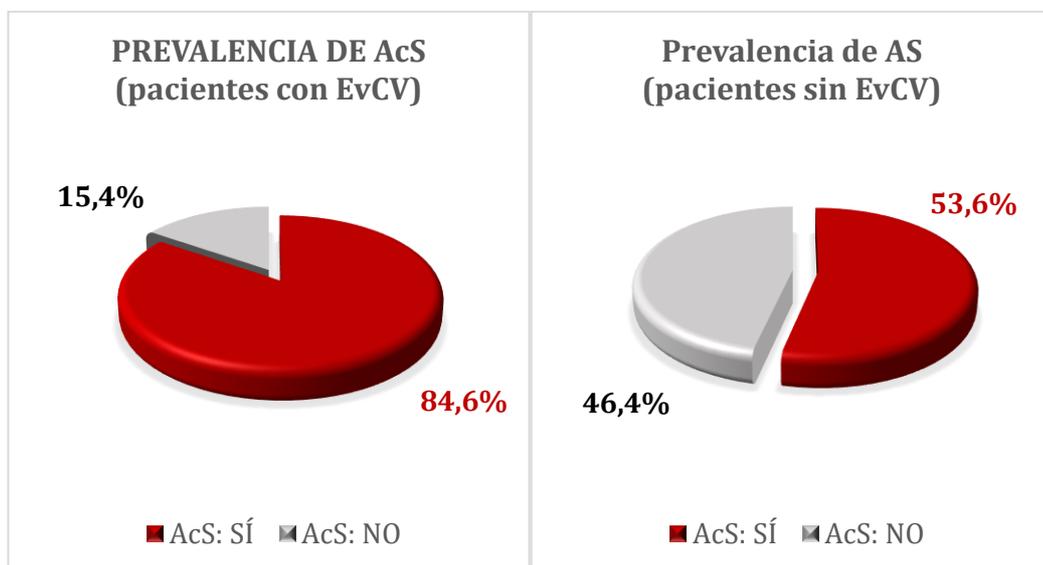


Figura 73. Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin tabaquismo. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. TBQ, tabaquismo.



**Figura 74. Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin obesidad. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. OBS, obesidad.**



**Figura 75. Gráficos de sectores con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por el VIH con y sin eventos cardiovasculares previos. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. EvCV, eventos cardiovasculares.**

### **8.4.3 ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS, ANALÍTICAS Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS DEL ESTUDIO**

Los pacientes con AcS presentaron una media de colesterol total y LDLc mayor que los pacientes sin AcS, con una diferencia de 22,8 mg/dL ( $p < 0,001$ ) y 18,1 mg/dL ( $p = 0,001$ ) respectivamente. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes para el índice de masa corporal ( $p = 0,443$ ), presión sistólica ( $p = 0,178$ ), presión diastólica ( $p = 0,190$ ), colesterol HDL ( $p = 0,894$ ), triglicéridos ( $p = 0,225$ ) y creatinina ( $p = 0,305$ ) (tabla 27).

La prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con AcS fue de 5,4% (IC 95% 2,6 – 10,7 %), respecto del 0% (IC 95% 0,0 – 3,5 %) en pacientes sin AcS ( $p = 0,016$ ). La prevalencia de eventos cardiovasculares previos fue de 8,5% (IC 95% 4,8 – 14,5 %) en pacientes con AcS, respecto del 1,9% (IC 95% 0,5 – 6,7 %) en pacientes sin AcS ( $p = 0,029$ ) (tabla 27).

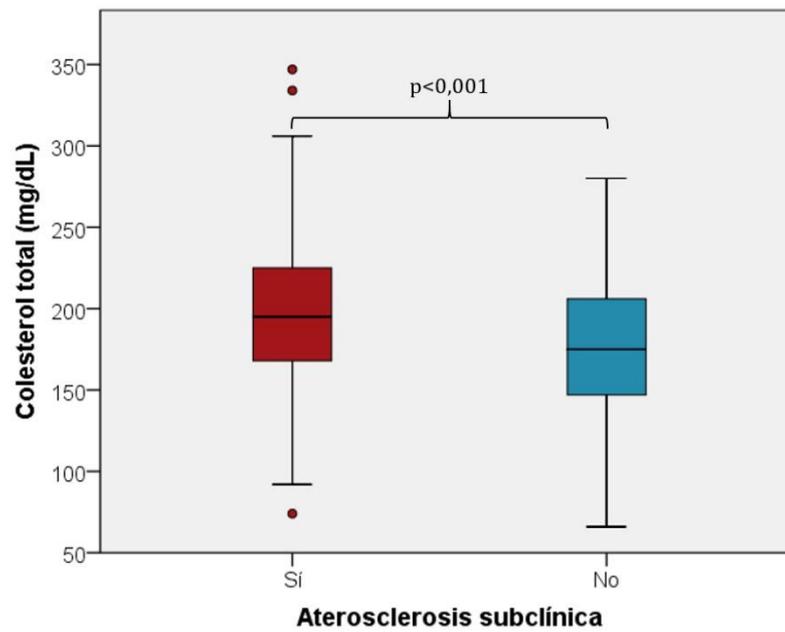


Figura 76. Diagrama de cajas que representa los niveles de colesterol total en los pacientes según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.

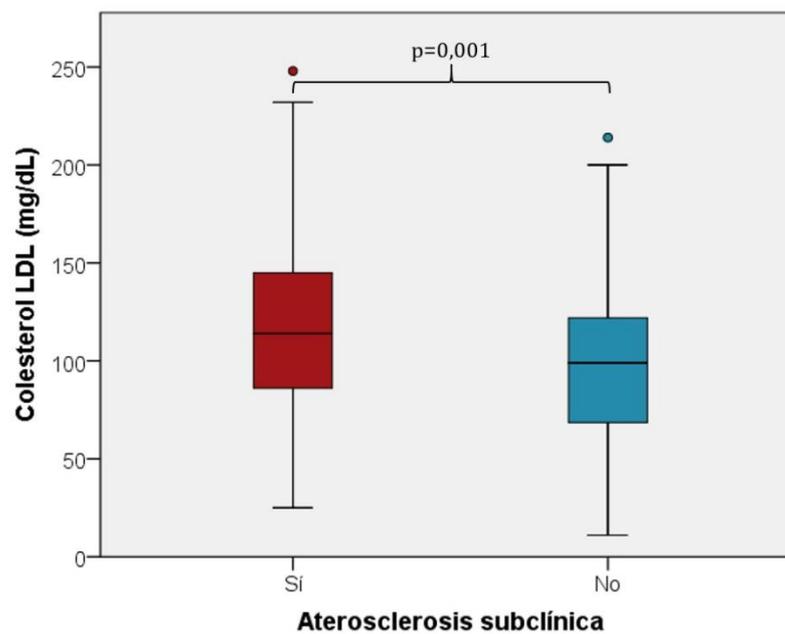


Figura 77. Diagrama de cajas que representa los niveles de colesterol LDL en los pacientes según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.

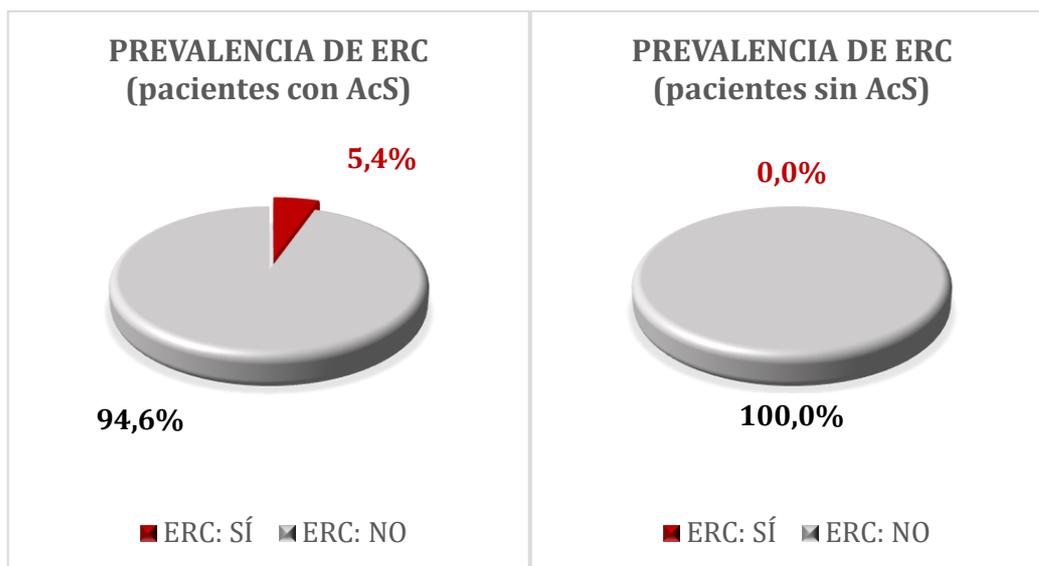


Figura 78. Gráficos de sectores con la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH con y sin aterosclerosis carotídea subclínica. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. ERC, enfermedad renal crónica.

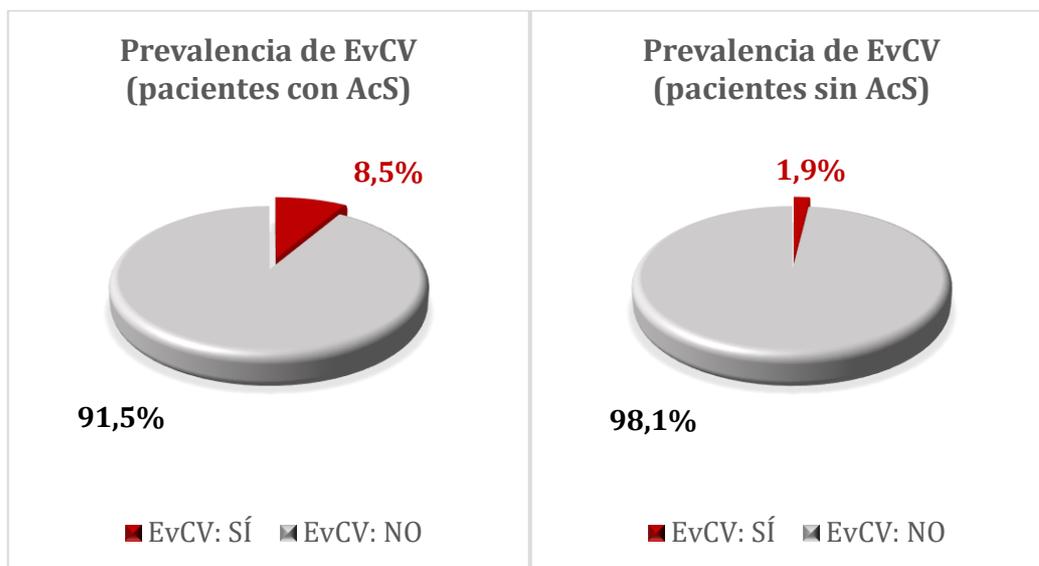


Figura 79. Gráficos de sectores con la prevalencia de eventos cardiovasculares previos en pacientes con infección por el VIH con y sin aterosclerosis carotídea subclínica. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. EvCV, eventos cardiovasculares.

#### **8.4.4 ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH**

La proporción de pacientes con AcS que habían recibido tratamiento acumulado con IP durante un periodo prolongado más allá de 12 meses fue de 58,8% (IC 95% 49,8 – 67,3 %), respecto del 39,2% (IC 95% 30,3 – 48,9 %) en pacientes sin AcS ( $p = 0,004$ ) (tabla 27).

Los pacientes con AcS presentaron una mediana de tiempo de infección por el VIH y de tiempo de exposición al TAR mayor que los pacientes sin AcS, respectivamente 58 meses más de infección (Mann-Whitney,  $U = 4.830$ ;  $Z = -3,089$ ;  $p = 0,002$ ) y 33 meses más de exposición (Mann-Whitney,  $U = 3.867$ ;  $Z = -2,426$ ;  $p = 0,015$ ) (tabla 27).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes para la coinfección por el VHC ( $p = 0,177$ ), carga viral del VIH ( $p = 0,931$ ), carga viral suprimida  $<20$  copias/ $\mu\text{L}$  ( $p = 0,747$ ), carga viral suprimida  $<50$  copias/ $\mu\text{L}$  ( $p = 0,175$ ), nadir de linfocitos T-CD4 ( $p = 0,381$ ), linfocitos T-CD4 totales ( $p = 0,893$ ), linfocitos T-CD8 totales ( $p = 0,687$ ), cociente CD4/CD8 ( $p = 0,706$ ), pacientes sin TAR ( $p = 0,195$ ), pacientes en tratamiento con IP ( $p = 0,061$ ), pacientes en tratamiento con ITIAN ( $p = 0,545$ ), pacientes en tratamiento con ITINAN ( $p = 0,072$ ), pacientes en tratamiento con INI ( $p = 0,155$ ) y tiempo de exposición al VIH sin TAR ( $p = 0,822$ ) (tabla 27).

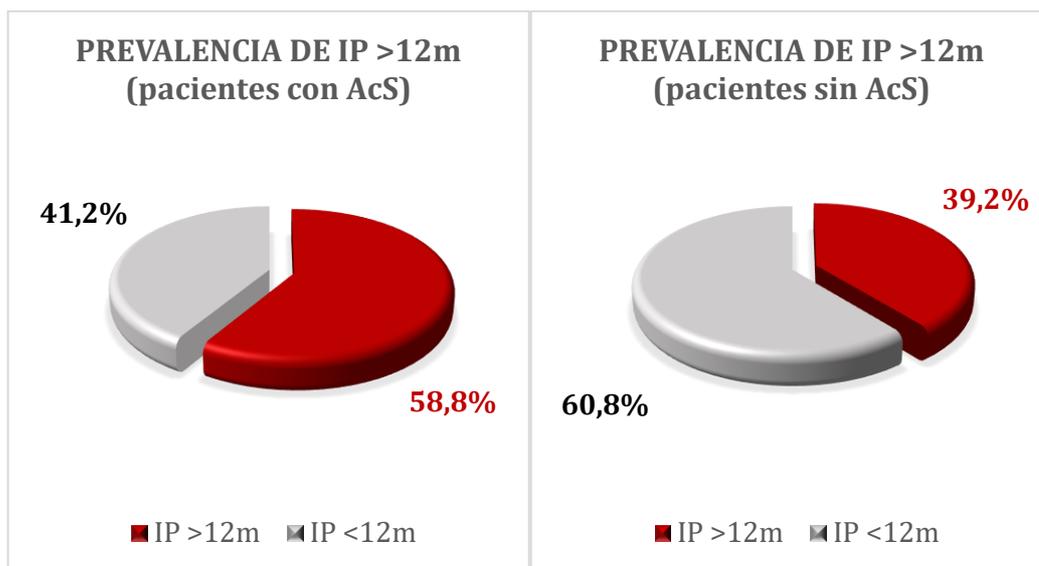


Figura 80. Gráficos de sectores con la prevalencia de pacientes que han sido tratados con inhibidores de la proteasa por un tiempo acumulado mayor de 12 meses según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica. AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. IP, inhibidores de la proteasa.

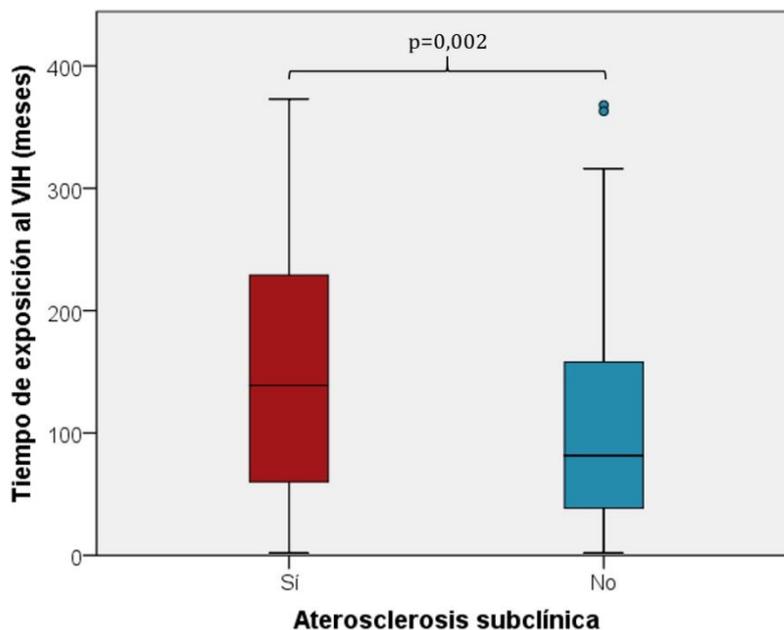
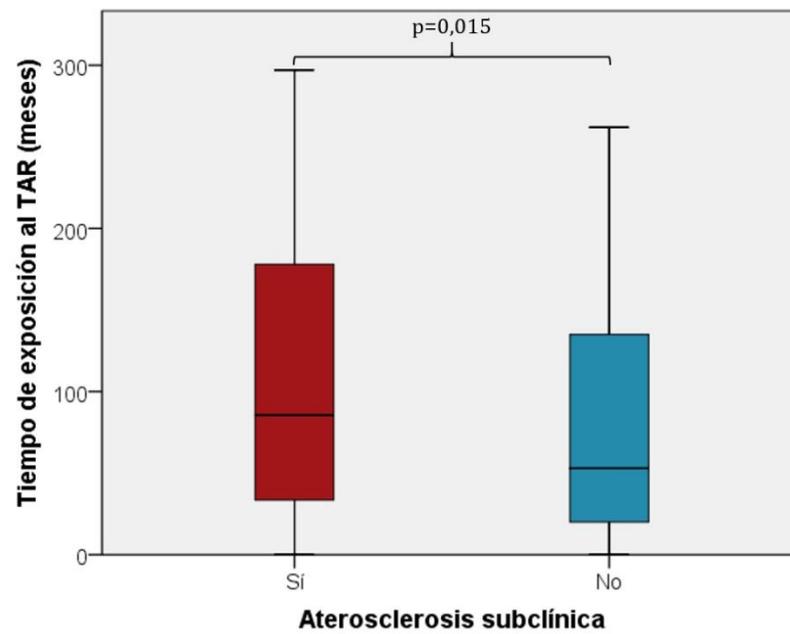


Figura 81. Diagrama de cajas que representa la duración de la infección por el VIH en meses, en ambos grupos de pacientes según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.



**Figura 82.** Diagrama de cajas que representa la duración de la exposición al tratamiento antirretroviral en meses, en ambos grupos de pacientes, según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica. TAR, tratamiento antirretroviral.

**Tabla 27.** Características clínicas de los pacientes con aterosclerosis carotídea subclínica.

	Total (n = 235)	Con AcS (n = 130)	Sin AcS (n = 105)	p
<b>Edad (años) — M (DE)</b>	45,6 (10,3)	49,9 (9,2)	40,4 (9,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo — n (%)</b>				
Hombre	180 (76,6)	105 (80,8)	75 (71,4)	0,093
Mujer	55 (23,4)	25 (19,2)	30 (28,6)	
<b>Variables antropométricas — M (DE)</b>				
Peso (Kg)	74,2 (14,8)	74,4 (15,2)	73,9 (14,3)	0,789
Talla (cm)	169,7 (9,0)	169,4 (8,4)	170,1 (9,7)	0,583
IMC	25,7 (4,6)	25,9 (5,0)	25,5 (4,1)	0,443
<b>Presión arterial (mmHg) — M (DE)</b>				
PAS	129 (18)	130 (19)	127 (17)	0,178
PAD	79 (11)	80 (10)	78 (12)	0,190
<b>Perfil lipídico (mg/dL) — M (DE)</b>				
Colesterol total	188 (48)	198 (47)	175 (47)	<b>&lt;0,001</b>
Colesterol LDL	108 (41)	116 (40)	98 (40)	<b>0,001</b>
Colesterol HDL	48 (15)	48 (15)	49 (16)	0,894
Triglicéridos	163 (96)	170 (83)	154 (109)	0,225
<b>Creatinina (mg/dL) — M (DE)</b>	0,88 (0,20)	0,90 (0,22)	0,87 (0,19)	0,305
<b>Factores de riesgo vascular — n (%)</b>				
Hipertensión arterial	52 (22,1)	40 (30,8)	12 (11,4)	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes mellitus	18 (7,7)	12 (9,2)	6 (5,7)	0,314
Dislipemia	69 (29,4)	49 (37,7)	20 (19,0)	<b>0,002</b>
Obesidad	35 (14,9)	21 (16,2)	14 (13,5)	0,566
Tabaquismo activo	126 (53,6)	69 (53,1)	57 (54,3)	0,853
Exfumador	26 (11,1)	16 (12,3)	10 (9,5)	0,499
Antecedentes familiares de EvCV	14 (6,0)	9 (6,9)	5 (4,8)	0,487
Algún FRCV	193 (82,1)	113 (86,9)	80 (76,2)	<b>0,033</b>
1 FRCV	94 (40,0)	45 (34,6)	49 (46,7)	0,061
2 FRCV	67 (28,5)	44 (33,8)	23 (21,9)	<b>0,044</b>
3 o más FRCV	32 (13,6)	24 (18,5)	8 (7,6)	<b>0,016</b>
<b>Afectación de órgano — n (%)</b>				
Evento cardiovascular previo	13 (5,5)	11 (8,5)	2 (1,9)	<b>0,029</b>
Enfermedad renal crónica	7 (3,0)	7 (5,4)	0 (0)	<b>0,016</b>
<b>Coinfección con VHC — n (%)</b>	71 (30,2)	44 (33,8)	27 (25,7)	0,177
<b>CV de VIH (copias/μL) — Me (RIC)</b>	20 (0 – 76)	20 (0 – 54)	20 (0 – 127)	0,931
<b>CV de VIH — n (%)</b>				
<20 copias/μL	137 (58,3)	77 (59,2)	60 (57,1)	0,747
<50 copias/μL	165 (70,2)	96 (73,8)	69 (65,7)	0,175
<b>Linfocitos — Me (RIC)</b>				
Nadir CD4 (células/μL)	218 (100 – 331)	208 (114 – 314)	255 (89 – 348)	0,381
CD4 (células/μL)	640 (410 – 870)	636 (404 – 873)	650 (412 – 879)	0,893
CD8 (células/μL)	958 (676 – 1222)	959 (665 – 1212)	935 (702 – 1263)	0,687
Cociente CD4/CD8	0,71 (0,41 – 0,99)	0,71 (0,44 – 0,97)	0,71 (0,38 – 0,99)	0,706
<b>Tipos de TAR — n (%)</b>				
Sin TAR	11 (4,7)	4 (3,1)	7 (6,7)	0,195
IP	94 (40,0)	59 (45,4)	35 (33,3)	0,061
ITIAN	193 (82,1)	105 (80,8)	88 (83,8)	0,545
ITINAN	110 (46,8)	54 (41,5)	56 (53,3)	0,072
Inhibidores de la integrasa	28 (11,9)	19 (14,6)	9 (8,6)	0,155

AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. FRCV, factor de riesgo cardiovascular. VHC, virus de la hepatitis C. CV, carga viral. TAR, tratamiento antirretroviral. IP, inhibidores de la proteasa. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINAN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. INI, inhibidores de la integrasa. EvCV, evento cardiovascular temprano.

**Tabla 27** (continuación). Características clínicas de los pacientes con aterosclerosis carotídea subclínica.

	<b>Total (n = 235)</b>	<b>Con AcS (n = 130)</b>	<b>Sin AcS (n = 105)</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo IP acumulado — n (%)</b>				
>12 meses	110 (46,8)	70 (58,8)	40 (39,2)	<b>0,004</b>
<b>Exposición VIH</b> (meses) — Me (RIC)	97 (49 – 216)	139 (60 – 229)	82 (38 – 161)	<b>0,002</b>
<b>VIH sin TAR</b> (meses) — Me (RIC)	12 (1 – 39)	12 (1 – 45)	12 (2 – 35)	0,822
<b>Exposición TAR</b> (meses) — Me (RIC)	63 (23 – 156)	86 (33 – 178)	53 (19 – 136)	<b>0,015</b>
<b>Escalas de RCV (%) — Me (RIC)</b>				
Framingham	8,2 (3,6 – 15,3)	12,1 (6,6 – 20,5)	4,7 (2,2 – 9,2)	<b>&lt;0,001</b>
SCORE	0,6 (0,1 – 1,6)	1,1 (0,4 – 2,3)	0,2 (0,1 – 0,6)	<b>&lt;0,001</b>
D:A:D	2,2 (1,0 – 4,1)	3,3 (1,8 – 5,3)	1,3 (0,6 – 2,3)	<b>&lt;0,001</b>

AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. TAR, tratamiento antirretroviral. IP, inhibidores de la proteasa. RCV, riesgo cardiovascular.

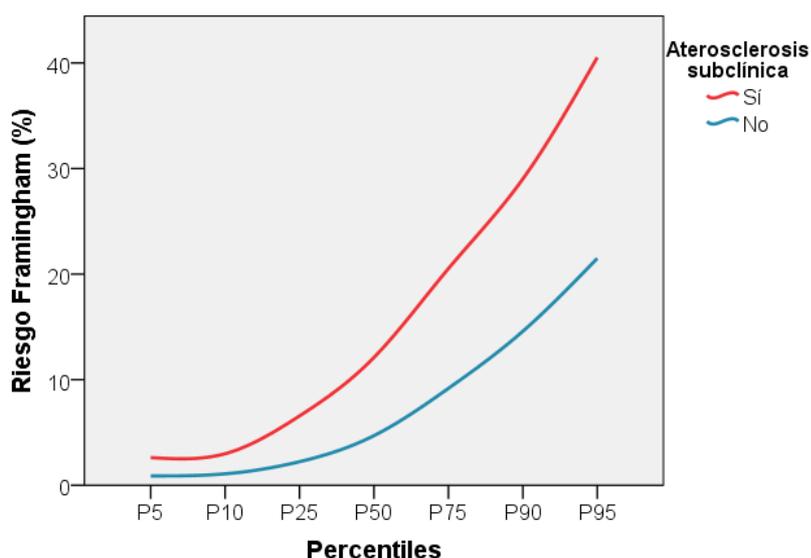
### 8.4.5 CLASIFICACIÓN DEL RIESGO POR PERCENTILES SEGÚN LA PRESENCIA DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA PARA LOS MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D

A continuación se detalla una tabla con la clasificación del riesgo cardiovascular por percentiles para cada uno de los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D, por grupos de pacientes con y sin presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.

**Tabla 28.** Percentiles de riesgo cardiovascular para los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D, clasificados según la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.

Modelo predictivo (%)	AcS	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Framingham	Sí	2,62	2,98	6,56	12,11	20,52	29,02	40,53
	No	0,88	1,08	2,23	4,70	9,17	14,59	21,49
SCORE	Sí	0,06	0,10	0,41	1,08	2,28	4,46	7,70
	No	0,01	0,01	0,05	0,19	0,59	1,38	1,99
D:A:D	Sí	0,66	0,77	1,78	3,27	5,32	7,99	10,11
	No	0,21	0,30	0,59	1,27	2,34	3,65	4,55

AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.



**Figura 83.** Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin aterosclerosis carotídea subclínica para el modelo predictivo de Framingham.

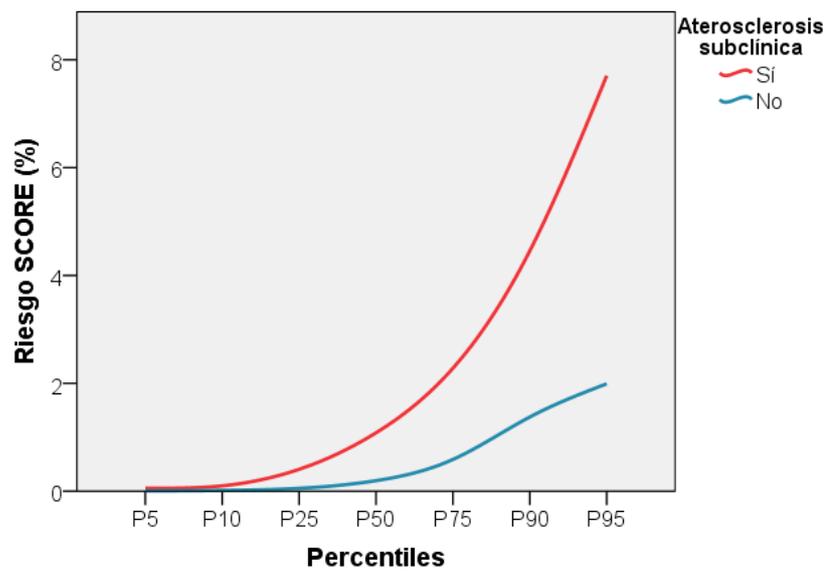


Figura 84. Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de aterosclerosis carotídea subclínica para el modelo predictivo SCORE.

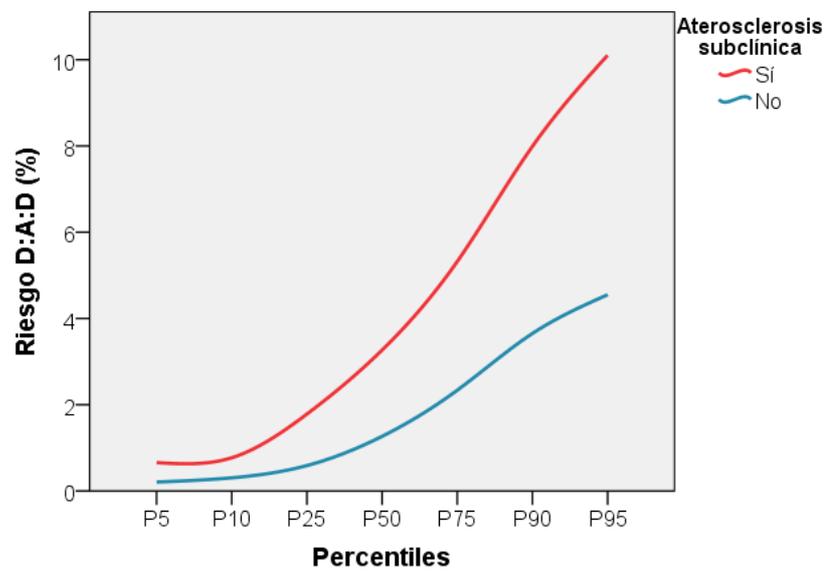
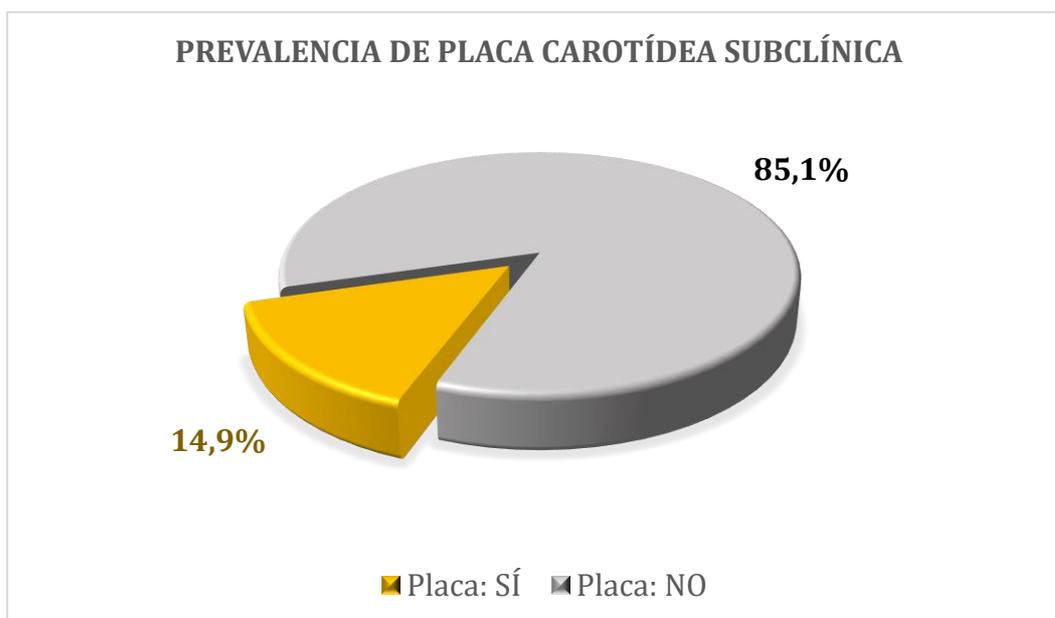


Figura 85. Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de aterosclerosis carotídea subclínica para el modelo predictivo D:A:D.

## **8.5 ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE PLACA CAROTÍDEA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

La prevalencia de placa carotídea (PC) en la muestra estudiada fue del 14,9% (IC 95% 10,9 – 20,0 %). En hombres la prevalencia de PC ascendió al 15,6% (IC 95% 11,0 – 21,6 %), mientras que en mujeres fue del 12,7% (IC 95% 6,3 – 24,0 %), sin diferencias significativas (tabla 7).

Se observó una influencia de la edad, siendo la prevalencia más alta en cada tercil de edad: 3,8% (IC 95% 1,3 – 10,5 %) en el primer tercil correspondiente a pacientes menores de 40 años; 13,9% (IC 95% 8,0 – 23,2 %) en el segundo tercil correspondiente a pacientes entre 41 y 49 años; y 27,6% (IC95% 18,8 – 38,6 %) en el tercer tercil correspondiente a pacientes mayores de 50 años ( $p < 0,001$ ) (tabla 8).



**Figura 86. Gráfico de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH.**



**Figura 87. Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH por terciles de edad. PC, placa carotídea. Primer tercil ( $\leq 40$  años); segundo tercil (41-49 años); tercer tercil ( $\geq 50$  años).**

### **8.5.1 PREVALENCIA DE PLACA CAROTÍDEA SEGÚN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D**

La prevalencia de PC en el estrato de riesgo cardiovascular bajo fue de 0,4% (IC 95% 0,1 – 2,4 %) para el modelo D:A:D, siendo menor que la de los modelos de Framingham 3,8% (IC 95% 2,0 – 7,1 %) ( $p = 0,011$ ) y SCORE 6,4% (IC 95% 3,9 – 10,3 %) para el mismo estrato de riesgo ( $p < 0,001$ ).

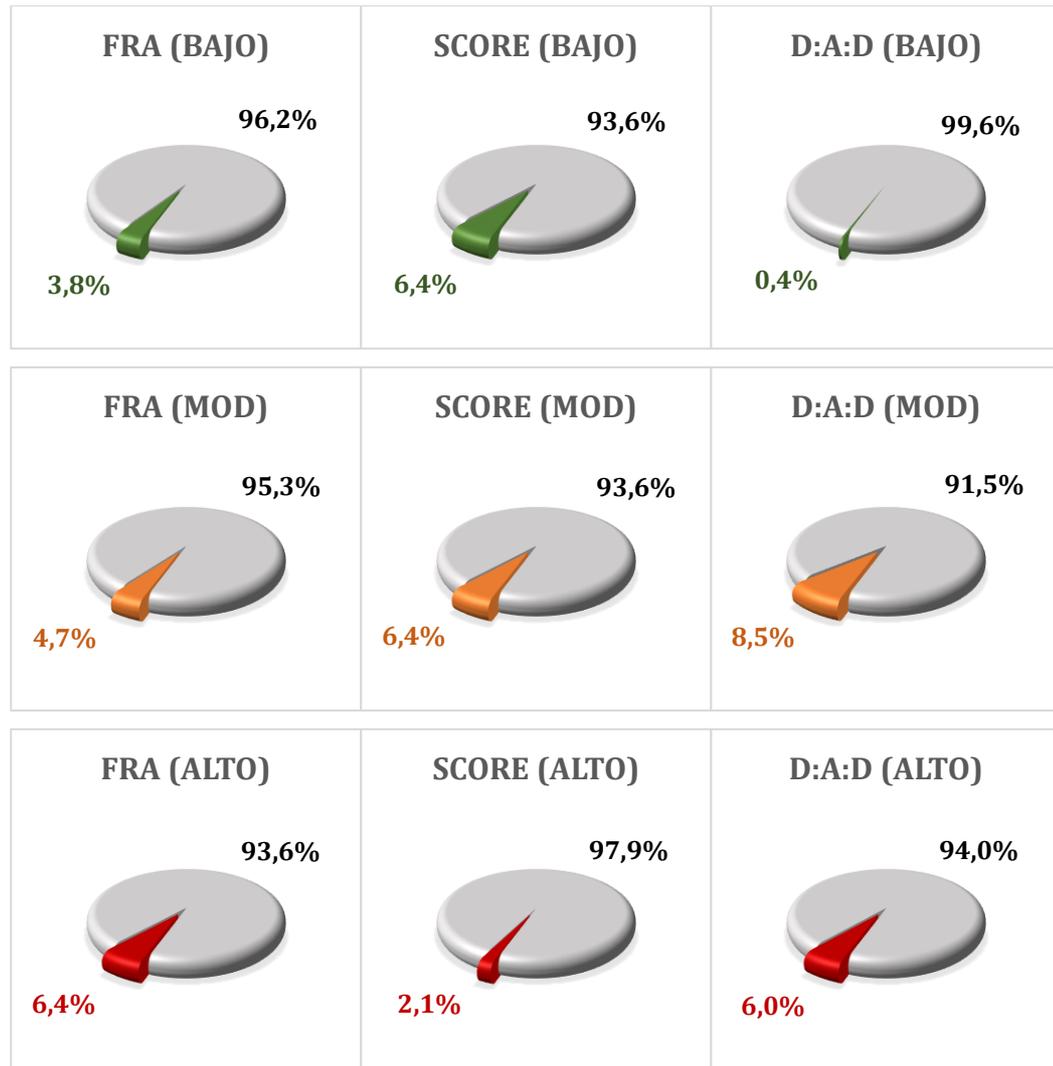
La prevalencia de PC en el estrato de riesgo cardiovascular moderado fue de 8,5% (IC 95% 5,6 – 12,8 %) para el modelo D:A:D, sin diferencias significativas con el modelo de Framingham 4,7% (IC 95% 2,6 – 8,2 %) ( $p = 0,094$ ) y SCORE 6,4% (IC 95% 3,9 – 10,3 %) ( $p = 0,380$ ).

La prevalencia de PC en el estrato de riesgo cardiovascular alto fue de 6,0% (IC 95% 3,6 – 9,8 %) para el modelo D:A:D, resultando mayor que la del modelo SCORE 2,1% (IC 95% 0,9 – 4,9 %) ( $p = 0,035$ ), y sin diferencias con la del modelo de Framingham 6,4% (IC 95% 3,9 – 10,3 %) ( $p = 0,848$ ) (tabla 29).

**Tabla 29.** Prevalencia de placa aterosclerótica carotídea, según la estratificación del riesgo de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.

	<b>Framingham</b>	<b>SCORE</b>	<b>D:A:D</b>	<b>p<sub>F-D</sub></b>	<b>p<sub>S-D</sub></b>
<b>Placa — n (% en el grupo) [% en total]</b>					
Riesgo bajo	9 (6,7) [3,8]	15 (9,8) [6,4]	1 (1,6) [0,4]	<b>0,011</b>	<b>&lt;0,001</b>
Riesgo moderado	11 (18,0) [4,7]	15 (21,1) [6,4]	20 (14,9) [8,5]	0,094	0,380
Riesgo alto / muy alto	15 (38,5) [6,4]	5 (45,5) [2,1]	14 (35,0) [6,0]	0,848	<b>0,035</b>

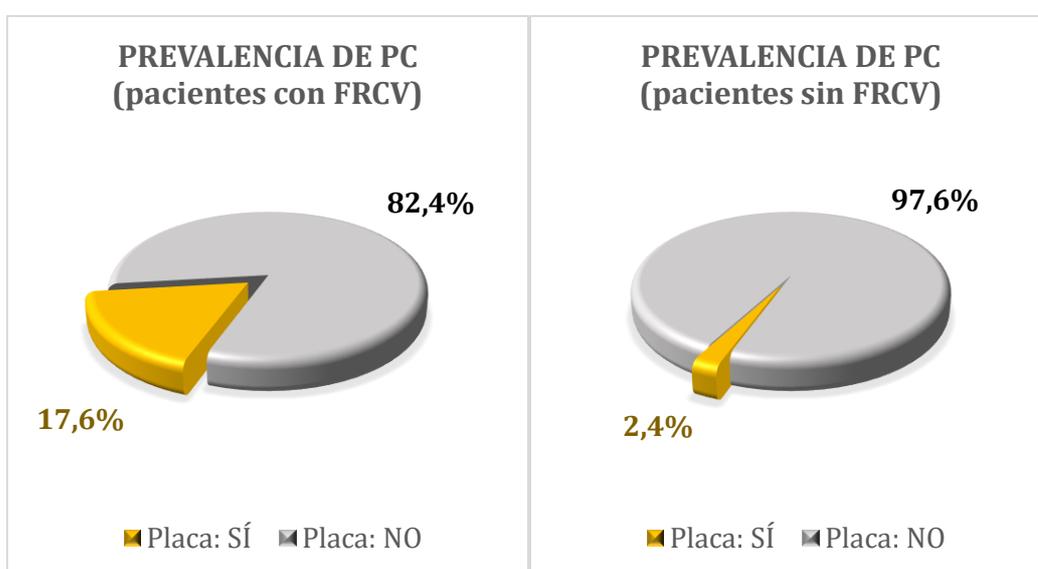
Valor de p calculado para la prevalencia de los totales sobre la muestra.



**Figura 88.** Gráficos de sectores comparados con la prevalencia de placa carotídea (en color) en pacientes con infección por el VIH según la estratificación del riesgo cardiovascular (respecto del total de la población) para cada modelo predictivo. FRA, Framingham. MOD, moderado.

### **8.5.2 PREVALENCIA DE PLACA CAROTÍDEA Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

La prevalencia de PC fue mayor en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular con un 17,6% (IC 95% 12,9 – 23,6 %), respecto a los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular con un 2,4% (IC 95% 0,4 – 12,3 %) ( $p = 0,012$ ) (tabla 14).



**Figura 89.** Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin factores de riesgo cardiovascular. PC, placa carotídea. FRCV, factores de riesgo cardiovascular.

## **Prevalencia de placa carotídea en pacientes con uno, dos y tres o más factores de riesgo cardiovascular**

Se realizó un subanálisis clasificando a los pacientes según la presencia de un único factor de riesgo cardiovascular, dos factores de riesgo vascular concomitantes, y tres o más factores de riesgo cardiovascular.

### **1. Pacientes con un factor de riesgo cardiovascular**

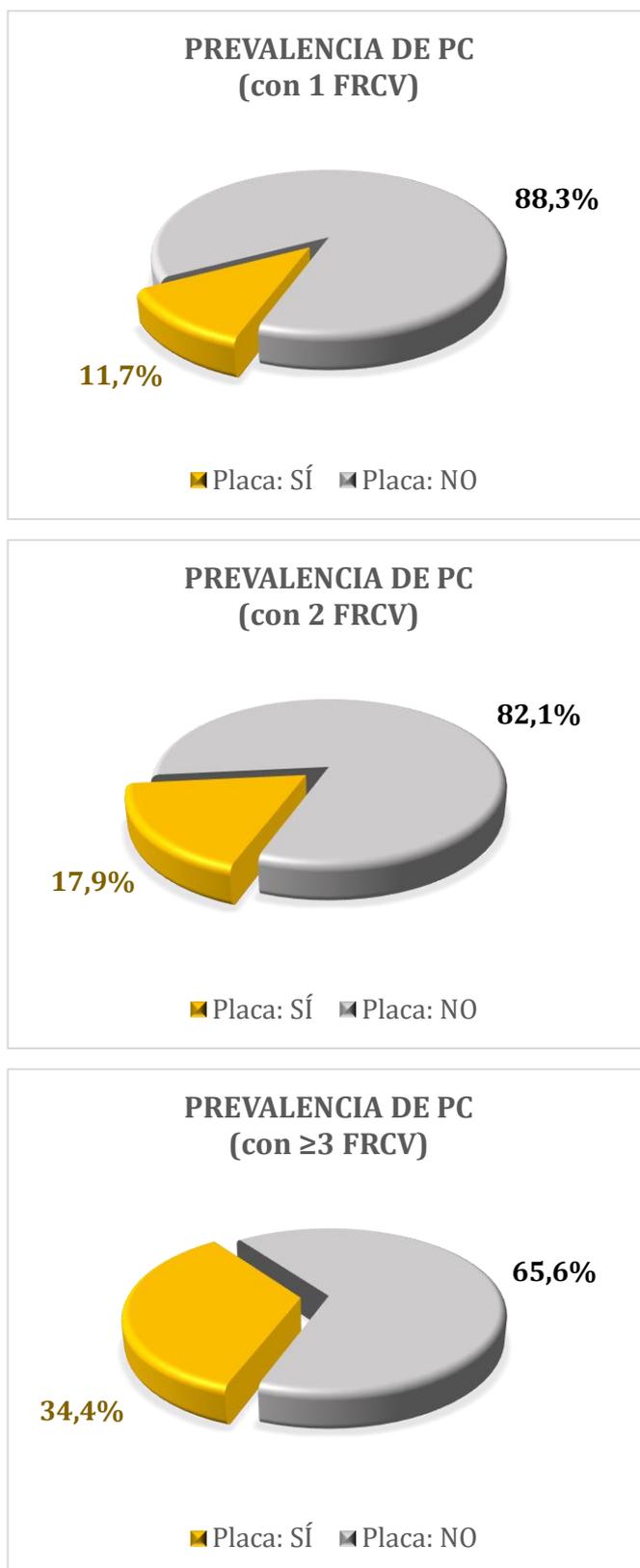
La prevalencia de PC en pacientes con 1 factor de riesgo cardiovascular fue de 11,7% (IC 95% 6,7 – 19,8 %). A pesar de existir una tendencia a una prevalencia más alta que los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,077$ ) (tabla 15).

### **2. Pacientes con dos factores de riesgo cardiovascular**

La prevalencia de placa carotídea en pacientes con 2 factores de riesgo cardiovascular fue de 17,9% (IC 95% 10,6 – 28,8 %), con diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular ( $p = 0,015$ ) (tabla 16).

### **3. Pacientes con tres o más factores de riesgo cardiovascular**

La prevalencia de placa carotídea en pacientes con 3 o más factores de riesgo cardiovascular fue de 34,4% (IC 95% 20,4 – 51,7 %), con diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular ( $p < 0,001$ ) (tabla 17).



**Figura 90.** Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH en función del número de factores de riesgo cardiovascular. PC, placa carotídea. FRCV, factores de riesgo cardiovascular.

### **Prevalencia de placa carotídea en pacientes con hipertensión arterial**

La prevalencia de PC fue del 21,2% (IC 95% 12,2 – 34,0 %) en los pacientes con hipertensión arterial y del 13,1% (IC 95% 9,0 – 18,8 %) en los pacientes sin hipertensión arterial ( $p = 0,151$ ) (tabla 18).

### **Prevalencia de placa carotídea en pacientes con diabetes mellitus**

La prevalencia de PC fue del 38,9% (IC 95% 20,3 – 61,4 %) en los pacientes con diabetes mellitus y del 12,9% (IC 95% 9,0 – 18,0 %) en los pacientes sin diabetes mellitus ( $p = 0,013$ ) (tabla 19).

### **Prevalencia de placa carotídea en pacientes con dislipemia**

La prevalencia de PC fue del 30,4% (IC 95% 20,9 – 42,1 %) en los pacientes con dislipemia y del 8,4% (IC 95% 5,1 – 13,7 %) en los pacientes sin dislipemia ( $p < 0,001$ ) (tabla 20).

### **Prevalencia de placa carotídea en pacientes con tabaquismo**

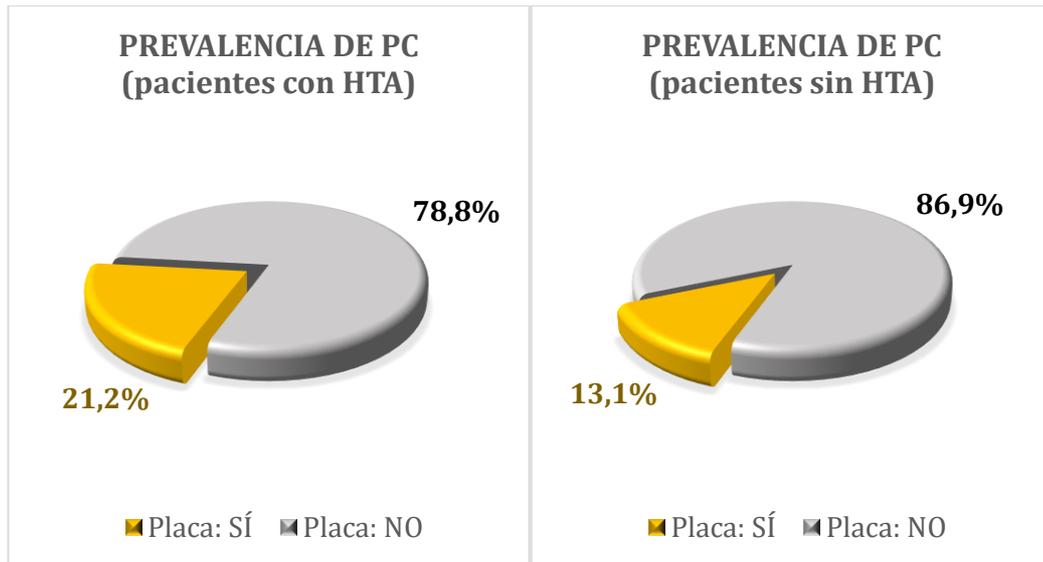
La prevalencia de PC fue del 15,8% (IC 95% 10,9 – 22,4 %) en los pacientes con tabaquismo activo y exfumadores, y del 13,3% (IC 95% 7,6 – 22,2 %) en los pacientes sin tabaquismo ( $p = 0,602$ ) (tabla 21).

### **Prevalencia de placa carotídea en pacientes con obesidad**

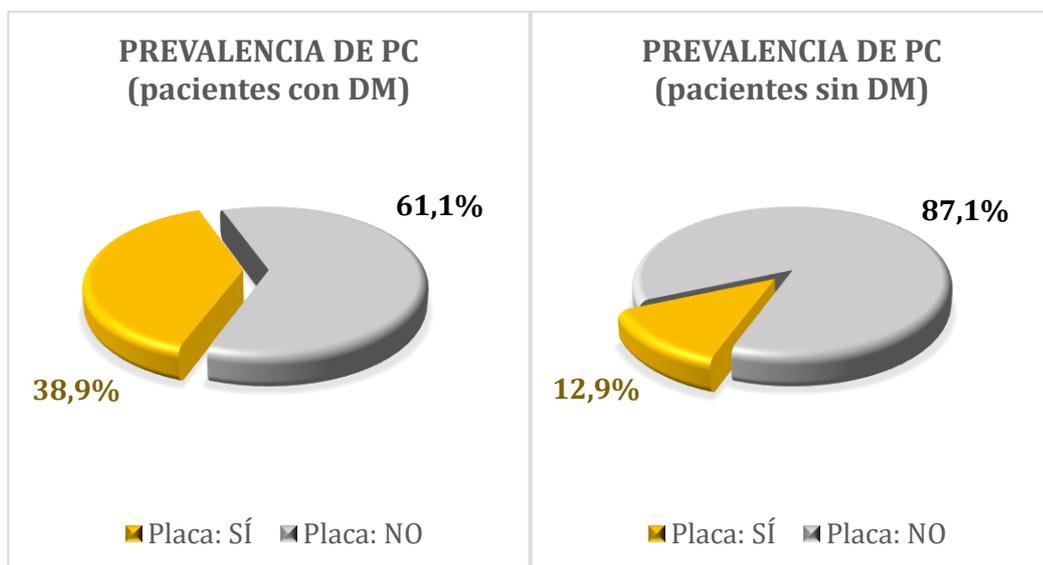
La prevalencia de PC fue del 17,1% (IC 95% 8,1 – 32,7 %) en los pacientes con obesidad y del 14,6% (IC 95% 10,3 – 20,1 %) en los pacientes sin obesidad ( $p = 0,694$ ) (tabla 22).

## **Prevalencia de placa carotídea en pacientes con la presencia de eventos cardiovasculares previos**

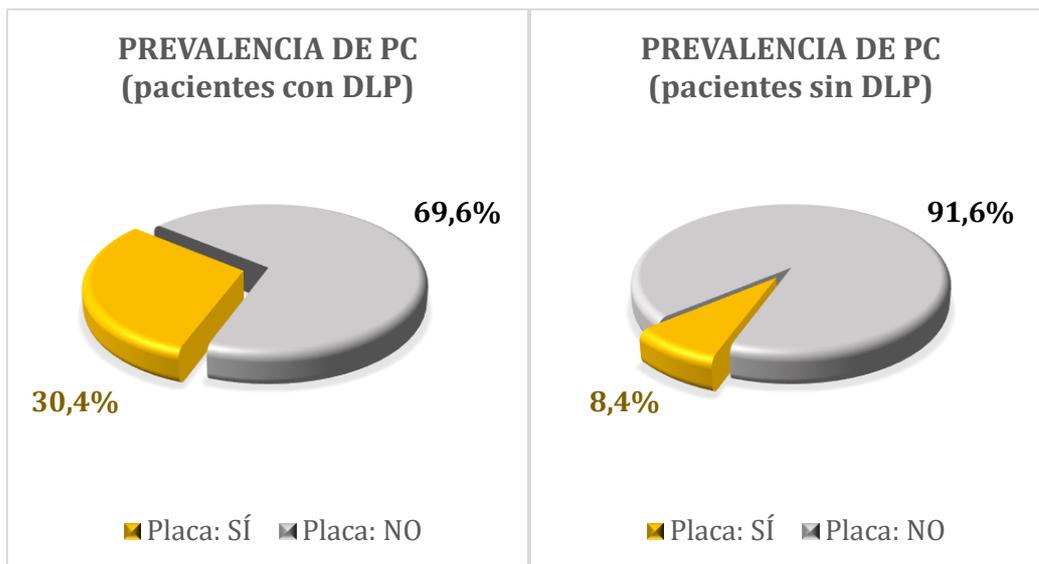
La prevalencia de PC fue del 38,5% (IC 95% 17,7 – 64,5 %) en los pacientes con eventos cardiovasculares previos y del 13,5% (IC 95% 9,6 – 18,6 %) en los pacientes sin eventos cardiovasculares previos ( $p = 0,014$ ) (tabla 23).



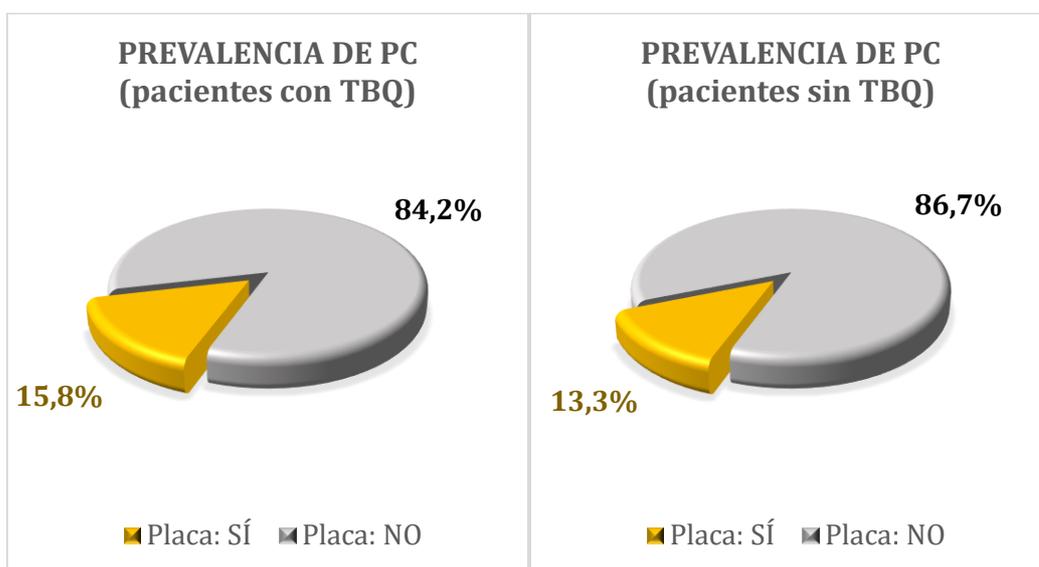
**Figura 91.** Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin hipertensión arterial. PC, placa carotídea. HTA, hipertensión arterial.



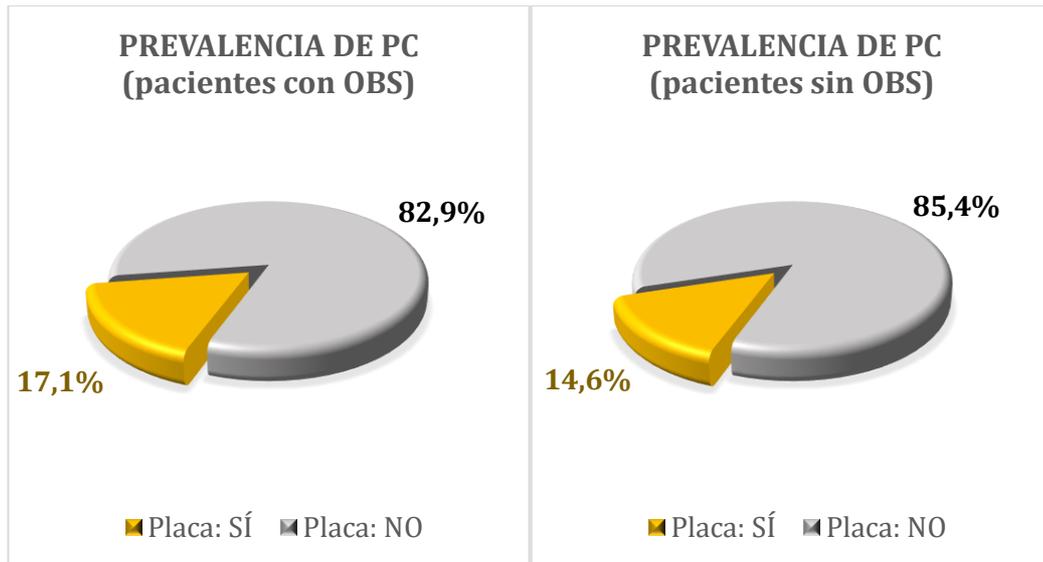
**Figura 92.** Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin diabetes mellitus. PC, placa carotídea. DM, diabetes mellitus.



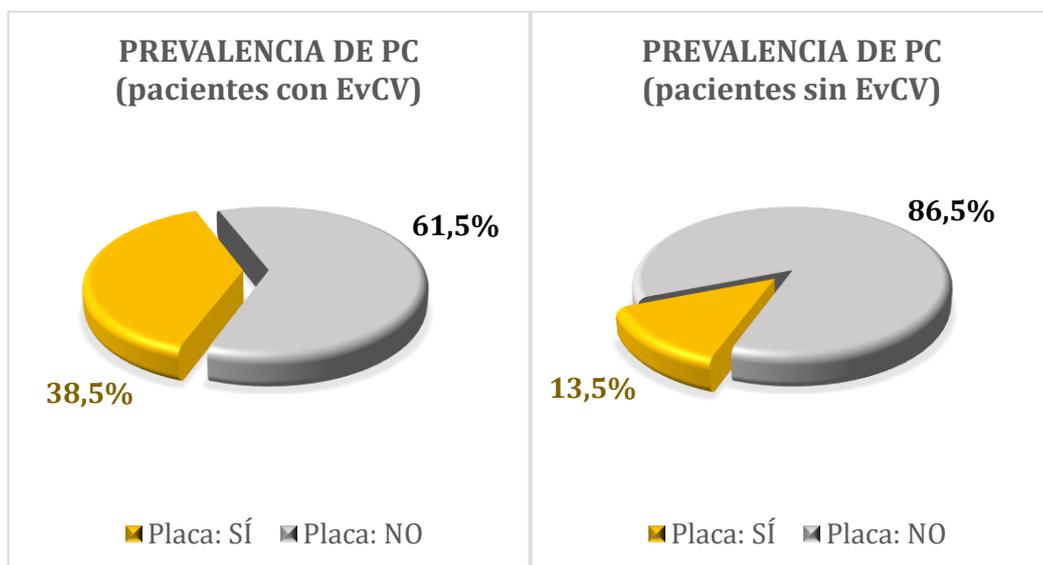
**Figura 93.** Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin dislipemia. PC, placa carotídea. DLP, dislipemia.



**Figura 94.** Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin tabaquismo. PC, placa carotídea. TBQ, tabaquismo.



**Figura 95.** Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin obesidad. PC, placa carotídea. OBS, obesidad.



**Figura 96.** Gráficos de sectores con la prevalencia de placa carotídea en pacientes con infección por el VIH con y sin eventos cardiovasculares previos. PC, placa carotídea. EvCV, eventos cardiovasculares.

### **8.5.3 PLACA CAROTÍDEA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES ANTROPO-MÉTRICAS, ANALÍTICAS Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS DEL ESTUDIO**

Los pacientes con presencia de PC presentaron una media de colesterol total y LDLc mayor que los pacientes sin PC, respectivamente 30,7 mg/dL ( $p = 0,021$ ) y 28,0 mg/dL ( $p = 0,003$ ). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes para el índice de masa corporal ( $p = 0,097$ ), presión sistólica ( $p = 0,928$ ), presión diastólica ( $p = 0,315$ ), colesterol HDL ( $p = 0,068$ ), triglicéridos ( $p = 0,537$ ) y creatinina ( $p = 0,260$ ) (tabla 30).

La prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con PC fue de 11,4% (IC 95% 4,5 – 26,0 %), respecto del 1,5% (IC 95% 0,1 – 4,3 %) en pacientes sin PC ( $p = 0,001$ ). La prevalencia de eventos cardiovasculares previos fue de 14,3% (IC 95% 6,3 – 29,4 %) en pacientes con PC, respecto del 4,0% (IC 95% 2,0 – 7,7 %) en pacientes sin PC ( $p = 0,014$ ) (tabla 30).

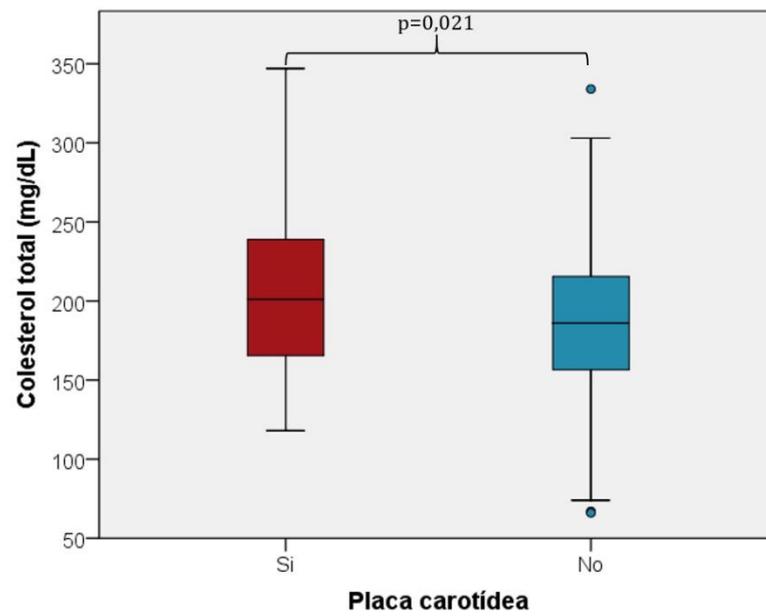


Figura 97. Diagrama de cajas que representa los niveles de colesterol total en los pacientes según la presencia de placa carotídea.

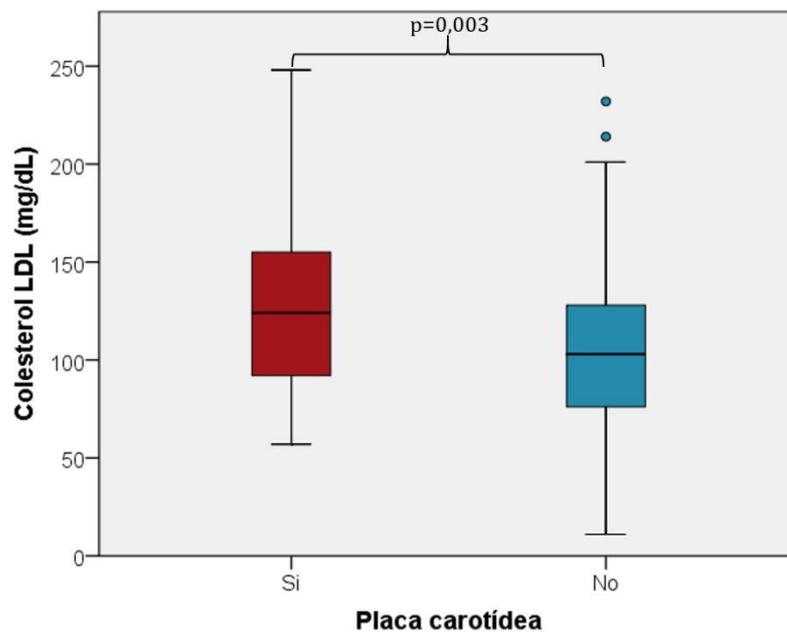


Figura 98. Diagrama de cajas que representa los niveles de colesterol LDL en los pacientes según la presencia de placa carotídea.

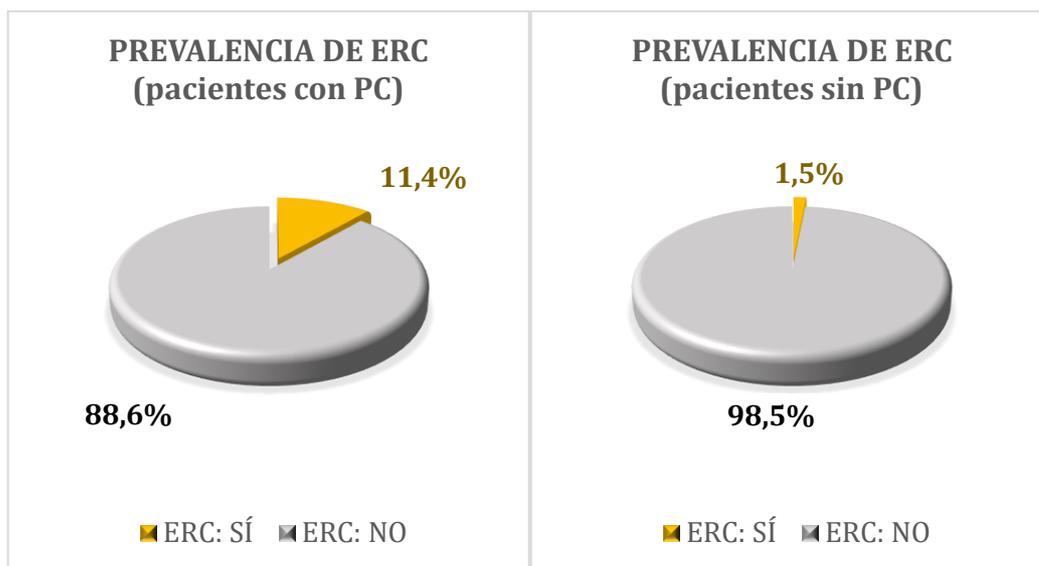


Figura 99. Gráficos de sectores con la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH con y sin presencia de placa carotídea. PC, placa carotídea. ERC, enfermedad renal crónica.

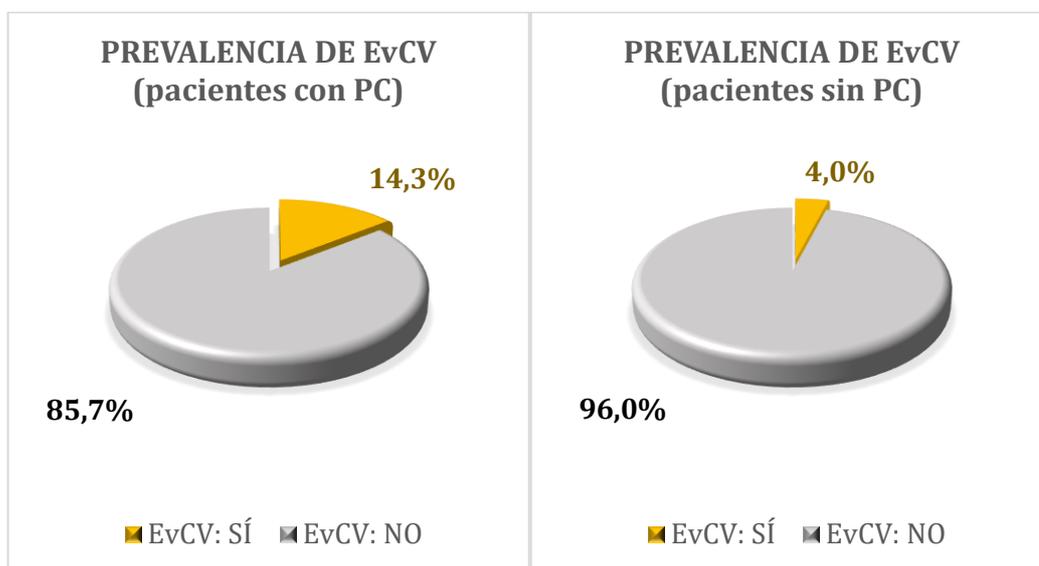


Figura 100. Gráficos de sectores con la prevalencia de eventos cardiovasculares previos en pacientes con infección por el VIH con y sin presencia de placa carotídea. PC, placa carotídea. EvCV, eventos cardiovasculares.

### **8.5.4 PLACA CAROTÍDEA Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH**

Los pacientes con presencia de PC presentaron una mediana de tiempo de infección por el VIH de 60 meses más que los pacientes sin PC (Mann-Whitney,  $U = 2.451$ ;  $Z = -2,312$ ;  $p = 0,021$ ). Asimismo, estos pacientes presentaron una mediana de exposición al TAR de 84 meses más que los pacientes sin PC (Mann-Whitney,  $U = 1.667$ ;  $Z = -2,712$ ;  $p = 0,007$ ) (tabla 30).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes para la coinfección por el VHC ( $p = 0,569$ ), carga viral del VIH ( $p = 0,395$ ), carga viral suprimida  $<20$  copias/ $\mu$ L ( $p = 0,335$ ), carga viral suprimida  $<50$  copias/ $\mu$ L ( $p = 0,331$ ), nadir de linfocitos T-CD4 ( $p = 0,222$ ), linfocitos T-CD4 totales ( $p = 0,572$ ), linfocitos T-CD8 totales ( $p = 0,999$ ), cociente CD4/CD8 ( $p = 0,399$ ), pacientes sin TAR ( $p = 0,754$ ), pacientes en tratamiento con IP ( $p = 0,708$ ), pacientes con tratamiento acumulado con IP durante más de 12 meses ( $p = 0,052$ ), pacientes en tratamiento con ITIAN ( $p = 0,404$ ), pacientes en tratamiento con ITINAN ( $p = 0,382$ ), pacientes en tratamiento con INI ( $p = 0,923$ ) y tiempo de exposición al VIH sin TAR ( $p = 0,843$ ) (tabla 30).

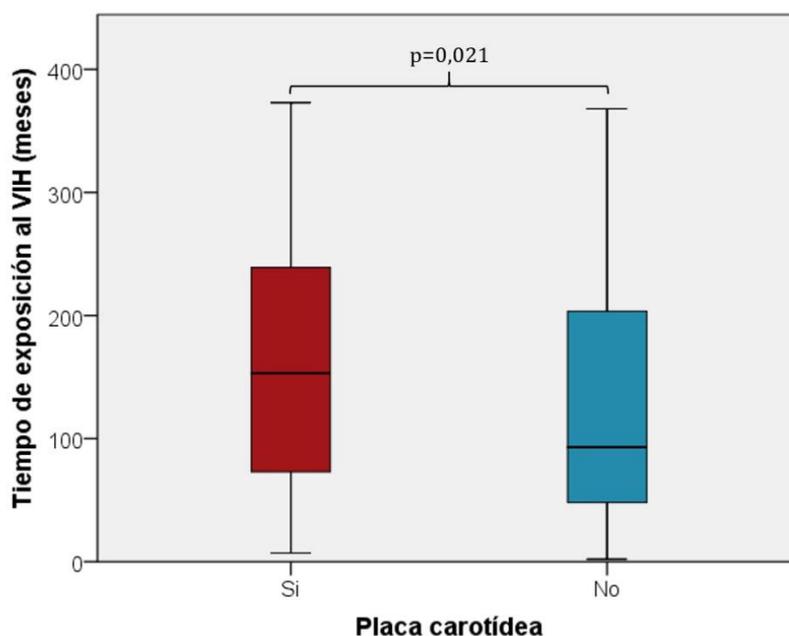


Figura 101. Diagrama de cajas que representa la duración de la exposición al VIH (en meses) en ambos grupos de pacientes según la presencia de placa carotídea.

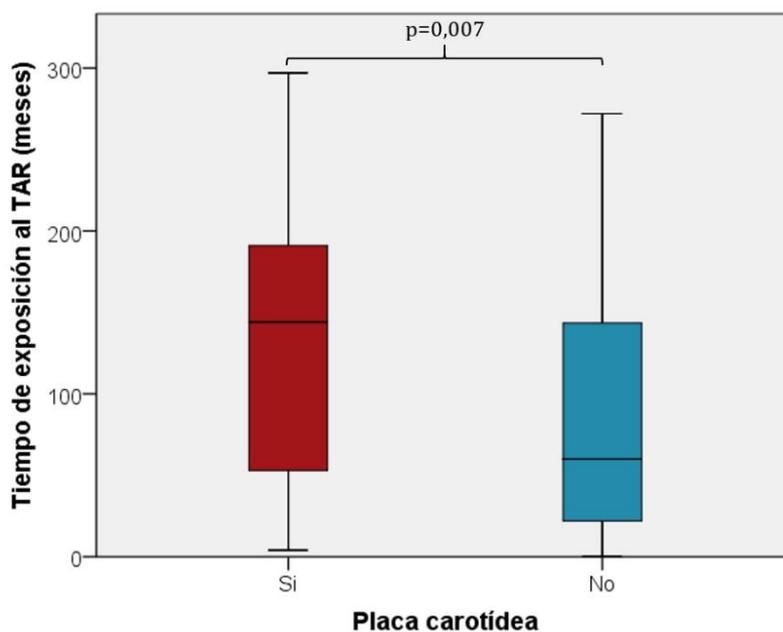


Figura 102. Diagrama de cajas que representa la duración de la exposición al tratamiento antirretroviral combinado (en meses) en ambos grupos de pacientes según la presencia de placa carotídea. TAR, tratamiento antirretroviral.

**Tabla 30.** Características clínicas de los pacientes con placa carotídea.

	Total (n = 235)	Con PC (n = 35)	Sin PC (n = 200)	P
<b>Edad (años) — M (DE)</b>	45,6 (10,3)	53,4 (9,7)	44,3 (9,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo — n (%)</b>				
Hombre	180 (76,6)	28 (80,0)	152 (76,6)	0,606
Mujer	55 (23,4)	7 (20,0)	48 (24,0)	
<b>Variables antropométricas — M (DE)</b>				
Peso (Kg)	74,2 (14,8)	75,1 (15,5)	74,0 (14,7)	0,693
Talla (cm)	169,7 (9,0)	167,3 (8,6)	170,1 (9,0)	0,090
IMC	25,7 (4,6)	26,9 (5,8)	25,5 (4,3)	0,097
<b>Presión arterial (mmHg) — M (DE)</b>				
PAS	129 (18)	129 (20)	129 (18)	0,928
PAD	79 (11)	77 (10)	79 (11)	0,315
<b>Perfil lipídico (mg/dL) — M (DE)</b>				
Colesterol total	188 (48)	205 (54)	185 (46)	<b>0,021</b>
Colesterol LDL	108 (41)	127 (45)	105 (40)	<b>0,003</b>
Colesterol HDL	48 (15)	44 (14)	49 (15)	0,068
Triglicéridos	163 (96)	172 (62)	161 (100)	0,537
<b>Creatinina (mg/dL) — M (DE)</b>	0,88 (0,20)	0,93 (0,29)	0,88 (0,19)	0,260
<b>Factores de riesgo vascular — n (%)</b>				
Hipertensión arterial	52 (22,1)	11 (31,4)	41 (20,5)	0,151
Diabetes mellitus	18 (7,7)	7 (20,0)	11 (5,5)	<b>0,003</b>
Dislipemia	69 (29,4)	21 (60,0)	48 (24,0)	<b>&lt;0,001</b>
Obesidad	35 (14,9)	6 (17,1)	29 (14,6)	0,694
Tabaquismo activo	126 (53,6)	11 (31,4)	72 (36,0)	0,871
Exfumador	26 (11,1)	4 (11,4)	22 (11,0)	0,941
Antecedentes familiares de EvCV	14 (6,0)	1 (2,9)	13 (6,5)	0,401
Algún FRCV	193 (82,1)	34 (97,1)	159 (79,5)	<b>0,012</b>
1 FRCV	94 (40,0)	11 (31,4)	83 (41,5)	0,077
2 FRCV	67 (28,5)	12 (34,3)	55 (27,5)	0,412
3 o más FRCV	32 (13,6)	11 (31,4)	21 (10,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Afectación de órgano — n (%)</b>				
Evento cardiovascular previo	13 (5,5)	5 (14,3)	8 (4,0)	<b>0,014</b>
Enfermedad renal crónica	7 (3,0)	4 (11,4)	3 (1,5)	<b>0,001</b>
<b>Coinfección con VHC — n (%)</b>	71 (30,2)	12 (34,3)	59 (29,5)	0,569
<b>CV de VIH (copias/μL) — Me (RIC)</b>	20 (0 – 76)	20 (0 – 50)	20 (0 – 85)	0,395
<b>CV de VIH — n (%)</b>				
<20 copias/μL	137 (58,3)	23 (65,7)	114 (57,0)	0,335
<50 copias/μL	165 (70,2)	27 (77,1)	138 (69,0)	0,331
<b>Linfocitos — Me (RIC)</b>				
Nadir CD4 (células/μL)	218 (100 – 331)	160 (70 – 312)	227 (110 – 332)	0,222
CD4 (células/μL)	640 (410 – 870)	560 (344 – 895)	646 (425 – 862)	0,572
CD8 (células/μL)	958 (676 – 1222)	937 (667 – 1285)	958 (677 – 1207)	0,999
Cociente CD4/CD8	0,71 (0,41 – 0,99)	0,58 (0,38 – 0,90)	0,72 (0,42 – 0,99)	0,399
<b>Tipos de TAR — n (%)</b>				
Sin TAR	11 (4,7)	2 (5,7)	9 (4,5)	0,754
IP	94 (40,0)	15 (42,9)	79 (39,5)	0,708
ITIAN	193 (82,1)	27 (77,1)	166 (83,0)	0,404
ITINAN	110 (46,8)	14 (40,0)	96 (48,0)	0,382
Inhibidores de la integrasa	28 (11,9)	4 (11,4)	24 (12,0)	0,923

PC, placa carotídea. IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. FRCV, factor de riesgo cardiovascular. VHC, virus de la hepatitis C. CV, carga viral. TAR, tratamiento antirretroviral. IP, inhibidores de la proteasa. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótido. ITINAN, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. INI, inhibidores de la integrasa. EvCV, evento cardiovascular temprano.

**Tabla 30** (continuación). Características clínicas de los pacientes con placa carotídea.

	<b>Total (n = 235)</b>	<b>Con PC (n = 35)</b>	<b>Sin PC (n = 200)</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo IP acumulado — n (%)</b>				
>12 meses	110 (46,8)	21 (65,6)	89 (47,1)	0,052
<b>Exposición VIH</b> (meses) — Me (RIC)	97 (49 – 216)	153 (73 – 241)	93 (48 – 204)	<b>0,021</b>
<b>VIH sin TAR</b> (meses) — Me (RIC)	12 (1 – 39)	12 (1 – 51)	12 (1 – 37)	0,843
<b>Exposición TAR</b> (meses) — Me (RIC)	63 (23 – 156)	144 (50 – 200)	60 (22 – 144)	<b>0,007</b>
<b>Escalas de RCV (%) — Me (RIC)</b>				
Framingham	8,2 (3,6 – 15,3)	17,3 (9,9 – 26,1)	7,4 (3,2 – 13,7)	<b>&lt;0,001</b>
SCORE	0,6 (0,1 – 1,6)	1,8 (0,6 – 3,5)	0,5 (0,1 – 1,2)	<b>&lt;0,001</b>
D:A:D	2,2 (1,0 – 4,1)	4,4 (2,8 – 6,6)	2,0 (0,8 – 3,5)	<b>&lt;0,001</b>

PC, placa carotídea. TAR, tratamiento antirretroviral. IP, inhibidores de la proteasa. RCV, riesgo cardiovascular.

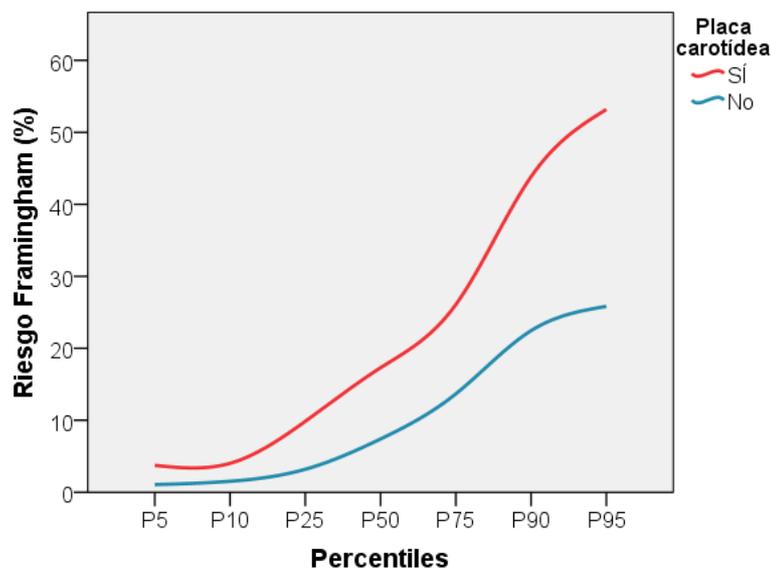
### 8.5.5 CLASIFICACIÓN DEL RIESGO POR PERCENTILES SEGÚN LA PRESENCIA DE PLACA CAROTÍDEA PARA LOS MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D

A continuación se detalla una tabla con la clasificación del riesgo cardiovascular por percentiles para cada uno de los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D, por grupos de pacientes con y sin presencia de placa carotídea.

**Tabla 31.** Percentiles de riesgo cardiovascular para los modelos predictivos de Framingham, SCORE y D:A:D, clasificados según la presencia de placa carotídea.

Modelo predictivo	PC	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Framingham	Sí	3,73	4,02	9,85	17,30	26,08	43,84	53,19
	No	1,06	1,52	3,19	7,40	13,68	22,45	25,82
SCORE	Sí	0,09	0,17	0,62	1,76	3,54	7,68	12,15
	No	0,01	0,04	0,11	0,49	1,25	2,52	3,81
D:A:D	Sí	1,07	1,55	2,78	4,39	6,62	10,44	20,09
	No	0,26	0,44	0,80	2,03	3,49	5,58	6,98

PC, placa carotídea.



**Figura 103.** Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de placa carotídea para el modelo predictivo de Framingham.

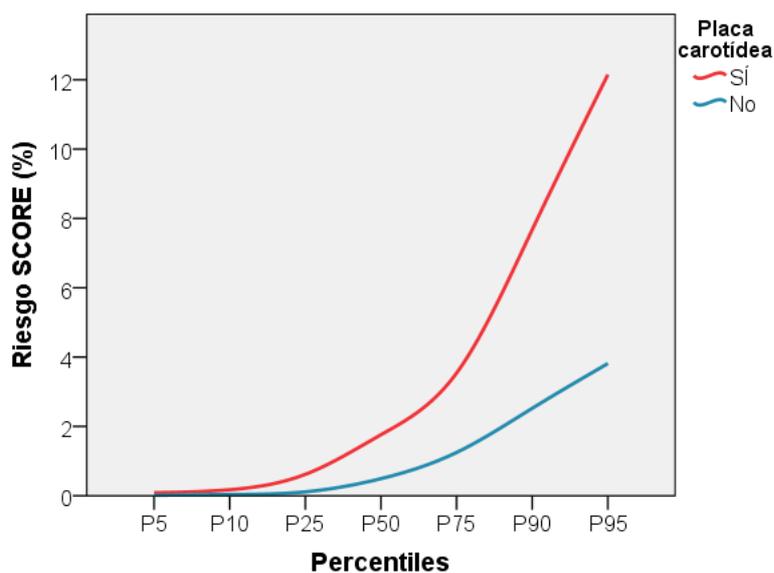


Figura 104. Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de placa carotídea para el modelo predictivo SCORE.

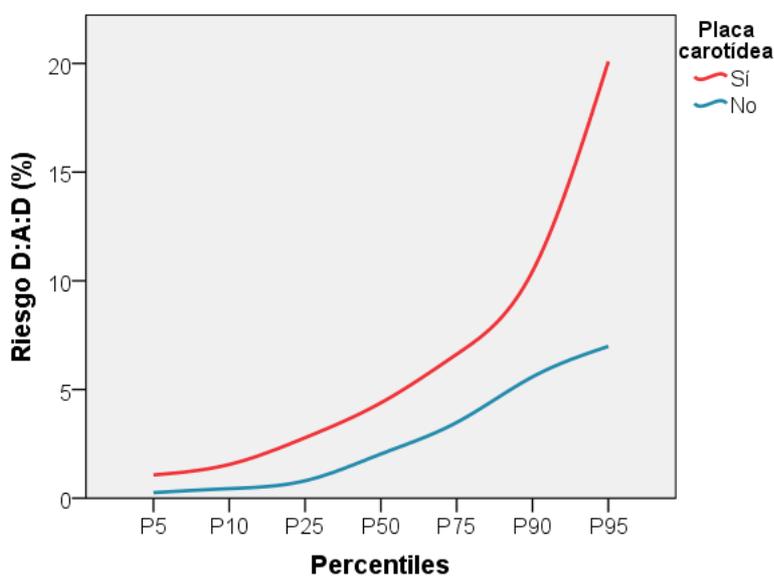


Figura 105. Representación de los percentiles de riesgo en pacientes con y sin presencia de placa carotídea para el modelo predictivo D:A:D.

## 8.6 CORRELACIÓN DE LOS RIESGOS CALCULADOS ENTRE LAS ECUACIONES DE PREDICCIÓN DE LOS MODELOS DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D

Se analizó el grado de correlación existente entre las ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D. Se detectó una correlación muy fuerte y positiva entre Framingham y SCORE ( $r_s = +0,930$ ;  $p < 0,001$ ), entre Framingham y D:A:D ( $r_s = +0,965$ ;  $p < 0,001$ ) y entre SCORE y D:A:D ( $r_s = +0,930$ ;  $p < 0,001$ ) (tabla 32).

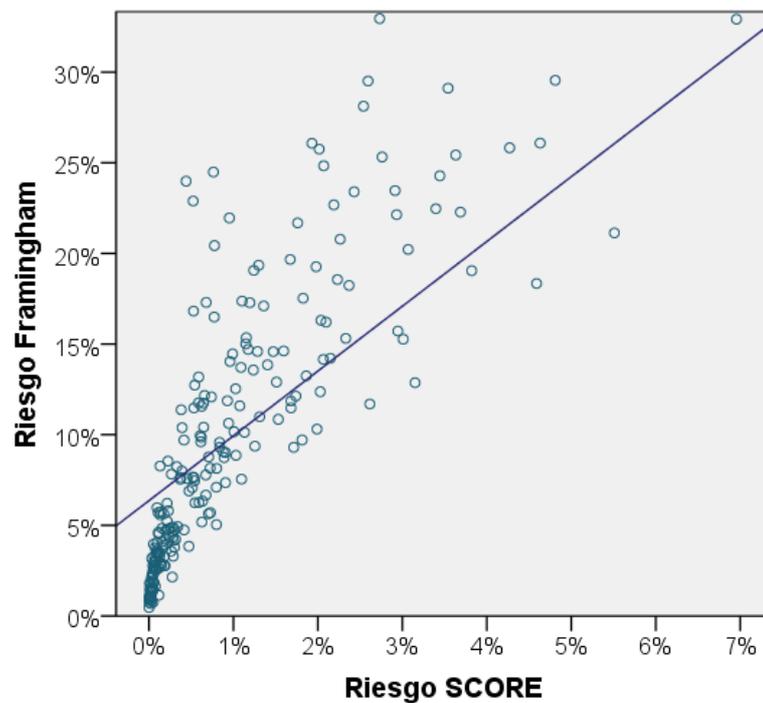
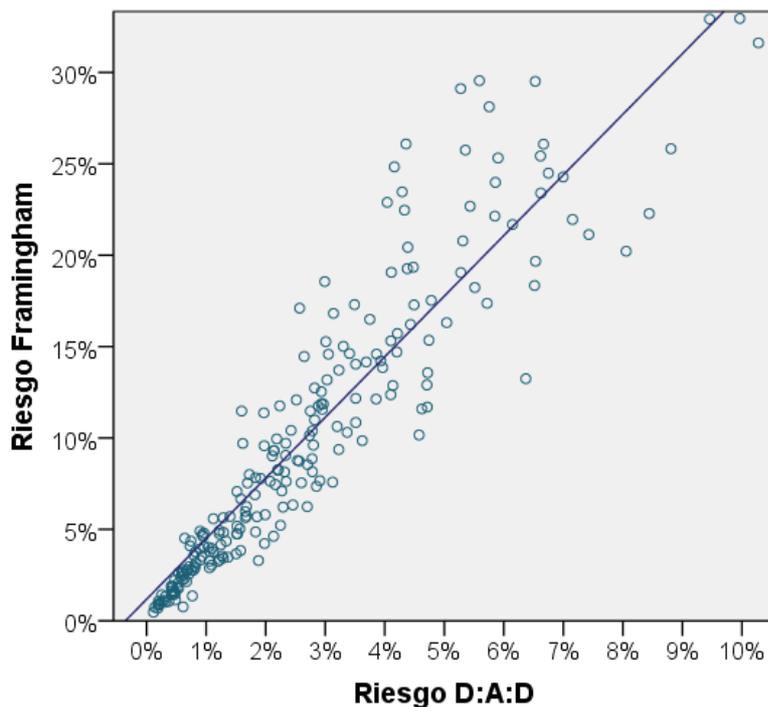
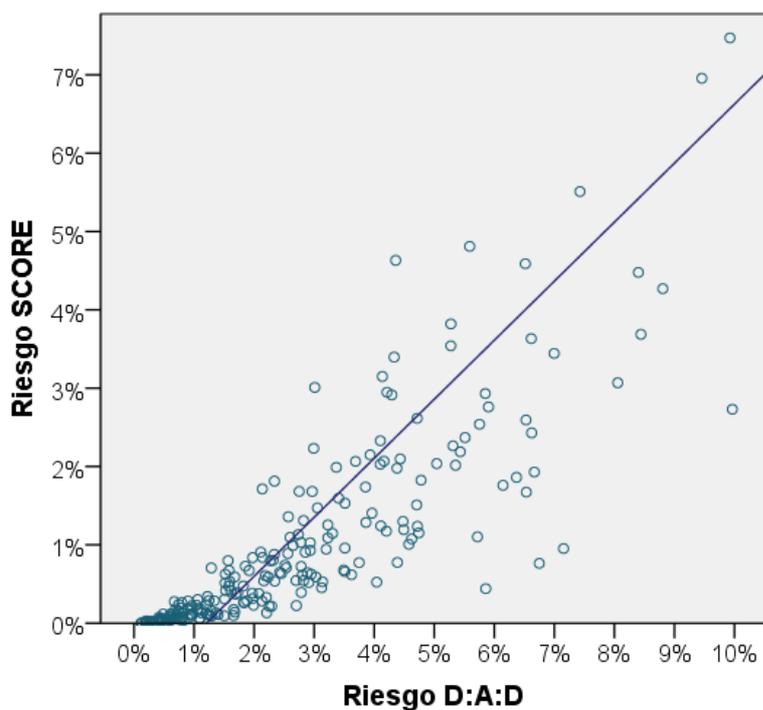


Figura 106. Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre las ecuaciones predictoras de los modelos de Framingham y SCORE.



**Figura 107.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre las ecuaciones predictoras de los modelos de Framingham y D:A:D.



**Figura 108.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre las ecuaciones predictoras de los modelos de SCORE y D:A:D.

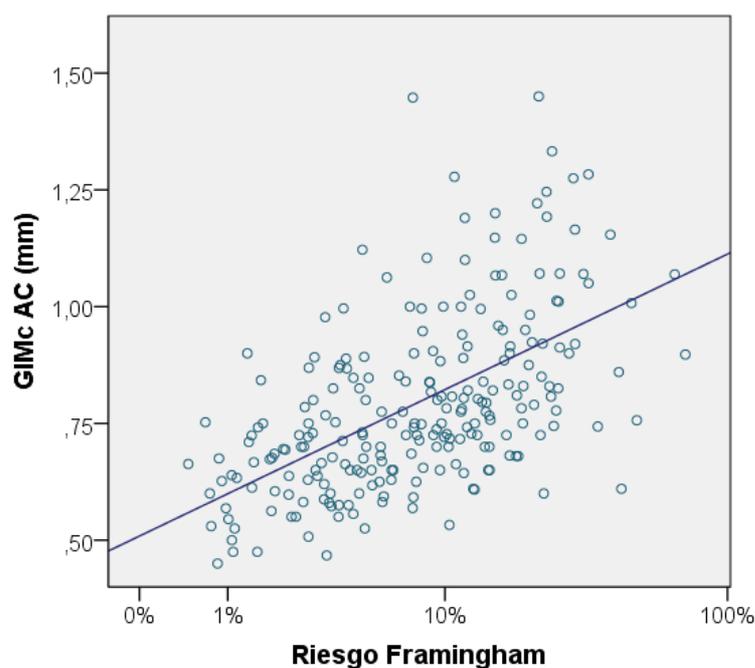
**Tabla 32.** Correlación entre las ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.

	Coeficiente (rs)	p
<b>Ecuaciones de riesgo cardiovascular comparadas</b>		
Framingham y SCORE	+0,930	<0,001
Framingham y D:A:D	+0,965	<0,001
SCORE y D:A:D	+0,930	<0,001

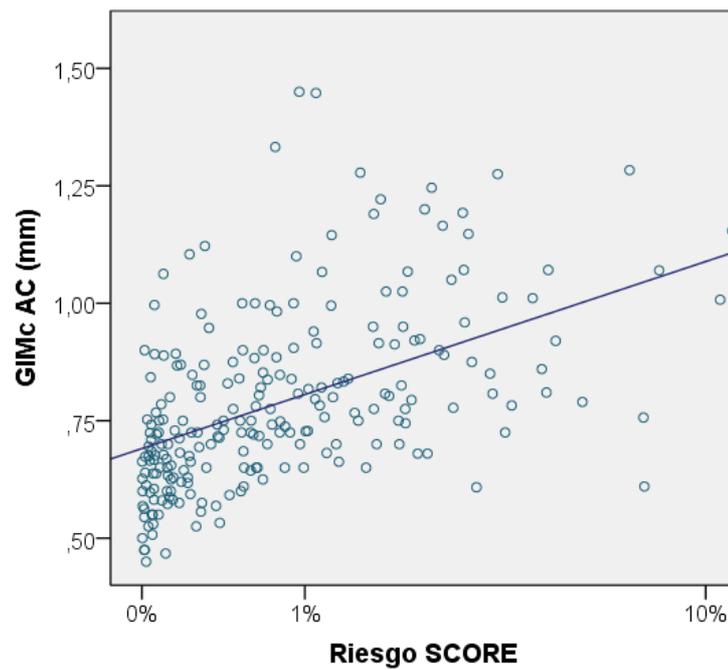
"rs", rho de Spearman.

## **8.7 CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH Y LOS RIESGOS CALCULADOS POR LAS ECUACIONES DE PREDICCIÓN DE LOS MODELOS DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D**

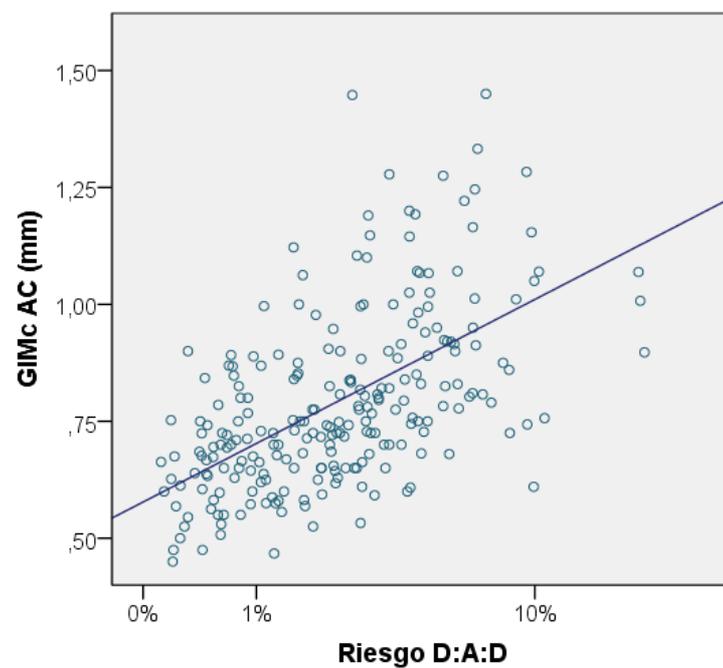
Se analizó el grado de correlación existente entre cada uno de los tres modelos (Framingham, SCORE y D:A:D) y el GIMc. Se detectó una correlación fuerte y positiva entre la ecuación de Framingham y el GIMc ( $r_s = 0,582$ ;  $p < 0,001$ ), entre la ecuación de SCORE y el GIMc ( $r_s = 0,596$ ;  $p < 0,001$ ) y entre la ecuación del D:A:D y el GIMc ( $r_s = 0,589$ ;  $p < 0,001$ ) (tabla 33).



**Figura 109.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre la ecuación predictora del modelo de Framingham (adaptación a escala logarítmica) y el GIMc. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



**Figura 110.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre la ecuación predictora del modelo SCORE (adaptación a escala logarítmica) y el GIMc. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).



**Figura 111.** Gráfico de dispersión y línea de tendencia entre la ecuación predictora del modelo D:A:D (adaptación a escala logarítmica) y el GIMc. GIMc AC, grosor de la íntima-media carotídea (media de todos los segmentos).

**Tabla 33.** Correlación entre las ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D, con el grosor de la íntima-media carotídea.

	<b>Coficiente (rs)</b>	<b>p</b>
<b>Ecuaciones de riesgo cardiovascular</b>		
Framingham	+0,582	<0,001
SCORE	+0,596	<0,001
D:A:D	+0,589	<0,001

“rs”, rho de Spearman.

## 8.8 EXACTITUD DE LOS MODELOS PREDICTIVOS PARA DETECTAR LA PRESENCIA DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

Se analizó mediante el índice Kappa de Cohen la concordancia existente entre la estimación del riesgo cardiovascular para los distintos modelos de predicción (pacientes de alto y muy alto riesgo) y la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica. La concordancia de los modelos predictivos de Framingham (Kappa = 0,333;  $p < 0,001$ ) y de SCORE (Kappa = 0,117;  $p = 0,008$ ) resultaron débiles. La concordancia de la ecuación predictiva del D:A:D fue moderada (Kappa = 0,553;  $p < 0,001$ ) (tabla 34).

**Tabla 34.** Concordancia de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular para detectar la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.

	Grado de concordancia	Coefficiente Kappa (K)	IC 95%	p
<b>Modelos predictivos</b>				
Framingham	Débil	0,333	0,215 – 0,451	<0,001
SCORE	Débil	0,117	0,025 – 0,209	0,008
D:A:D	Moderada	0,553	0,400 – 0,706	<0,001

IC, intervalo de confianza.

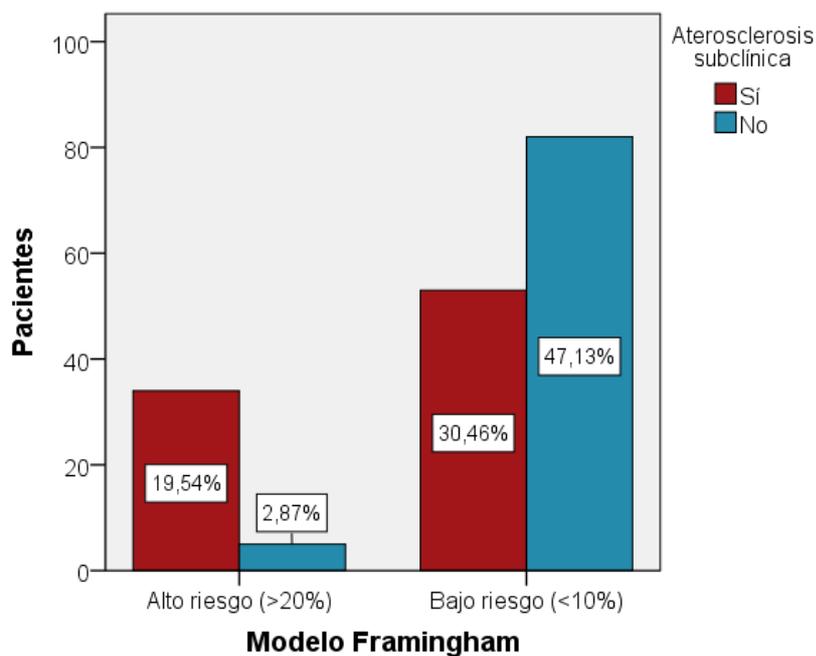


Figura 112. Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo de Framingham.

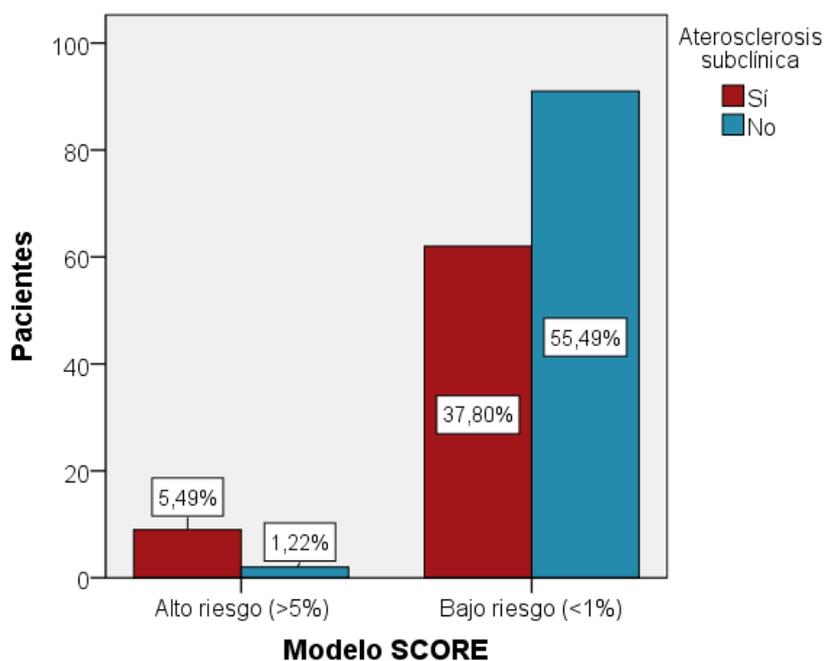
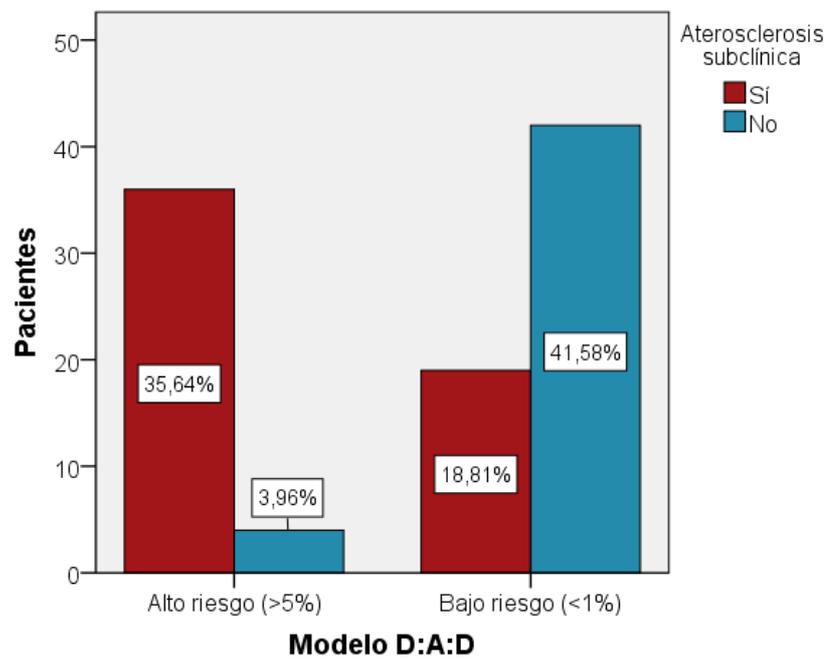


Figura 113. Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo de SCORE.



**Figura 114.** Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo del D:A:D.

## **8.9 EXACTITUD DE LOS MODELOS PREDICTIVOS PARA DETECTAR LA PRESENCIA DE PLACA CAROTÍDEA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO**

Se analizó mediante el índice Kappa de Cohen la concordancia existente entre la estimación del riesgo cardiovascular para los distintos modelos de predicción (pacientes de alto y muy alto riesgo) y la presencia de placa carotídea. La concordancia de los modelos predictivos de Framingham (Kappa = 0,368;  $p < 0,001$ ), SCORE (Kappa = 0,218;  $p = 0,002$ ) y D:A:D (Kappa = 0,353;  $p < 0,001$ ) resultaron débiles (tabla 35).

**Tabla 35.** Concordancia de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular para detectar la presencia de placa carotídea.

	<b>Grado de concordancia</b>	<b>Coficiente Kappa (K)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Modelos predictivos</b>				
Framingham	Débil	0,368	0,199 – 0,537	<b>&lt;0,001</b>
SCORE	Débil	0,258	0,037 – 0,479	<b>&lt;0,001</b>
D:A:D	Débil	0,374	0,211 – 0,537	<b>&lt;0,001</b>

IC, intervalo de confianza.

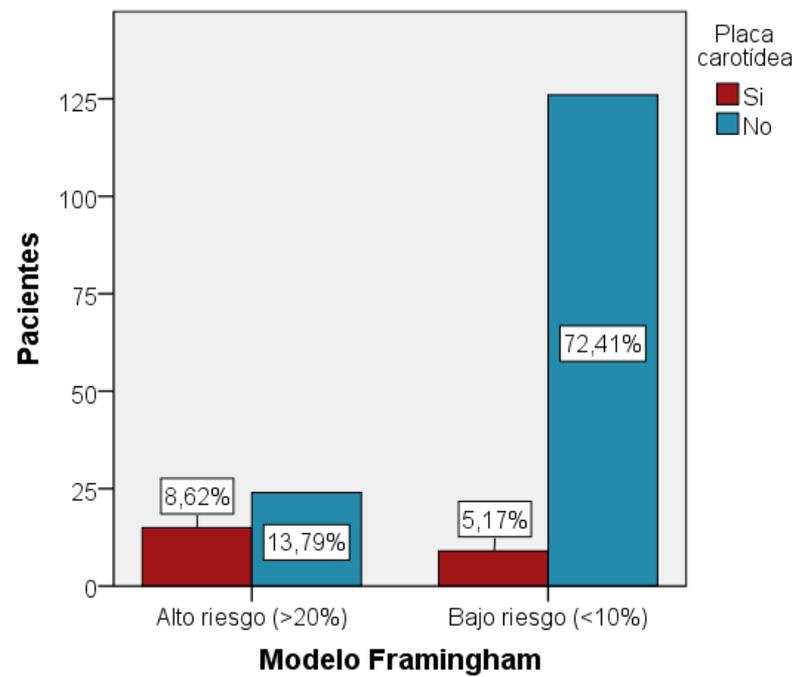


Figura 115. Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de placa carotídea en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo de Framingham.

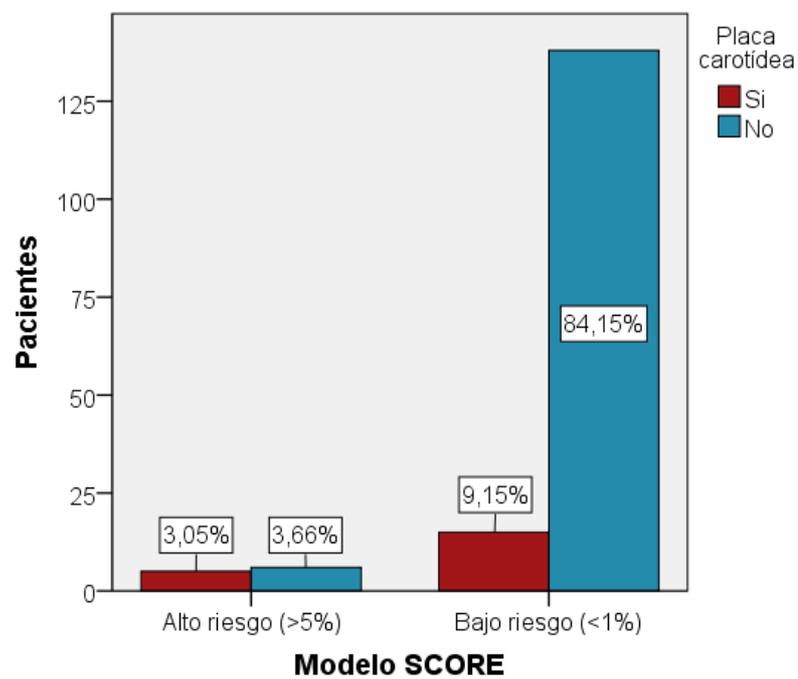
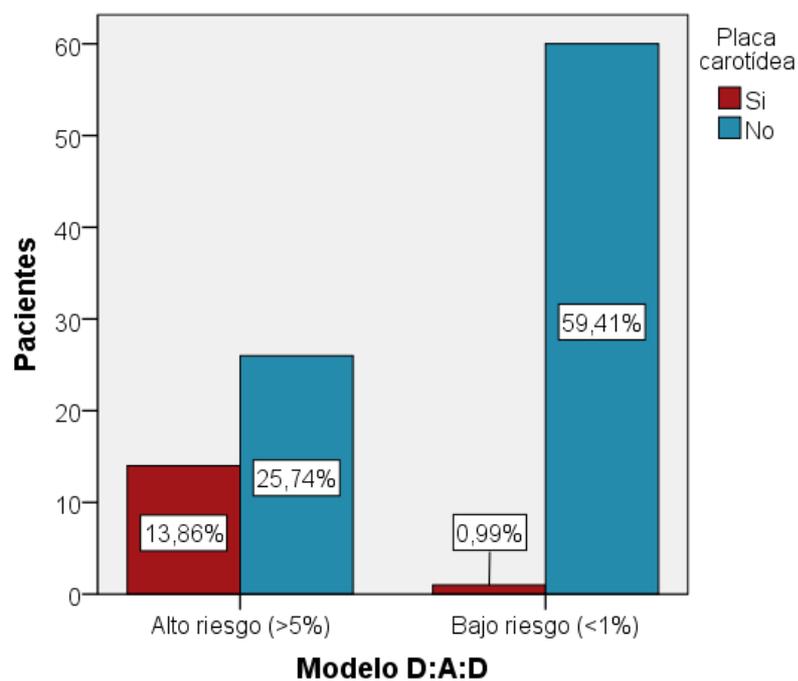


Figura 116. Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de placa carotídea en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo de SCORE.



**Figura 117.** Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de placa carotídea en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el modelo del D:A:D.

### **8.10 PODER DISCRIMINATIVO DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D PARA LA DETECCIÓN DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

Se analizó mediante curvas ROC el poder discriminativo para detectar aterosclerosis carotídea subclínica de cada una de las ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular.

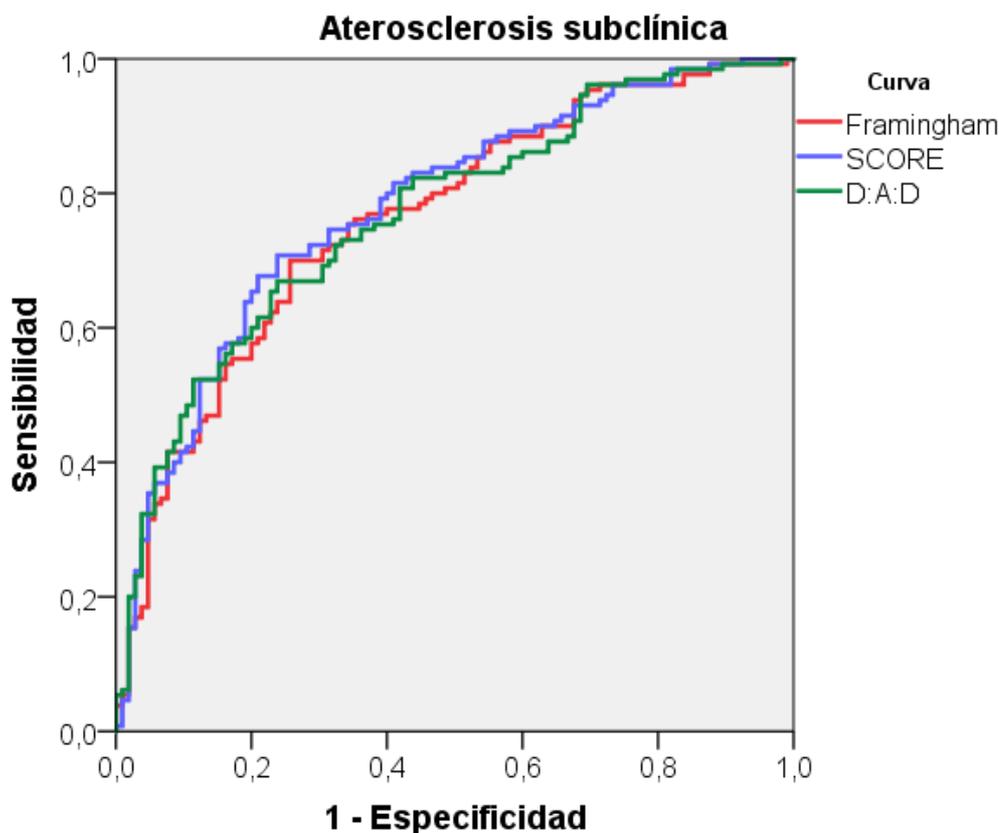
La ecuación de Framingham (AUC = 0,762 [IC 95% 0,701 – 0,823]), la ecuación de SCORE (AUC = 0,779 [IC 95% 0,720 – 0,838]) y la ecuación de D:A:D (AUC = 0,768 [IC 95% 0,708 – 0,828]) presentaron valores de área bajo la curva similares (tabla 36).

#### **Puntos de corte de máxima sensibilidad y especificidad**

El valor del riesgo del modelo predictivo de Framingham para máxima sensibilidad (S) y especificidad (E) fue de 8,1% (S: 70%, E: 74%).

El valor del riesgo del modelo predictivo de SCORE para máxima sensibilidad y especificidad fue de 0,59% (S: 71%, E: 76%).

El valor del riesgo del modelo predictivo de D:A:D para máxima sensibilidad y especificidad fue de 2,34% (S: 67%, E: 76%).



**Figura 118.** Curvas ROC de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D que muestran la capacidad discriminativa de aterosclerosis carotídea subclínica para personas con infección por el VIH.

**Tabla 36.** Área bajo la curva para discriminación de aterosclerosis carotídea subclínica de las ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.

	AUC	IC 95%	p
<b>Escalas de riesgo vascular</b>			
Framingham	0,762	(0,701 – 0,823)	<0,001
SCORE	0,779	(0,720 – 0,838)	<0,001
D:A:D	0,768	(0,708 – 0,828)	<0,001

AUC, área bajo la curva. IC, intervalo de confianza. Prueba de DeLong con  $p > 0,05$  al comparar las tres curvas ROC entre sí.

### **8.11 PODER DISCRIMINATIVO DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D PARA LA DETECCIÓN DE PLACA CAROTÍDEA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

Se analizó mediante curvas ROC el poder discriminativo para detectar placa aterosclerótica carotídea de cada una de las ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular.

La ecuación de Framingham (AUC = 0,759 [IC 95% 0,677 – 0,841]), la ecuación de SCORE (AUC = 0,725 [IC 95% 0,637 – 0,813]) y la ecuación de D:A:D (AUC = 0,770 [IC 95% 0,692 – 0,849]) presentaron valores de área bajo la curva similares (tabla 37).

#### **Puntos de corte de máxima sensibilidad y especificidad**

El valor del riesgo del modelo predictivo de Framingham para máxima sensibilidad (S) y especificidad (E) fue de 11,5% (S: 74%, E: 68%).

El valor del riesgo del modelo predictivo de SCORE para máxima sensibilidad y especificidad fue de 0,67% (S: 74%, E: 61%).

El valor del riesgo del modelo predictivo de D:A:D para máxima sensibilidad y especificidad fue de 3,45% (S: 69%, E: 75%).

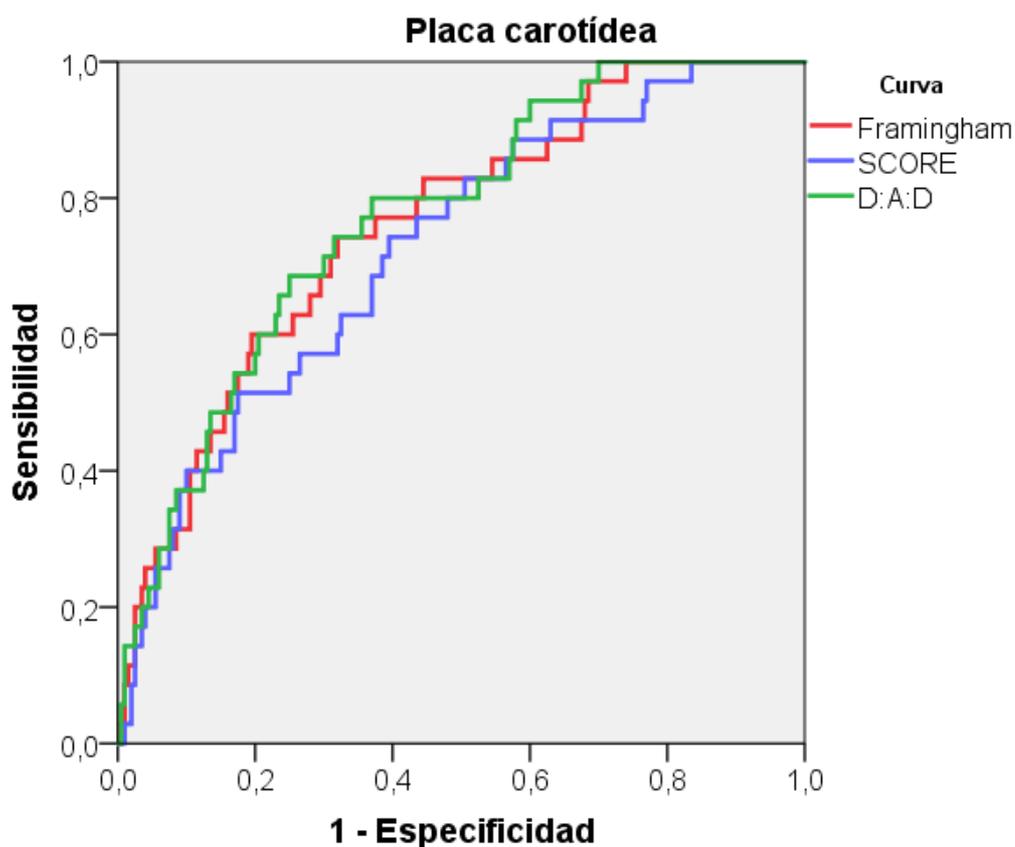


Figura 119. Curvas ROC de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE y D:A:D que muestran la capacidad discriminativa de placa carotídea para personas con infección por el VIH.

Tabla 37. Curvas ROC para discriminación de placa carotídea de las ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.

	AUC	IC 95%	p
<b>Escalas de riesgo vascular</b>			
Framingham	0,759	(0,677 – 0,841)	<0,001
SCORE	0,725	(0,637 – 0,813)	<0,001
D:A:D	0,770	(0,692 – 0,849)	<0,001

AUC, área bajo la curva. IC, intervalo de confianza. Prueba de DeLong con  $p > 0,05$  al comparar las tres curvas ROC entre sí.

## 8.12 MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE DE PREDICCIÓN DEL RIESGO DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA

En el modelo multivariable de regresión logística binaria para predecir factores de riesgo independientes de aterosclerosis carotídea subclínica se incluyeron todas las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante y aquellas clínicamente relevantes. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo  $X^2 = 44,6$ ;  $p < 0,001$ . El modelo explica el 24,0% ( $R^2$  de Nagelkerke) de la varianza en la aterosclerosis carotídea subclínica y clasifica correctamente el 69,5% de los casos. La sensibilidad del modelo fue 70,5%, la especificidad 68,3%, el valor predictivo positivo 72,3% y el valor predictivo negativo 66,4%. De todas las variables incluidas en el modelo de regresión logística, las siguientes fueron las que se asociaron de manera independiente a la aterosclerosis carotídea subclínica: edad  $\geq 50$  años (OR = 3,054; IC 95% [1,54 – 6,04];  $p < 0,001$ ), HTA (OR = 2,759; IC 95% [1,23 – 5,98];  $p = 0,010$ ), colesterol total (por mg/dL) (OR = 1,010; IC 95% [1,01 – 1,02];  $p = 0,002$ ) y tiempo de infección por el VIH (en años) (OR = 1,047; IC 95% [1,01 – 1,09];  $p = 0,019$ ) (tabla 38).

**Tabla 38.** Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de aterosclerosis carotídea subclínica.

	<b>B</b>	<b>Error estándar</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Constante	-2,712	0,686	0,066		
Edad ( $\geq 50$ años)	1,116	0,348	3,054	(1,54 – 6,04)	<b>&lt;0,001</b>
Hipertensión arterial	1,015	0,395	2,759	(1,23 – 5,98)	<b>0,010</b>
Colesterol total	0,010	0,003	1,010	(1,01 – 1,02)	<b>0,002</b>
Duración de la infección por el VIH*	0,046	0,019	1,047	(1,01 – 1,09)	<b>0,019</b>

\*Duración de la infección por el VIH en años. OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

### **8.13 MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE DE PREDICCIÓN DEL RIESGO DE PLACA CAROTÍDEA**

En el modelo multivariable de regresión logística binaria para predecir factores de riesgo independientes para el desarrollo de placa carotídea se incluyeron todas las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante y aquellas clínicamente relevantes. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo  $X^2 = 37,2$ ;  $p < 0,001$ . El modelo explica el 25,9% ( $R^2$  de Nagelkerke) de la varianza en la presencia de placa carotídea y clasifica correctamente el 85,3% de los casos. La sensibilidad del modelo fue 14,3%, la especificidad 98,0%, el valor predictivo positivo 55,6% y el valor predictivo negativo 86,5%. De todas las variables incluidas en el modelo de regresión logística, las siguientes fueron las que se asociaron de manera independiente a la placa carotídea: diabetes mellitus (OR = 3,192; IC 95% [1,04 - 9,76];  $p = 0,042$ ), edad (por año) (OR = 1,084; IC 95% [1,04 - 1,13];  $p < 0,001$ ), colesterol LDL (por mg/dL) (OR = 1,012; IC 95% [1,01 - 1,02];  $p = 0,012$ ), colesterol HDL (por mg/dL) (OR = 0,963; IC 95% [0,96 - 0,99];  $p = 0,019$ ) (tabla 39).

**Tabla 39.** Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de placa carotídea.

	<b>B</b>	<b>Error estándar</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Constante	-5,508	1,242	0,004		
Diabetes mellitus	1,161	0,570	3,192	(1,04 - 9,76)	<b>0,042</b>
Edad	0,081	0,021	1,084	(1,04 - 1,13)	<b>&lt;0,001</b>
Colesterol LDL	0,012	0,005	1,012	(1,01 - 1,02)	<b>0,012</b>
Colesterol HDL	-0,037	0,016	0,963	(0,96 - 0,99)	<b>0,019</b>

OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

### 8.14 MODELO ESTADÍSTICO MULTIVARIABLE DE PREDICCIÓN DEL RIESGO DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA EN PACIENTES JÓVENES

Se realizó un subanálisis en pacientes con infección por el VIH con edad inferior a los 50 años. Se obtuvieron 159 pacientes con esta condición. En el modelo multivariable de regresión logística binaria para predecir factores de riesgo independientes para el desarrollo de aterosclerosis carotídea subclínica se incluyeron todas las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante y aquellas clínicamente relevantes. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo  $X^2 = 19,8$ ;  $p < 0,001$ . El modelo explica el 15,9% ( $R^2$  de Nagelkerke) de la varianza en la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica y clasifica correctamente el 66,7% de los casos. La sensibilidad del modelo fue 51,5%, la especificidad 78,4%, el valor predictivo positivo 64,8% y el valor predictivo negativo 67,6%. De todas las variables incluidas en el modelo de regresión logística, las siguientes fueron las que se asociaron de manera independiente a la aterosclerosis carotídea subclínica: hipertensión arterial (OR = 3,003; IC 95% [1,15 – 7,83];  $p = 0,024$ ), colesterol total (por mg/dL) (OR = 1,01; IC 95% [1,01 – 1,02];  $p = 0,046$ ) y tiempo de infección por el VIH (en años) (OR = 1,08; IC 95% [1,03 – 1,13];  $p = 0,001$ ) (tabla 40).

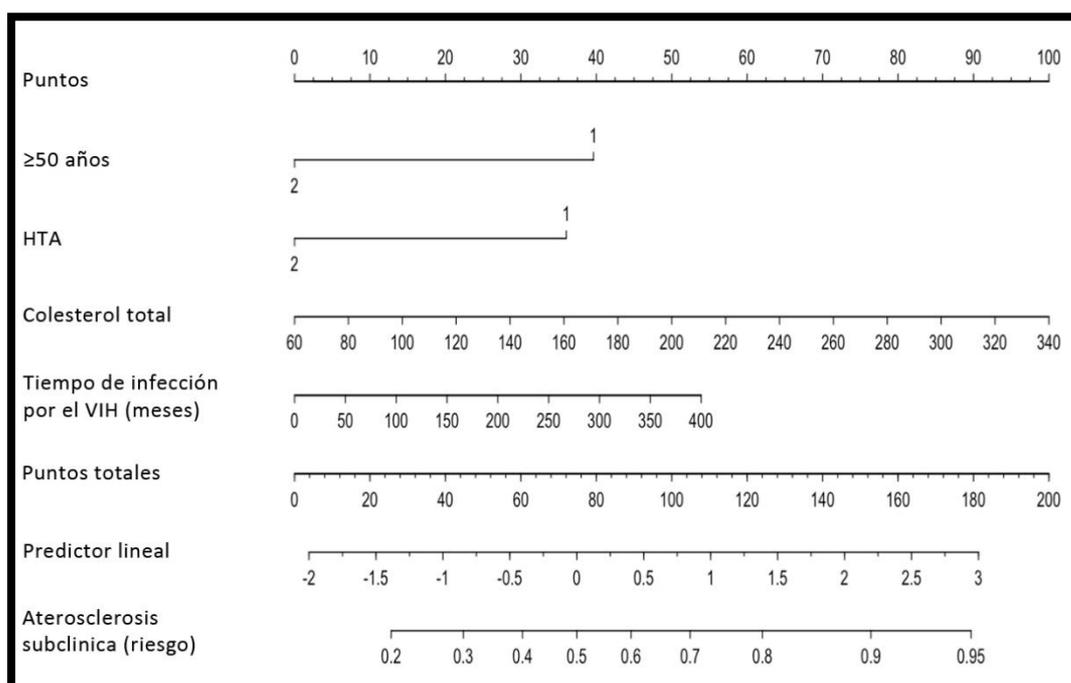
**Tabla 40.** Modelo de regresión logística binaria con los factores predictores independientes de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes con edad inferior a 50 años.

	B	Error estándar	OR	IC 95%	p
Constante	-2,566	0,802	0,077		
Hipertensión arterial	1,100	0,489	3,003	(1,15 – 7,83)	<b>0,024</b>
Colesterol total	0,008	0,004	1,008	(1,01 – 1,02)	<b>0,046</b>
Duración de la infección por el VIH*	0,072	0,023	1,075	(1,03 – 1,13)	<b>0,002</b>

\*Duración de la infección por el VIH en años. OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

## 8.15 NOMOGRAMA PREDICTOR DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA

Se diseñó un nomograma predictor del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica (nomograma A) con las variables que resultaron factores predictores independientes en el análisis multivariable: edad  $\geq 50$  años, hipertensión arterial, colesterol total y tiempo de infección por el VIH. En la figura 120 se muestra el nomograma, en la tabla 41 la puntuación de cada variable del modelo y en la tabla 42 la puntuación total y el riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica.



**Figura 120. Nomograma A. Nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica en personas con infección por el VIH.** HTA, hipertensión arterial. Valores para edad y HTA: 1 = sí; 2 = no. Colesterol total en mg/dL.

**Tabla 41.** Puntuación ponderada de las variables del modelo.

Variable	Valor	Puntuación
<b>≥50 años</b>	Sí	40
<b>Hipertensión arterial</b>	Sí	36
	80	7
	100	14
	120	21
	140	29
	160	36
	180	43
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	200	50
	220	57
	240	64
	260	71
	280	79
	300	86
	320	93
	340	100
	50	7
	100	13
	150	20
<b>Tiempo de infección por el VIH (meses)</b>	200	27
	250	34
	300	40
	350	47
	400	54

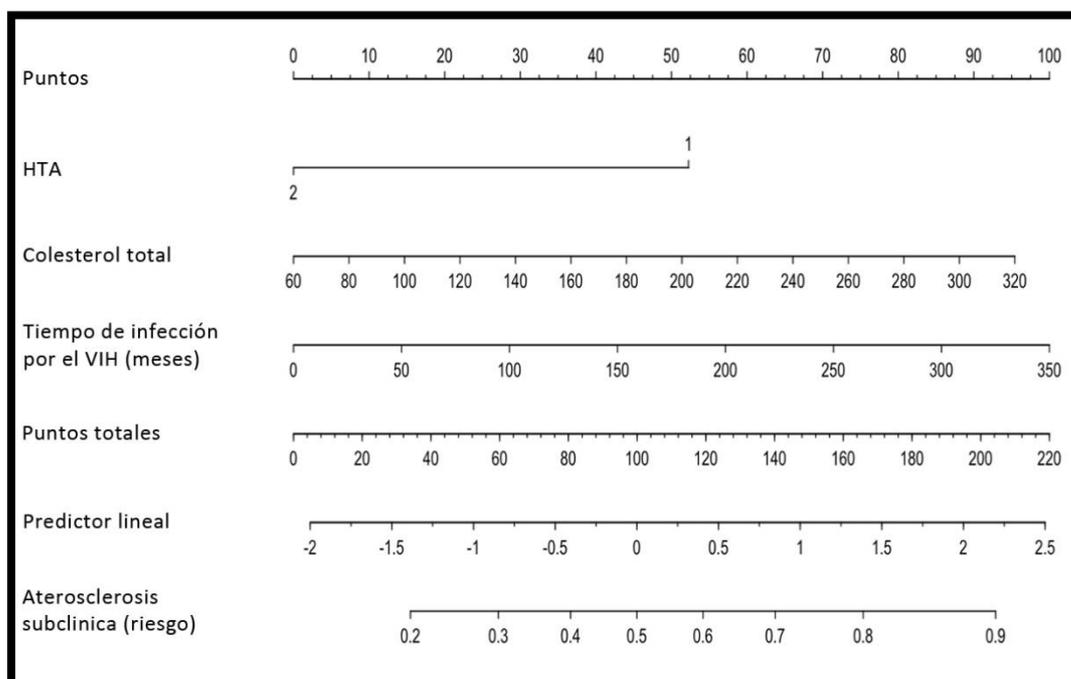
**Tabla 42.** Equivalencia de riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica según la puntuación total obtenida con la suma de la puntuación para cada variable ponderada.

Puntuación total	Riesgo de AcS
26	20%
45	30%
60	40%
75	50%
89	60%
105	70%
124	80%
153	90%
179	95%

AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. | Ejemplo de uso del nomograma predictor: Un paciente de 57 años, con hipertensión arterial, 120 mg/dl de colesterol total y 21 años de infección por el VIH (252 meses), tendrá una puntuación total de  $40 + 36 + 21 + 34 = 131$ . Esta puntuación equivale a un riesgo >80% de aterosclerosis carotídea subclínica.

## 8.16 NOMOGRAMA PREDICTOR DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA EN PACIENTES JÓVENES

De manera análoga al punto anterior, se diseñó un nomograma predictor del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica en el subgrupo de pacientes jóvenes con infección por el VIH (menores de 50 años) (nomograma B) con las variables que resultaron factores predictores independientes en el análisis multivariable: hipertensión arterial, colesterol total y tiempo de infección por el VIH. En la figura 121 se muestra el nomograma, en la tabla 43 la puntuación de cada variable del modelo y en la tabla 44 la puntuación total y el riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica.



**Figura 121. Nomograma B. Nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica en personas con infección por el VIH menores de 50 años.** HTA, hipertensión arterial. Valores para HTA: 1 = sí; 2 = no. Colesterol total en mg/dL.

**Tabla 43.** Puntuación ponderada de las variables del modelo.

Variable	Valor	Puntuación
<b>Hipertensión arterial</b>	Sí	52
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	80	7
	100	15
	120	22
	140	29
	160	37
	180	44
	200	51
	220	59
	240	66
	260	73
	280	81
300	88	
320	95	
<b>Tiempo de infección por el VIH (meses)</b>	50	14
	100	29
	150	43
	200	57
	250	71
	300	86
	350	100

**Tabla 44.** Equivalencia de riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica según la puntuación total obtenida con la suma de la puntuación para cada variable ponderada.

Puntuación total	Riesgo de AcS
<b>34</b>	20%
<b>60</b>	30%
<b>81</b>	40%
<b>100</b>	50%
<b>119</b>	60%
<b>140</b>	70%
<b>166</b>	80%
<b>204</b>	90%

AcS, aterosclerosis carotídea subclínica. | Ejemplo de uso del nomograma predictor: Un paciente con hipertensión arterial, 200 mg/dl de colesterol total y 12,5 años de infección por el VIH (150 meses), tendrá una puntuación total de  $52 + 51 + 43 = 146$ . Esta puntuación equivale a un riesgo >70% de aterosclerosis carotídea subclínica.

## **8.17 PODER DISCRIMINATIVO, ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO, Y EXACTITUD DE LOS NOMOGRAMAS EN COMPARACIÓN CON LOS MODELOS DE FRAMINGHAM, SCORE Y D:A:D**

Se analizó mediante curvas ROC el poder discriminativo de ambos nomogramas predictores de aterosclerosis carotídea subclínica en personas con infección por el VIH y se comparó con las ecuaciones predictivas de los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D.

El nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica en personas con infección por el VIH (nomograma A) presento un AUC = 0,749 (IC 95% [0,685 – 0,814]) (tabla 45). No existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar la curva ROC del nomograma predictor con los modelos de Framingham ( $p = 0,802$ ), SCORE ( $p = 0,489$ ) y D:A:D ( $p = 0,651$ ).

El nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica en personas con infección por el VIH jóvenes (menores de 50 años) (nomograma B) presento un AUC = 0,694 (IC 95% [0,610 – 0,778]) (tabla 45). No existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar la curva ROC del nomograma predictor con los modelos de Framingham ( $p = 0,527$ ), SCORE ( $p = 0,477$ ) y D:A:D ( $p = 0,617$ ).

### **Puntos de corte de máxima sensibilidad y especificidad**

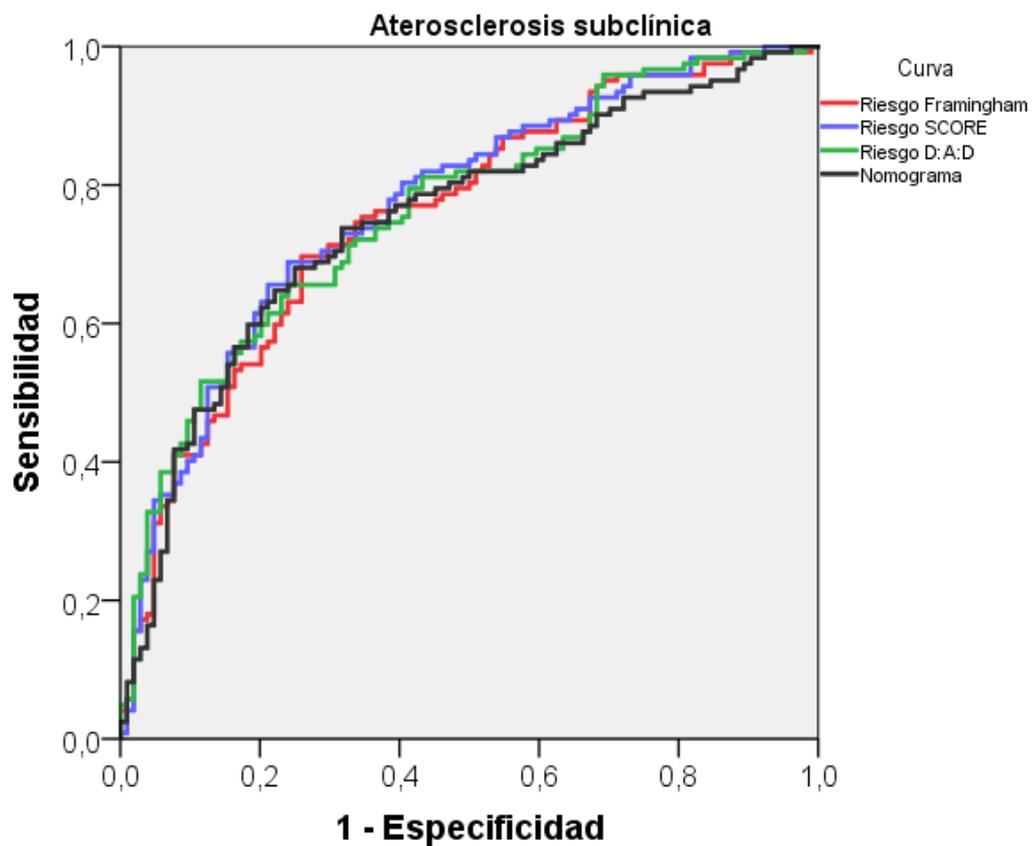
El valor del nomograma predictor (nomograma A) para máxima sensibilidad (S) y especificidad (E) fue de 52,1% (S: 68%, E: 75%).

El valor del nomograma predictor en pacientes menores de 50 años (nomograma B) para máxima sensibilidad (S) y especificidad (E) fue de 54,0% (S: 49%, E: 86%).

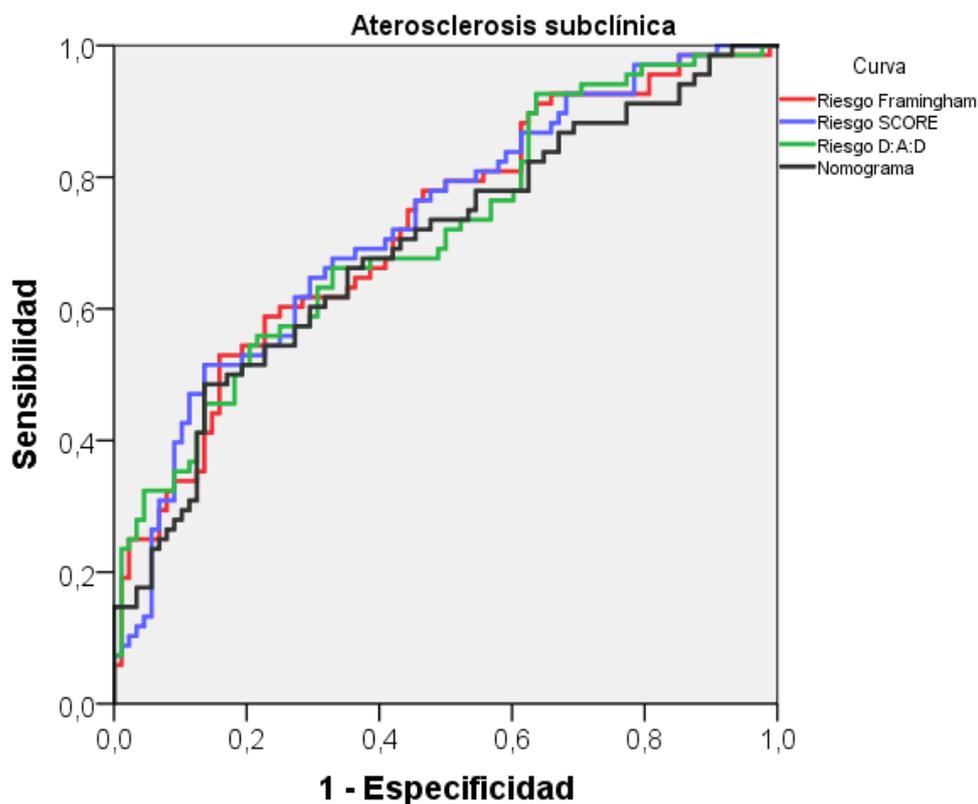
**Tabla 45.** Curva ROC para discriminación de aterosclerosis carotídea subclínica de los nomogramas predictores.

	AUC	IC 95%	p
<b>Modelo del estudio</b>			
Nomograma predictor (A)	0,750	(0,686 – 0,814)	<b>&lt;0,001</b>
Nomograma predictor en jóvenes (<50 años) (B)	0,694	(0,610 – 0,778)	<b>&lt;0,001</b>

AUC, área bajo la curva. IC, intervalo de confianza.



**Figura 122.** Curvas ROC de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE, D:A:D y nomograma predictor (nomograma A) que muestran la capacidad discriminativa de aterosclerosis carotídea subclínica para personas con infección por el VIH.

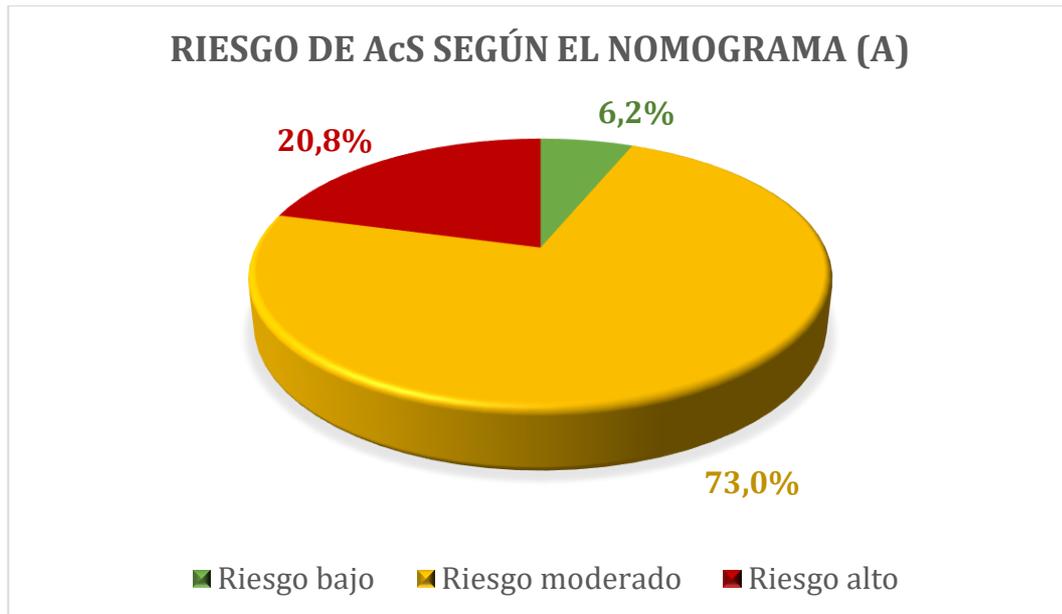


**Figura 123.** Curvas ROC de los modelos predictivos de riesgo cardiovascular de Framingham, SCORE, D:A:D y nomograma predictor (nomograma B), que muestran la capacidad discriminativa de aterosclerosis carotídea subclínica para personas con infección por el VIH jóvenes (<50 años).

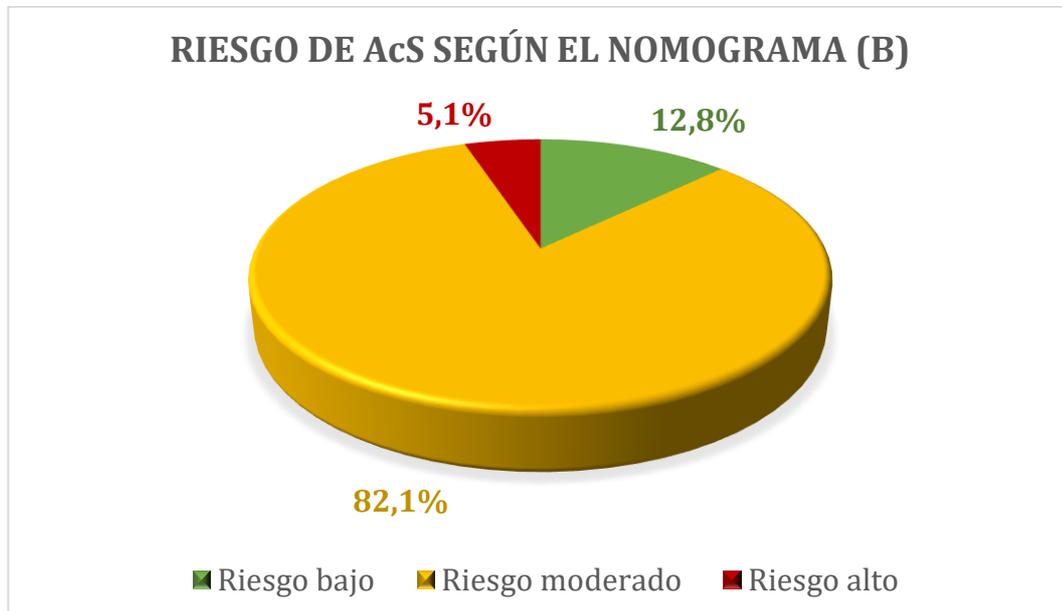
### **Estratificación del riesgo con los nomogramas predictores**

Se definieron tres grupos de riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica en términos de probabilidad (se detalla la clasificación de la población estudiada en las figuras 124 y 125):

1. Riesgo bajo: aquellas personas con un riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica inferior al 25%.
2. Riesgo moderado: aquellas personas con un riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica entre el 25% y 75%.
3. Riesgo alto: aquellas personas con un riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica mayor del 75%.



**Figura 124.** Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica (AcS) según la puntuación del nomograma predictor (nomograma A). Riesgo bajo (<25%), riesgo moderado (25–75%) y riesgo alto (>75%).

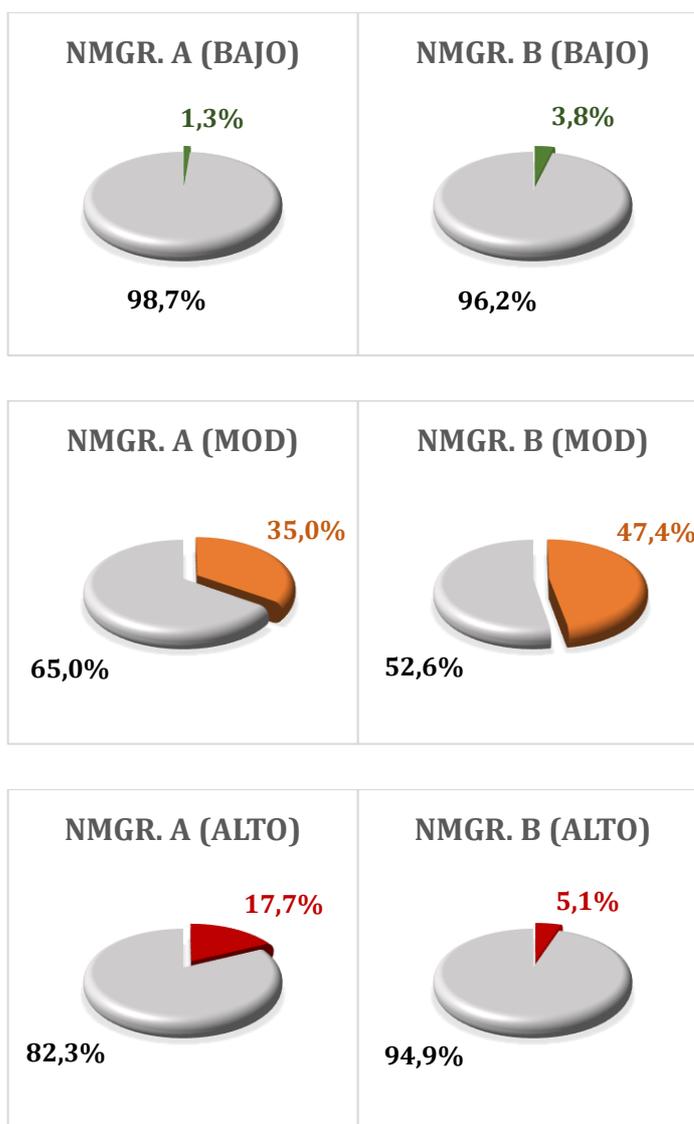


**Figura 125.** Gráfico de sectores con la clasificación del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica (AcS) en pacientes jóvenes (<50 años) según la puntuación del nomograma predictor (nomograma B). Riesgo bajo (<25%), riesgo moderado (25–75%) y riesgo alto (>75%).

**Tabla 46.** Prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica, según la estratificación del riesgo de los nomogramas predictores.

	Nomograma A (n = 226)	Nomograma B (<50 años) (n = 156)
<b>AcS — n (% en grupo) [% en total]</b>		
Riesgo bajo	3 (21,4) [1,3]	6 (30,0) [3,8]
Riesgo moderado	79 (47,9) [35,0]	54 (42,2) [47,4]
Riesgo alto	40 (85,1) [17,7]	8 (100) [5,1]

AcS, aterosclerosis carotídea subclínica.



**Figura 126.** Gráficos de sectores comparados con la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica (en color) en pacientes con infección por el VIH según la estratificación del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica para cada nomograma predictivo. NMGR, nomograma. A, modelo para toda la población. B, modelo para <50 años.

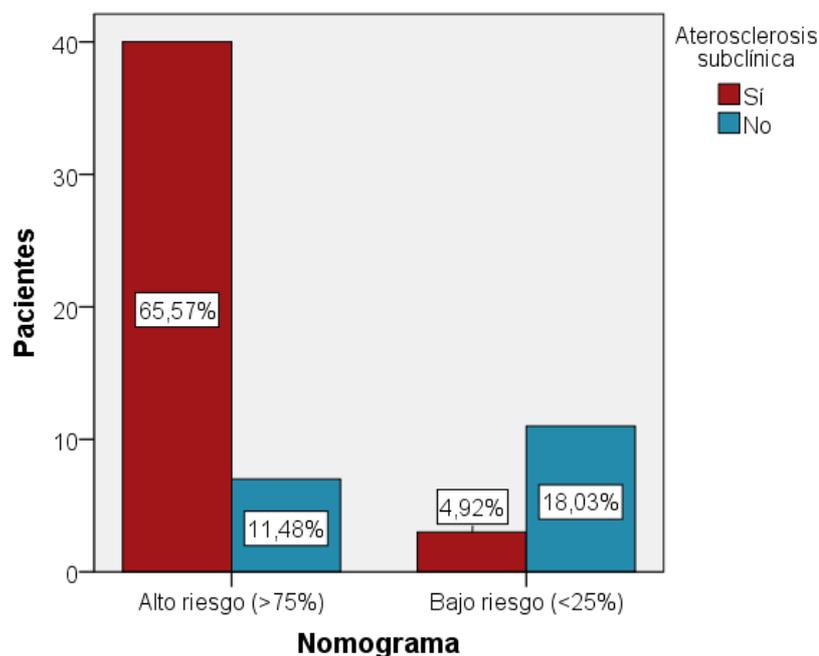
## Exactitud de los nomogramas predictores

Se analizó mediante el índice Kappa de Cohen la concordancia existente entre la estimación del riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica para los nomogramas predictores (pacientes de alto riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica [riesgo > 75%]). La concordancia fue moderada para el nomograma A (Kappa = 0,579;  $p < 0,001$ ) y para el nomograma B (Kappa = 0,571;  $p = 0,001$ ) (tabla 47).

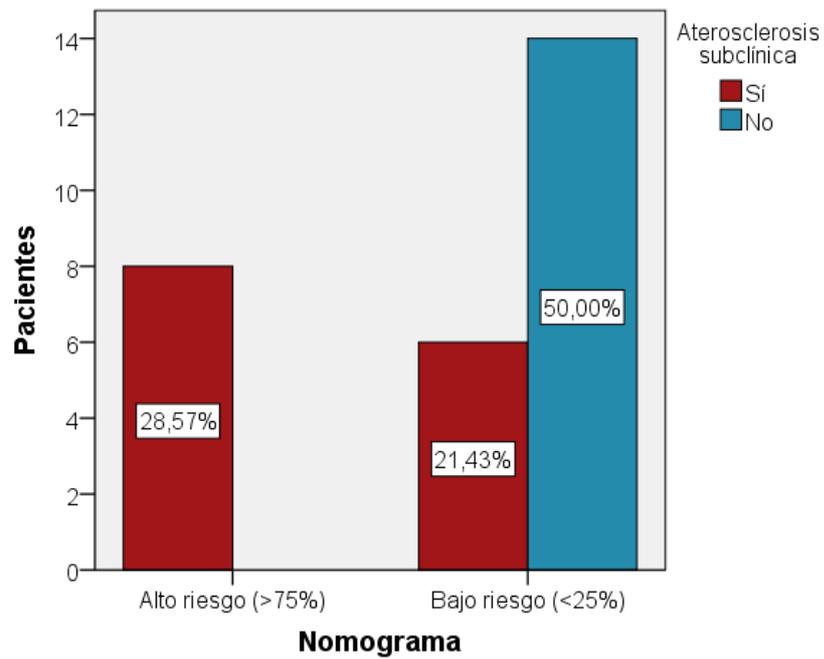
**Tabla 47.** Concordancia de los nomogramas para detectar aterosclerosis carotídea subclínica.

	Grado de concordancia	Coefficiente Kappa (K)	IC 95%	p
<b>Modelo del estudio</b>				
Nomograma A (toda la población)	Moderado	0,579	0,348 – 0,810	<b>&lt;0,001</b>
Nomograma B (<50 años)	Moderado	0,571	0,297 – 0,845	<b>0,001</b>

IC, intervalo de confianza.



**Figura 127.** Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el nomograma predictor (nomograma A).



**Figura 128.** Gráficos de barras agrupadas con los casos observados de aterosclerosis carotídea subclínica en el grupo de alto riesgo y de bajo riesgo para el nomograma predictor en pacientes jóvenes (<50 años) (nomograma B).

## **9. DISCUSIÓN**



## 9. DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos confirmado que, en nuestro medio, las personas infectadas por el VIH (PIVIH) tienen una alta prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica. Además, hemos constatado la superioridad del modelo de riesgo cardiovascular del estudio D:A:D para clasificar correctamente los pacientes en grupos de riesgo. Sin embargo, los tres modelos analizados poseen una capacidad predictiva de aterosclerosis carotídea subclínica similar, con la salvedad de que el modelo D:A:D dispone de mayor exactitud para detectar aterosclerosis carotídea subclínica en los pacientes de alto riesgo.

### **Características clínicas de los pacientes del estudio**

Hemos analizado una muestra representativa de la población con infección por el VIH de dos áreas de salud de la Región de Murcia, con un total de 235 sujetos. La media de la edad fue aproximadamente de 45 años, con un rango comprendido entre los 22 y 78 años. La mayoría de pacientes incluidos en el estudio eran hombres. La distribución de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos fue de aproximadamente un 20% de hipertensión arterial, 7% de diabetes mellitus, 30% de dislipemia, 15% de obesidad, 53% de fumadores activos y 11% de exfumadores. La prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) fue del 5% y la de enfermedad renal crónica del 3%. El 82% de los pacientes tenía algún FRCV. El riesgo cardiovascular de los hombres fue más alto que el de las mujeres, en base a las distintas escalas de riesgo utilizadas.

La prevalencia de hipertensos, diabéticos y eventos cardiovasculares en nuestra serie fue más elevada que la de la cohorte CoRIS en el año 2011, con una edad media 6 años menor.<sup>89</sup> No obstante, la prevalencia de los FRCV en PIVIH varía en función de la población estudiada. En una cohorte de PIVIH de Navarra con edad media 9 años mayor que la de nuestro estudio, la prevalencia de FRCV y eventos cardiovasculares fue mucho más alta, incrementándose significativamente en aquellos mayores de 60 años.<sup>155</sup>

En relación a la situación inmunológica y virológica, la mayoría de los pacientes tenían la viremia controlada y un número de linfocitos T-CD4 elevado en el momento del estudio, con una mediana del nadir superior a 200 céls/ $\mu$ L. Más del 75% presentaban un cociente CD4/CD8 invertido. El 50% de los sujetos llevaban menos de 8 años infectados por el VIH, mientras que el 25% superaban los 18 años de infección.

La mayoría de pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral (TAR), con una mediana de tiempo en TAR de 63 meses. Un pequeño porcentaje no recibía TAR en el momento del estudio. El tiempo medio que los pacientes permanecieron sin TAR desde el diagnóstico se aproximó a los 12 meses. Los ITIAN fueron los fármacos empleados con mayor frecuencia, seguido de los IP y los ITINAN en el 40-50% de las personas. Los menos utilizados fueron los INI en el 11,9%. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían recibido en algún momento tratamiento con IP durante al menos 1 año.

### **Valores del grosor de la íntima-media carotídea y prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica en la población con infección por el VIH**

En el presente estudio hemos llevado a cabo una descripción detallada de los valores del grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) en las personas infectadas por el VIH de dos áreas de salud de la Región de Murcia. Hemos estudiado la relación que existe entre el GIMc con la edad, el sexo, los FRCV clásicos y un conjunto de variables relacionadas con la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral.

El valor medio absoluto del GIMc fue de 0,75 mm. Esta estimación se determinó como la media aritmética del GIMc para todos los segmentos de la arteria carótida analizados. Los valores medios para los segmentos correspondientes a la arteria carótida común izquierda (ACCI), arteria carótida común derecha (ACCD), bulbo carotídeo izquierdo (BCI) y bulbo carotídeo derecho (BCD) fueron respectivamente 0,65 mm, 0,88 mm, 0,61 mm y 0,86 mm. En la literatura, se han publicado diversos estudios en población general española

con el objetivo de describir los valores normales del GIMc, estableciendo valores de referencia poblacionales. Aunque las características de estos estudios y el diseño de nuestro trabajo no permiten inferir una comparativa estadística, tomando como referencia estas mediciones, podemos advertir que los valores netos del GIMc observados en nuestra serie son más elevados que los de la población general española.<sup>62-64</sup> Estas diferencias observacionales se mantienen cuando comparamos los resultados de nuestro estudio con otros trabajos en población general estadounidense, como el de la cohorte ARIC, con mayor riesgo cardiovascular que la población española.<sup>61</sup>

Las diferencias en el GIMc entre personas con y sin infección por el VIH han sido demostradas en numerosos estudios. Asimismo, la velocidad de progresión del GIMc es mayor en las PIVIH que en la población general, aunque existe cierta variación según las características de los pacientes.<sup>6,26</sup> Las personas que mantienen un buen control de la viremia con carga viral indetectable presentan velocidades de progresión del GIMc más bajas que aquellas con viremia no controlada.<sup>156</sup>

Es un hecho conocido que la magnitud del GIMc no es simétrica para ambos territorios carotídeos en la arteria carótida común.<sup>60,157</sup> En nuestro estudio, observamos valores más altos en el GIMc de arteria carótida común izquierda que en la arteria contralateral, con una diferencia aproximada de un 6% entre ambos lados. Sin embargo, no existieron diferencias en el GIMc entre bulbo carotídeo izquierdo y derecho. Una explicación plausible se fundamenta en la teoría del remodelado vascular. El mayor impacto de la presión arterial, que es más elevada en el lado izquierdo por sus características anatómicas, produce cambios adaptativos en la pared de la arteria.<sup>60</sup> Aunque es un tema discutido, la medición del GIMc en ambos territorios carotídeos podría ofrecer algunas ventajas sobre la medición de un único lado. Esta estrategia sería útil para revelar aterosclerosis subclínica o placas carotídeas que, de otro modo, pasarían inadvertidas con el estudio de un único lado. Además, algunos autores han alertado de que el comportamiento del GIMc podría tener diferentes implicaciones pronósticas según los valores obtenidos en cada lado.<sup>158</sup>

El riesgo cardiovascular y la prevalencia de aterosclerosis es mayor en las PIVIH que en la población seronegativa.<sup>6</sup> En el trabajo de Jericó C. et al., publicado en *Stroke* en 2006, con una muestra de pacientes españoles infectados por el VIH, estimaron una prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica del 42%, que ascendía hasta el 76,5% en aquellas personas consideradas de alto riesgo cardiovascular.<sup>159</sup> En nuestro estudio, la prevalencia de aterosclerosis subclínica fue elevada. Aproximadamente el 25% de personas jóvenes menores de 40 años tenían aterosclerosis carotídea subclínica. Esta proporción se duplicó en la siguiente década de la vida y se multiplicó por tres a partir de los 50 años, hasta alcanzar cifras próximas al 80%. La proporción de aterosclerosis subclínica en PIVIH es comparativamente más elevada que la hallada en estudios realizados en población general, con diferencias que se sitúan entre el 15% y el 45% en función del sexo y grupo de edad. En un estudio realizado en población española, asintomática y sin antecedentes de eventos cardiovasculares conocidos, los autores obtuvieron una prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica del 28% y 19% en hombres y mujeres de entre 40 y 44 años; del 36% y 25% respectivamente entre 45 y 49 años; y del 48 y 35% entre 50 y 54 años.<sup>51</sup>

Un factor que influye de manera determinante en el GIMc es la edad. Se trata de una asociación bien documentada tanto en la población general como en las PIVIH.<sup>12,61,160</sup> La edad actúa como un factor de riesgo para aterosclerosis y por ello está incluida como variable en las ecuaciones para la predicción del riesgo cardiovascular. En nuestro estudio, el GIMc se correlacionó positiva y fuertemente con la edad. Los pacientes más jóvenes ( $\leq 40$  años) presentaron una diferencia de un 13,4% (0,09 mm) en el GIMc medido en ACCI respecto de los pacientes entre 40 y 50 años. La diferencia ascendió al 20,5% (0,24 mm) al comparar el GIMc en ACCI con los pacientes  $>50$  años.

En nuestro análisis hemos detectado diferencias significativas en el GIMc en relación al sexo. La variación del GIMc entre hombres y mujeres fue de aproximadamente el 13%. Los valores fueron más elevados en hombres, supo-

niendo un incremento en ACCI de 0,09 mm respecto de las mujeres. La disparidad en los valores del GIMc entre sexos es conocida en la literatura.<sup>61-63,161</sup> Sin embargo, no existieron diferencias en la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica según sexos, aunque observamos una tendencia a una mayor proporción de aterosclerosis carotídea subclínica en varones. No está claramente demostrado que hombres y mujeres con infección por el VIH presenten distinto riesgo de aterosclerosis subclínica por razones de sexo.

La repercusión que tiene la infección por el VIH sobre el crecimiento del GIMc es más importante en el bulbo carotídeo, donde se han objetivado las mayores diferencias.<sup>24,162</sup> En nuestro estudio hemos detectado en el bulbo carotídeo un incremento exponencial de los valores del GIMc en los pacientes mayores de 40 años con un punto de inflexión a partir de los valores correspondientes situados entre el P50 y el P75. Este patrón característico no se observó en arteria carótida común, ni en los pacientes menores de 40 años. El bulbo es una zona del lecho arterial carotídeo sobre la que influyen factores hemodinámicos particulares y donde habitualmente se detectan los cambios más precoces del proceso aterosclerótico.<sup>24,136</sup> Aunque este hallazgo debe ser interpretado con cautela, podría anticipar un riesgo cardiovascular aumentado. Resultaría de interés considerar este nuevo hallazgo en estudios longitudinales con PIVIH, para establecer si existe asociación y relación causal con el desarrollo de eventos cardiovasculares en el grupo de pacientes con esta característica singular.

### **Influencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en el grosor de la íntima-media carotídea y en la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica**

Los FRCV clásicos han sido ampliamente relacionados con el aumento del GIMc, tanto en población general como en PIVIH. Sin embargo, estos se asocian a valores del GIMc más altos y con mayor velocidad de progresión en las PIVIH.<sup>17,26,119,163,164</sup> En nuestro estudio, observamos diferencias en el GIMc según el número y los distintos tipos de FRCV clásicos. De manera global, en el

grupo de pacientes con algún FRCV el GIMc fue 0,05 mm mayor que en los pacientes sin FRCV. La mayor diferencia en el GIMc se observó a nivel de BCI, que alcanzó un 11% (0,10 mm) en pacientes que tenían FRCV. En el subanálisis por número de factores de riesgo, la presencia de un único FRCV no fue suficiente para observar diferencias significativas en el GIMc. Sin embargo, los individuos con dos FRCV tuvieron una diferencia de medianas de un 11,5% (0,08 mm) en ACCI y de un 11% (0,10 mm) en BCI respecto aquéllos sin FRCV. Esta diferencia ascendió hasta el 15% (0,11 mm) en ACCI y el 20% (0,20 mm) en BCI en los pacientes con tres o más FRCV.

Los FRCV clásicos también se asociaron a una mayor prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica, que alcanzó el 65,7% en las personas infectadas por el VIH con dos o más FRCV, y se elevó hasta el 75,0% en aquellos pacientes con tres o más FRCV.

La hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia, fueron los FRCV que se asociaron a un mayor GIMc. En relación al perfil lipídico, el colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos y el colesterol HDL presentaron una asociación significativa pero poco intensa con el GIMc. A su vez, la hipertensión arterial, la dislipemia, la fracción total y la fracción LDL del colesterol, así como poseer dos o más FRCV, se asociaron con la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica. Respecto a la influencia de la diabetes mellitus, si bien es cierto que en los pacientes con esta enfermedad observamos una mayor prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica, no se llegó a alcanzar la significación estadística.

En nuestro estudio no se detectaron diferencias en relación a la obesidad, consumo activo de tabaco, ni antecedentes de hábito tabáquico. Aunque no encontramos asociación entre el GIMc y el tabaquismo activo, ni con la condición de exfumador, los valores del GIMc relativos al P75 presentaron una tendencia a ser más altos en los pacientes que eran o habían sido fumadores. En la población general, el tabaquismo ha sido considerado uno de los principales predictores de incremento del GIMc y de la presencia de placa carotídea.<sup>13</sup> Sin em-

bargo, los distintos estudios publicados en la literatura en pacientes con infección por el VIH aportan información contradictoria.<sup>17-19,26,156,165</sup> Pensamos que las características de cada población, así como el carácter retrospectivo de muchos de estos estudios, influyen en la heterogeneidad de los resultados. Es probable que coexistan sesgos de información y factores confusores no contemplados en los diseños de los mismos. Algunos autores han demostrado que la asociación entre la infección por el VIH y el GIMc en PIVIH resulta equiparable en magnitud a la asociación entre el tabaquismo y el GIMc en la población seronegativa.<sup>162</sup> Para otros autores, la infección por el VIH confiere mayor riesgo cardiovascular que el tabaquismo por sí mismo.<sup>166</sup> A priori, parece esperable que la combinación de ambos factores confiera mayor riesgo que cada factor de manera independiente. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos detectado diferencias significativas que sugieran esta posible interacción. En algunos trabajos publicados, las diferencias significativas en fumadores se han observado exclusivamente en los grupos de pacientes con mayor edad.<sup>167</sup> La interacción significativa entre la infección por el VIH, la edad y el tabaquismo, confiriendo un mayor GIMc, ha sido previamente descrita.<sup>168</sup>

La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en la población estudiada no superó el 3%. Al analizar la magnitud del GIMc en estos pacientes, se observó una diferencia de medianas muy elevada respecto a aquellos sin ERC, que alcanzó los 0,31 mm. En la población general, la ERC se ha asociado con un mayor GIMc y una mayor prevalencia de placa carotídea. La prevalencia de aterosclerosis subclínica aumenta cuanto más grave es el grado de insuficiencia renal.<sup>169</sup> Un estudio reciente con datos de la cohorte del D:A:D concluyó que el riesgo cardiovascular y el riesgo de ERC deberían evaluarse de manera conjunta. Los pacientes que combinaron al mismo tiempo ambos riesgos elevados (mayores del 5%), tuvieron más eventos que los pronosticados para ambos modelos por separado.<sup>170</sup>

## **Influencia de los factores relacionados con la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral en el grosor de la íntima-media carotídea y en la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica**

Las variables relacionadas con la infección por el VIH que se analizaron en el presente trabajo fueron: coinfección por VHC, carga viral de VIH, nadir de linfocitos T-CD4, linfocitos T-CD4 y T-CD8 en el momento del estudio, cociente de linfocitos T CD4/CD8 y tiempo de exposición al VIH. En relación al TAR, se analizó la pauta de tratamiento del paciente, el tiempo acumulado con IP y el tiempo total de exposición al TAR combinado.

En nuestro estudio, la variable asociada al VIH con mayor relevancia clínica fue el tiempo total de infección. Este se asoció a un GIMc aumentado y resultó ser el único factor predictor independiente de aterosclerosis carotídea subclínica, confiriendo un 4,7% de riesgo por año de infección. La magnitud de la asociación fue más alta en el subgrupo de pacientes menores de 50 años, suponiendo un 7,5% de riesgo por año de infección. Lorenz MW et al., realizaron en 2008 un estudio en una amplia cohorte de pacientes, cuyo objetivo principal fue contestar si la infección por el VIH contribuía al desarrollo de aterosclerosis. Concluyeron que la duración de la infección se asociaba significativamente con el GIMc tras ajustar por todos los factores de riesgo del estudio.<sup>24</sup> Además, otros autores han demostrado la asociación entre el tiempo de infección y un mayor GIMc en adultos jóvenes y en población infantil.<sup>171-174</sup> El comportamiento del GIMc en PIVIH parece seguir el mismo patrón tanto en sujetos adultos, como en la infancia y adolescencia, independientemente de la influencia de los FRCV clásicos.<sup>171</sup> En niños infectados por el VIH la variación del GIMc oscila entre 10 y 130  $\mu\text{m}$  respecto de niños seronegativos.<sup>175</sup> Por todo ello, algunos autores abogan por el uso del GIMc también en niños y adolescentes como estrategia para anticipar perfiles de alto riesgo, ya que por su temprana edad estos pacientes todavía no han desarrollado placa carotídea detectable mediante técnicas de imagen.<sup>176</sup>

En relación a la situación inmunológica del paciente, en nuestro estudio se observó una correlación indirecta y de baja intensidad entre el GIMc y el nadir de linfocitos T-CD4. Otros estudios han detectado previamente una asociación entre un nadir bajo de linfocitos T-CD4 ( $\leq 200$  céls/ $\mu$ L) y el GIMc.<sup>26,177</sup> El nadir bajo ( $\leq 200$  céls/ $\mu$ L) traduce una situación inmunológica comprometida, que suele coincidir con el peor escenario clínico al diagnóstico de la infección. Las personas que se encuentran en esta situación presentan un nivel de activación inmune elevado, que actúa como un factor promotor de la aterogénesis. Por otro lado, cuando tras iniciar el TAR el paciente recupera progresivamente las cifras de linfocitos T-CD4, la reconstitución inmune que tiene lugar podría conferir asimismo un efecto aterogénico, pues el papel que los linfocitos T-CD4 juegan en este proceso fisiopatológico es conocido y ha sido previamente estudiado.<sup>178,179</sup>

Otro de los aspectos interesantes que hemos analizado ha sido la relación entre el GIMc y el cociente CD4/CD8. La relación en la proporción entre linfocitos T-CD4 y T-CD8 se ha asociado con la activación inmune.<sup>180,181</sup> Un cociente CD4/CD8 bajo (menor de 1) está considerado un marcador de inmunosenescencia y es factor predictor de mortalidad por todas las causas.<sup>182-184</sup> Bernal et al., describieron la asociación independiente de la inversión del cociente CD4/CD8 con la progresión del GIMc, alertando sobre la posible utilidad clínica de este nuevo marcador como predictor subrogado de enfermedad cardiovascular.<sup>21</sup> En nuestro estudio, no se encontró correlación entre el GIMc y el cociente CD4/CD8. Este hallazgo negativo probablemente esté condicionado por la naturaleza transversal del estudio, ya que su dependencia se ha establecido con la progresión del GIMc en el tiempo y no con la medición puntual de su magnitud.

A pesar de que el VHC se ha relacionado con niveles elevados de biomarcadores con perfil pro-aterosclerótico, en el presente trabajo no hemos encontrado asociación entre la coinfección por VHC y una mayor prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica. Masiá et al., describieron la asociación de la

infección por VHC en pacientes coinfectados con mayores niveles de las moléculas ICAM-1 y VCAM-1, sin encontrar evidencia de aumento de aterosclerosis subclínica mediante determinación del GIMc.<sup>185</sup> En la misma línea, otros autores tampoco han detectado asociación entre el VHC y el GIMc.<sup>122,186</sup>

Para el resto de las variables estudiadas no observamos otras asociaciones con el GIMc. El bajo nivel de asociación o la carencia de asociación de las variables dependientes del VIH confirma los hallazgos previamente descritos en la literatura.<sup>18,164,187</sup> Algunos investigadores creen que los factores dependientes de la infección por el VIH adquirirían más protagonismo en las personas infectadas de menor edad, mientras que el efecto de los FRCV clásicos resultaría más determinante en pacientes de edad media y avanzada. A pesar de que de por sí solas todas estas variables parecen carecer de un peso específico importante, en su conjunto, la infección por el VIH actuaría como factor de riesgo cardiovascular y potenciador del efecto para los FRCV clásicos.<sup>167</sup>

En relación al tratamiento antirretroviral, en nuestro estudio el uso del TAR se correlacionó de manera directa con el GIMc, aunque lo hizo con baja intensidad. La exposición al TAR está considerada un factor de riesgo independiente de aterosclerosis subclínica.<sup>24,120,165</sup> Sin embargo, existen muchos interrogantes respecto a la magnitud del efecto sobre el proceso aterosclerótico asociado a cada familia de fármacos antirretrovirales o a cada tipo de fármaco de manera independiente.

Al realizar el análisis para cada familia de TAR de manera independiente, no hemos detectado asociación con el GIMc para los ITIAN, ITINAN ni INI. Sin embargo, tanto el tratamiento activo con IP como el tratamiento acumulado, se asociaron a un incremento medio del GIMc de 0,06 mm y 0,09 mm respectivamente, no resultando significativa la asociación en el análisis multivariable al controlar con el resto de FRCV. La familia de antirretrovirales que históricamente más controversia ha generado ha sido precisamente la de los IP. La repercusión de los IP a nivel metabólico sobre el perfil lipídico y la función endotelial ha sido bien documentada.<sup>98,117</sup> Asimismo, los IP se han asociado clásicamente

sicamente al incremento del GIMc y del riesgo cardiovascular.<sup>111,120</sup> Sin embargo, en numerosos estudios recientes no se ha demostrado tal asociación o esta ha sido considerada de baja intensidad, al igual que hemos puesto de manifiesto en nuestro trabajo.<sup>26,127,162,163,188-190</sup> La heterogeneidad de los diseños de los diferentes estudios publicados, el uso concomitante de estatinas en pacientes con IP, la tendencia a no utilizar estos fármacos en pacientes con mayor riesgo cardiovascular o el tratamiento con IP de nueva generación, pueden condicionar sesgos en uno u otro sentido. Desde hace tiempo se viene demostrando que los efectos metabólicos y endoteliales de los IP no son iguales para todos los fármacos incluidos en la familia, desmintiendo el efecto de clase que se les suponía. A este respecto, moléculas como atazanavir poseen un mejor perfil metabólico y no tienen un efecto deletéreo sobre la función endotelial, en comparación con otros IP más antiguos.<sup>191,192</sup>

### **Prevalencia de placa carotídea en personas con infección por el VIH**

En nuestro estudio, la prevalencia de placa carotídea fue del 15% y se incrementó fuertemente con la edad. Mientras que la prevalencia en sujetos jóvenes menores de 40 años se aproximó al 4%, en la cuarta década de la vida esta cifra se elevó en más del triple hasta alcanzar el 14%, y se multiplicó por siete en los pacientes mayores de 50 años, en los que detectamos placa carotídea en aproximadamente el 30% de las personas.

En la clasificación por sexo, aunque la proporción de pacientes con placa carotídea presentó una tendencia a ser más elevada en los hombres que en las mujeres, la diferencia no alcanzó la significación estadística.

Según hemos podido constatar en la literatura, la prevalencia de placa carotídea en personas con infección por el VIH difiere en amplios márgenes en función de las características clínicas de la población estudiada y la sistemática de medida empleada. En la cohorte norteamericana de Hsue P. et al., la prevalencia alcanzó el 50%.<sup>136</sup> Se trata de una cohorte más antigua y con mayor pre-

valencia de FRCV, mayor duración de la infección por el VIH y mayor prevalencia de antecedentes de ECV que los observados en nuestro estudio. Otras cohortes se asemejan más a los datos arrojados por nuestro trabajo. Así, en la cohorte del *multi-institutional Research Patient Data Registry*, la prevalencia de placa carotídea ascendió al 34% de la población estudiada.<sup>193</sup> Por otro lado, en la cohorte del *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) con una mediana de la edad de <50 años, la prevalencia de placa carotídea en hombres fue del 25% y ascendió hasta el 34% tras 7 años de seguimiento.<sup>166</sup> En la cohorte del *Women's Interagency HIV Study* (WIHS), con una mediana de la edad de <41 años, la prevalencia de placa carotídea en mujeres se situó en el 8% y ascendió hasta el 15% a los 7 años de seguimiento.<sup>166</sup> En un estudio con población coreana, detectaron una prevalencia de placa carotídea del 23,4%.<sup>194</sup> Por último, en un trabajo con población VIH española, con una media de edad en torno a los 50 años, se estimó una prevalencia de placa carotídea del 39%.<sup>143</sup>

### **Influencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la prevalencia de placa carotídea**

La presencia de FRCV se asoció a mayor prevalencia de placa carotídea. En los pacientes con dos FRCV la prevalencia alcanzó aproximadamente el 18% y en pacientes con tres o más FRCV ascendió aproximadamente al 35%.

La diabetes mellitus y la dislipemia fueron los FRCV que se asociaron a la presencia de placa carotídea. En los pacientes con hipertensión arterial existió una tendencia a la mayor prevalencia de placa carotídea, sin alcanzar la significación estadística. No encontramos asociación con el tabaquismo activo, antecedentes de hábito tabáquico ni con la obesidad. En relación al perfil lipídico, los pacientes con placa presentaron niveles mayores de colesterol total y colesterol LDL, sin encontrar diferencias en la fracción HDL ni en los triglicéridos.

Tras controlar con el resto de las variables, sólo la diabetes mellitus, la edad y las fracciones LDL y HDL del colesterol, fueron factores predictores independientes de placa carotídea.

## **Influencia de los factores relacionados con la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral en la prevalencia de placa carotídea**

En nuestro estudio, detectamos una asociación entre la presencia de placa carotídea y la duración de la infección por el VIH, así como con el tiempo de exposición al TAR. Los pacientes con placa presentaron una mediana de aproximadamente 13 años de duración de la infección por el VIH, respecto de 7 años en pacientes sin placa. No encontramos asociación entre la presencia de placa carotídea y ninguna familia de antirretrovirales.

En relación al resto de variables analizadas, no obtuvimos diferencias significativas con la coinfección por VHC, la carga viral en el momento del estudio, el nadir de linfocitos T-CD4, el número total de linfocitos T-CD4 y T-CD8 y el cociente CD4/CD8.

Como hemos podido comprobar en nuestro estudio, acorde con los datos publicados en la literatura, el peso específico de las variables relacionadas con la infección por el VIH es bajo en relación al resto de FRCV clásicos, que tienen mayor influencia sobre el GIMc y la presencia de placa.<sup>164,177</sup> Cabe la posibilidad de que el elevado porcentaje de pacientes en TAR de nuestro estudio, con carga viral suprimida y nadir alto de linfocitos T-CD4, pueda explicar en parte la relación marginal que tienen estas variables con el GIMc y la presencia de placa carotídea.

## **Ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular en personas con infección por el VIH**

Mientras que el modelo predictivo de Framingham fue diseñado para evaluar el riesgo cardiovascular en población estadounidense y el modelo predictivo de SCORE para hacerlo en población europea, la ecuación del D:A:D fue confeccionada con el objetivo de estimar el riesgo cardiovascular en personas infectadas por el VIH. Nuestro propósito en este trabajo ha sido comparar las

tres ecuaciones que son utilizadas en la práctica clínica diaria, de entre las cuales solo D:A:D está validada para su uso en PIVIH.

La relación entre la ecuación de Framingham y la capacidad para estimar correctamente el riesgo cardiovascular en PIVIH ha sido estudiada y discutida previamente. El modelo de Framingham infraestima el riesgo cardiovascular en pacientes infectados que siguen tratamiento antirretroviral y también infraestima el riesgo de aterosclerosis subclínica.<sup>145-147,195</sup> En cuanto al modelo SCORE, no existen estudios en la literatura que validen su utilidad para ser empleado en PIVIH. La diferencia fundamental entre ambos modelos y la ecuación del D:A:D, radica en que este último incluye, además de los FRCV clásicos, distintas variables relacionadas con la infección y el TAR.<sup>9</sup>

En nuestro estudio, hemos confirmado que los modelos predictivos de Framingham y SCORE infraestimaron la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica (en un 23-26% de los pacientes) y de placa carotídea (en un 4-6% de los pacientes). El modelo D:A:D clasificó hasta un 24,9% y un 6,4% mejor los pacientes con aterosclerosis subclínica y con placa carotídea respectivamente.

La sensibilidad y especificidad de todos los modelos fue analizada mediante curvas ROC. Los resultados que hemos obtenido muestran una capacidad predictiva de aterosclerosis subclínica y placa carotídea moderada para los tres modelos estudiados, con áreas bajo la curva similares y sin diferencias estadísticamente significativas. En un estudio previo llevado a cabo por Serrano-Villar S. et al., obtuvieron resultados semejantes al comparar los tres modelos.<sup>196</sup> Sin embargo, el modelo D:A:D mostró mayor nivel de exactitud que Framingham y SCORE para detectar aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes clasificados de alto riesgo.

En resumen, en nuestro estudio, el modelo D:A:D ha demostrado ser superior a Framingham y SCORE, mejorando la clasificación de los pacientes en los estratos de bajo y moderado riesgo cardiovascular. Además, la ecuación del

D:A:D resultó más exacta para la detección de aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes de alto riesgo, alcanzando un grado de concordancia moderado. Por el contrario, no existieron diferencias en términos de capacidad predictiva entre las tres ecuaciones estudiadas.

A tenor de estos hallazgos, para estimar el riesgo cardiovascular de las PIVIH de nuestra área recomendamos usar la ecuación del estudio D:A:D de manera preferente a las escalas de Framingham y SCORE. Sin embargo, merece la pena advertir que el modelo D:A:D, a pesar de ser superior a los otros modelos estudiados, infraestimó el riesgo cardiovascular en aproximadamente el 8% de los pacientes.

La imprecisión del modelo D:A:D, a pesar de estar específicamente diseñado para población con VIH, puede responder a varias causas. Esta ecuación fue elaborada a propósito de un diseño de calidad y en una amplia cohorte de pacientes, con aproximadamente 50 000 sujetos provenientes de tres continentes (Europa, América y Oceanía). Sin embargo, puede volverse imprecisa si se aplica en una población donde las características autóctonas difieran significativamente de las de la cohorte D:A:D. Una solución ya contemplada por los propios autores y tomada en cuenta en el diseño del estudio, pasaría por recalibrar la ecuación en la población problema.<sup>9</sup> Por tanto, sería de interés plantear el recalibrado de la ecuación del D:A:D para aumentar su validez externa en población española, haciendo uso de una amplia cohorte de pacientes, como por ejemplo la cohorte CoRIS.

Por otro lado, algunas variables podrían actuar a modo de factores de confusión por su mayor probabilidad de interacción. Así, variables como la duración de la infección y de la exposición al TAR, el uso del TAR combinado (con diferente exposición acumulada a distintos antirretrovirales) y el manejo clínico de los FRCV clásicos según las guías locales; podrían influir significativamente en la precisión de la ecuación.

Otra cuestión a destacar es que en las PIVIH se favorece el sesgo de canalización (*chanelling bias*). Este tipo de sesgo ocurre cuando se prescriben fármacos con indicaciones terapéuticas semejantes a pacientes con pronóstico diferente. Las ventajas de un medicamento pueden llevar al clínico a usarlo en pacientes con mayor morbilidad, con la consecuencia de atribuir incorrectamente a dicho fármaco los eventos adversos provocados sin embargo por la propia enfermedad.<sup>197</sup>

La ecuación del estudio D:A:D incorpora variables en relación al uso de los IP y del abacavir. Como hemos mencionado previamente, no está nada claro el efecto deletéreo de los IP, o por lo menos su efecto deletéreo de clase. En relación a abacavir, en el metaanálisis llevado a cabo en 2011 por Cruciani M. et al., concluyeron que abacavir no incrementa de manera significativa la incidencia de infarto de miocardio.<sup>198</sup> Un análisis combinado de 66 ensayos clínicos recientemente publicado, concluyó que las tasas de incidencia de infarto agudo de miocardio y de eventos cardiovasculares fue similar en los grupos de pacientes expuestos y no expuestos a tratamiento con abacavir.<sup>199</sup>

Otro inconveniente, es que la variable principal del estudio D:A:D es una variable compuesta por un número limitado de subtipos de eventos cardiovasculares, a diferencia de la variable principal del estudio Framingham. El modelo del D:A:D no incluyó los pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca, ángor, accidente isquémico transitorio ni claudicación intermitente.<sup>9,153</sup> Un objetivo primario compuesto menos laxo, como es el caso, podría infraestimar el riesgo cardiovascular.

Una última consideración del modelo D:A:D es la carencia en la ecuación de algunos de los marcadores de inflamación presentes en estos pacientes y que se han relacionado con el riesgo cardiovascular. Algunas moléculas como el dímero-D, la proteína C reactiva ultrasensible, el factor de necrosis tumoral alfa o la interleucina-6, se han asociado a puntuaciones más altas en algunas de las escalas de predicción del riesgo cardiovascular.<sup>200</sup> La viremia residual también se ha asociado a un GIMc aumentado.<sup>201</sup> A este respecto, pensamos

que también podría ser de utilidad estudiar la inclusión del GIMc en los modelos predictivos. Una revisión sistemática en población general, concluyó que existe evidencia sobre el valor añadido de la ecografía carotídea para la determinación del GIMc y placa en pacientes asintomáticos con un riesgo cardiovascular moderado.<sup>202</sup> Por otro lado, la medición del GIMc ha demostrado mejorar la predicción de la ecuación de Framingham en la población general, aunque sin datos acerca del impacto clínico que podría suponer tal incorporación.<sup>69</sup>

Una aportación interesante de nuestro estudio ha sido la elaboración de un nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica. Este nomograma permite estimar el riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica con una capacidad predictiva y una exactitud semejante al modelo D:A:D, infraestimando menos del 1,5% de los pacientes con aterosclerosis carotídea subclínica. Otra ventaja más del nomograma es que requiere únicamente cuatro variables de fácil obtención en la práctica clínica diaria: edad  $\geq 50$  años, hipertensión arterial, colesterol total y tiempo de infección por el VIH.

### **Interés de la ecografía carotídea para la detección de aterosclerosis subclínica en personas infectadas por el VIH**

La correcta estimación del riesgo cardiovascular en las personas con infección por el VIH sigue siendo una tarea pendiente, pues todavía no se han encontrado modelos predictivos de riesgo cardiovascular óptimos. Por ello, las estrategias preventivas elaboradas en base a los modelos actuales resultan controvertidas para algunos autores.<sup>195</sup> Según la configuración actual de algunas de las principales guías de práctica clínica para la prevención primaria de ECV, que tienen su base en la estratificación del riesgo cardiovascular, un elevado porcentaje de pacientes con lesión carotídea subclínica tendrían sin embargo la recomendación de no tratar con estatinas.<sup>203</sup> Determinar la presencia de aterosclerosis subclínica mediante ultrasonidos, puede resultar una opción más a considerar a la hora de decidir sobre la intensidad del tratamiento farmacológico en estos pacientes. La buena correlación existente entre el GIMc y la presencia de placas en la arteria carótida con las escalas pronósticas de

riesgo cardiovascular en PIVIH, demostrada en nuestro estudio, apoyaría la utilidad de la ecografía carotídea en la práctica clínica habitual como ayuda a la toma de decisiones en estas personas. Además, los ultrasonidos han demostrado ser una técnica más sensible y barata para detectar aterosclerosis subclínica en PIVIH que otras técnicas de imagen como el uso de la tomografía computarizada para detectar depósitos de calcio en arterias coronarias.<sup>204</sup>

La carótida es el lugar más idóneo para explorar la existencia de aterosclerosis en PIVIH. La probabilidad de encontrar aterosclerosis en estos pacientes es dos veces mayor que en otras localizaciones del lecho vascular arterial.<sup>205</sup> En el territorio carotídeo, el riesgo relativo de aterosclerosis subclínica es casi un 50% más alto en los PIVIH que en los pacientes seronegativos con diabetes mellitus tipo 2.<sup>205</sup> La razón de todo ello es la asociación de la aterosclerosis carotídea con un fenotipo inflamatorio. Anatomopatológicamente, la lesión carotídea presenta mayor proporción de macrófagos e infiltrados linfocitarios en comparación con la aterosclerosis que tiene lugar en otros territorios, como podría ser el de la arteria femoral.<sup>206</sup>

No sólo la medición del GIMc sino también la búsqueda de placa son dos elementos que aportan información relevante. Cada cual tiene un significado clínico y una repercusión pronóstica diferente.<sup>207</sup> En las personas más jóvenes, donde la probabilidad de encontrar placa carotídea es muy baja, determinar el GIMc puede revelarnos información muy valiosa sobre enfermedad vascular incipiente, pues sus valores están asociados con el incremento del riesgo cardiovascular y actúa como buen predictor de eventos cardiovasculares incidentes en población general.<sup>208</sup> Por otro lado, la presencia de placa carotídea asintomática, como expresión de enfermedad vascular subclínica establecida, multiplica el riesgo cardiovascular. En PIVIH se ha demostrado que la placa carotídea se asocia de manera independiente a sufrir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, incrementado por tres y hasta por cuatro veces el riesgo respectivamente.<sup>193</sup>

El valor de la medición del GIMc en el seguimiento evolutivo de un paciente es una cuestión que está en entredicho en la población general. A pesar

de que el GIMc está asociado con los eventos cardiovasculares clínicos, la variación del GIMc en el tiempo no se ha relacionado con un mayor riesgo.<sup>56,209</sup> No obstante, el comportamiento del GIMc en las PIVIH es diferente a la población general, con una mayor velocidad de progresión y mayores tasas de aterosclerosis subclínica.<sup>19,26,166</sup> No se conocen los efectos clínicos de la progresión del GIMc en estos pacientes ya que, a día de hoy, no tenemos constancia de ningún estudio prospectivo que responda a esta cuestión. Teniendo en cuenta el riesgo cardiovascular más elevado de las PIVIH, parece razonable actuar clínicamente para reducir la progresión del GIMc. Se ha constatado que el tratamiento con antihipertensivos y estatinas reduce de manera considerable la progresión del GIMc.<sup>19</sup> Aunque algunos autores han advertido que a pesar de que los antihipertensivos reducen su progresión, paradójicamente la incidencia de placa resulta aumentada.<sup>166</sup>

### **Limitaciones y fortalezas del estudio**

El presente estudio no está exento de limitaciones, algunas de ellas previamente consideradas en el diseño. La existencia de un grupo control hubiera posibilitado comparar el GIMc de manera precisa con personas seronegativas, así como comparar la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica con la población seronegativa de nuestro entorno. Otra limitación tiene que ver con el empleo de una definición de aterosclerosis subclínica arbitraria, ya que no existe a día de hoy una definición clara y consensuada, lo que repercute en la heterogeneidad de los estudios realizados hasta la fecha. Sin embargo, hemos procurado utilizar el mismo criterio que otros autores, aunque no podemos descartar haber sobreestimado o infraestimado la prevalencia de aterosclerosis subclínica. Una tercera limitación es que para la determinación del GIMc no se utilizaron sistemas automáticos ni semiautomáticos, con el consiguiente riesgo de error en la medida manual. No obstante, el posible sesgo se reduce al haberse obtenido los datos con un solo operador. Una cuarta limitación es que la población estudiada comprende un periodo temporal de 10 años, incluyendo pacientes con distintas pautas de tratamiento (incluso pacientes sin TAR) y un presumible manejo distinto de los FRCV, en función de los cambios

en las guías clínicas de los últimos años. Este hecho no permite inferir los resultados hacia población recientemente diagnosticada, dado que podría sobreestimar las prevalencias; sin embargo, se ajusta a la realidad de nuestra población en su conjunto, que es el objetivo del estudio. Una quinta limitación de nuestro trabajo podría estar relacionada con un problema de representatividad de la población analizada, de cara a generalizar los resultados a toda la población con VIH de la Región de Murcia. Hemos estudiado la población infectada por el VIH que reside en dos áreas de salud de la Región de Murcia, que en su conjunto engloban la asistencia sanitaria de aproximadamente 460 000 personas, cuya atención especializada es liderada por dos hospitales de segundo nivel, los cuales disponen de unidades de Enfermedades Infecciosas con consultas específicas de VIH, a diferencia de lo que ocurre en otras áreas de salud de la región. Una última limitación es que la naturaleza transversal del diseño condiciona que las asociaciones detectadas no puedan ser atribuidas a causalidad.

Por otro lado, nuestro trabajo tiene algunos puntos fuertes. Que tengamos constancia, es el estudio con mayor número de pacientes con infección por el VIH en población española diseñado con el objetivo de hallar la prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica y capacidad predictiva de los principales modelos de riesgo cardiovascular. El presente trabajo, nos ha permitido conocer el estado de salud vascular real de las personas con infección por el VIH que no tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida, en una importante área de la Región de Murcia. Hemos identificado que la mejor herramienta para predecir el riesgo cardiovascular en la población con VIH de nuestro medio es la ecuación del D:A:D, aunque debemos considerar que infraestima el riesgo cardiovascular en un número no despreciable de pacientes. Hemos diseñado un nomograma predictor de aterosclerosis carotídea subclínica, que podría ser útil en la práctica clínica diaria a la hora de tomar decisiones en la profilaxis de la enfermedad cardiovascular. Por último, queremos señalar que el presente estudio podría suponer un punto de partida para rediseñar nuevas estrategias de estimación del riesgo cardiovascular en las personas con infección por el VIH en nuestro medio.

## **10. CONCLUSIONES**



## 10. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de aterosclerosis y placa carotídea subclínica es elevada en las personas con infección por el VIH de nuestro medio.
2. Los principales factores de riesgo asociados a la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica son los factores de riesgo cardiovascular clásicos y la duración de la infección por el VIH.
3. Los resultados de este estudio muestran los valores del grosor de la íntima-media carotídea y su distribución por sexos, edad, presencia de FRCV y estratificación del riesgo cardiovascular. La edad, los FRCV clásicos, el nadir de CD4, la duración de la infección por el VIH, el tiempo de exposición al TAR y el uso de inhibidores de la proteasa, se asociaron con el incremento del GIMc.
4. El modelo predictivo del estudio D:A:D clasifica a las personas con infección por el VIH en grupos de riesgo cardiovascular con una proporción diferente a los modelos de Framingham y SCORE.
5. La ecuación del estudio D:A:D fue la que mejor estimó el riesgo cardiovascular de las personas infectadas por el VIH en nuestro medio, en relación a la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica. Los modelos de Framingham y SCORE infraestimaron dicho riesgo en aproximadamente el 25% de los pacientes.
6. Los modelos de Framingham, SCORE y D:A:D presentaron una capacidad predictora de aterosclerosis carotídea subclínica similar. Sin embargo, la ecuación del estudio D:A:D demostró mayor exactitud para detectar aterosclerosis carotídea subclínica en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

7. Hemos diseñado un nomograma de predicción de aterosclerosis carotídea subclínica con una capacidad predictora y exactitud no inferior a la ecuación del estudio D:A:D. Es de fácil aplicabilidad en la práctica clínica diaria y permite identificar a las personas con infección por el VIH con alto riesgo de aterosclerosis carotídea subclínica en nuestro medio.
  
8. La buena correlación entre el GIMc, la presencia de placa en la arteria carótida y las escalas pronósticas de riesgo cardiovascular, apoyaría la implementación de la ecografía carotídea en la práctica clínica habitual para optimizar el cálculo del riesgo y el tratamiento preventivo de eventos cardiovasculares en las personas con infección por el VIH. Sin embargo, todavía es necesario realizar estudios que incorporen estas variables en los modelos de predicción del riesgo cardiovascular.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med* 2013;11(1):251.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352(9142):1725–30.
3. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853–60.
4. Reiss P, Sabin CA, Weber R, et al. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(17):1723–35.
5. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341(25):1865–73.
6. Ho JE, Hsue PY. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Heart* 2009;95(14):1193–202.
7. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008;118(2):e29-35.
8. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation* 2008;118(2):198–210.
9. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(2):214–23.

10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432–7.
11. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365(3):213–21.
12. Lorenz MW, Von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37(1):87–92.
13. van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34(10):2374–9.
14. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14–22.
15. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(5):280–8.
16. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(10):1025–38.
17. Kwiatkowska W, Knysz B, Drelichowska-Durawa J, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *Postepy Hig Med Dosw* 2011;65:770–83.
18. Krikke M, Arends JE, Van Lelyveld S, Hoepelman A, Visseren F. Greater carotid intima media thickness at a younger age in HIV-infected patients compared with reference values for an uninfected cohort. *HIV Med* 2017;18(4):275–83.

19. Mangili A, Polak JF, Skinner SC, et al. HIV infection and progression of carotid and coronary atherosclerosis: the CARE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58(2):148–53.
20. van Vonderen MGA, Smulders YM, Stehouwer CDA, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50(2):153–61.
21. Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Muñoz Á, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32(7):648–53.
22. Fitch K V, Srinivasa S, Abbara S, et al. Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2013;208(11):1737–46.
23. Longenecker CT, Funderburg NT, Jiang Y, et al. Markers of inflammation and CD8 T-cell activation, but not monocyte activation, are associated with subclinical carotid artery disease in HIV-infected individuals. *HIV Med* 2013;14(6):385–90.
24. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196(2):720–6.
25. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1368–74.
26. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;109(13):1603–8.
27. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2935–59.

28. del Sol AI, Moons KGM, Hollander M, et al. Is Carotid Intima-Media Thickness Useful in Cardiovascular Disease Risk Assessment? : The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32(7):1532–8.
29. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29-322.
30. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* 2016;118(4):535–46.
31. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res* 2015;46(5):328–38.
32. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685–95.
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016;37(29):2315–81.
34. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e7191.
35. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987–1003.
36. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93(2):172–6.

37. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335(7611):136.
38. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336(7659):1475-82.
39. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5.
40. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):161-2.
41. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(5):339-55.
42. Masiá R, Pena A, Marrugat J, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(11):707-15.
43. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(3):253-61.
44. Ioannidis JPA. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(1):7-15.
45. Di Angelantonio E, Butterworth AS. Clinical utility of genetic variants for cardiovascular risk prediction: a futile exercise or insufficient data? *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5(4):387-90.
46. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract* 2012;66(6):536-43.

47. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(10):1290–306.
48. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(12):1350–69.
49. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(1):75–9.
50. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract* 2008;62(8):1246–54.
51. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015;131(24):2104–13.
52. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119(17):2408–16.
53. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93–111; quiz 189–90.
54. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101(1):E16–22.

55. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219(2):917–24.
56. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379(9831):2053–62.
57. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(2):194–205.
58. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, B. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290–6.
59. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399–406.
60. Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzer M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertens* 2003;42(6):e17; author reply e18.
61. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24(9):1297–304.
62. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, et al. Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)* 2005;125(20):770–4.

63. Grau M, Subirana I, Agis D, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(12):1086–93.
64. Grau M, Subirana I, Agis D, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. Material suplementario. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(12):1086–93.
65. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):e50-103.
66. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A (Adult TPI). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143–421.
67. de la Sierra A, Zamorano JL, Ruilope LM. Application of hypertension guidelines in clinical practice: implementation of the 2007 ESH/ESC European practice Guidelines in Spain. *J Hypertens Suppl* 2009;27(3):S27-32.
68. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;31(16):2041–8.
69. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308(8):796–803.
70. 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* 2007;92(7):2506–12.

71. Hsue PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004;109(3):316–9.
72. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(21):1993–2003.
73. 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.
74. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384(9939):241–8.
75. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013;27(2):181–9.
76. Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(5):590–8.
77. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):27–34.
78. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian L V. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med* 2006;145(6):397–406.
79. Mehta NJ, Khan IA. HIV-Associated Coronary Artery Disease. *Angiology* 2003;54(3):269–75.
80. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):708.

81. Masiá M, Padilla S, García JA, et al. Decreasing rates of acute myocardial infarction in people living with HIV: a nationwide cohort study in Spain, 2004-2015. *HIV Med* 2018;19(7):491-6.
82. Chow FC, Wilson MR, Wu K, Ellis RJ, Bosch RJ, Linas BP. Stroke incidence is highest in women and non-Hispanic Blacks living with HIV in the ALLRT cohort. *AIDS* 2018;32(9):1125-35.
83. Benjamin LA, Allain TJ, Mzinganjira H, et al. The Role of Human Immunodeficiency Virus-Associated Vasculopathy in the Etiology of Stroke. *J Infect Dis* 2017;216(5):545-53.
84. Vinikoor MJ, Napravnik S, Floris-Moore M, Wilson S, Huang DY, Eron JJ. Incidence and clinical features of cerebrovascular disease among HIV-infected adults in the Southeastern United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29(7):1068-74.
85. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS* 2014;28(13):1911-9.
86. 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* 2012;60(4):351-8.
87. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438):937-52.
88. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM) de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH (actualización Febrero 2017) [Internet]. 2017.
89. Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, et al. Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(9):517-27.

90. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Martín-Hidalgo A, Gutiérrez F. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a Mediterranean cohort. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):172–5.
91. Altekruze SF, Shiels MS, Modur SP, et al. Cancer burden attributable to cigarette smoking among HIV-infected people in North America. *AIDS* 2018;32(4):513–21.
92. Jericó C, Knobel H, Montero M, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005;28(1):132–7.
93. Calvo-Sánchez M, Perelló R, Pérez I, 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* 2013;14(1):40–8.
94. Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study. *HIV Med* 2011;12(7):412–21.
95. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352(1):48–62.
96. 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* 1992;74(5):1045–52.
97. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289(22):2978–82.
98. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004;189(6):1056–74.

99. Rotger M, Bayard C, Taffé P, et al. Contribution of genome-wide significant single-nucleotide polymorphisms and antiretroviral therapy to dyslipidemia in HIV-infected individuals: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(6):621-8.
100. Hulgán T, Haubrich R, Riddler SA, et al. European mitochondrial DNA haplogroups and metabolic changes during antiretroviral therapy in AIDS Clinical Trials Group Study A5142. *AIDS* 2011;25(1):37-47.
101. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53(11):1120-6.
102. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140(2):199-270.
103. Hadigan C, Kattakuzhy S. Diabetes mellitus type 2 and abnormal glucose metabolism in the setting of human immunodeficiency virus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(3):685-96.
104. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1179-84.
105. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008;31(6):1224-9.
106. Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, et al. Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J Int AIDS Soc* 2012;15(2):17426.
107. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007;45(1):111-9.

108. Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(5):577–84.
109. Butt AA, Fultz SL, Kwok CK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology* 2004;40(1):115–9.
110. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004;18(13):1811–7.
111. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17(17):2479–86.
112. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371(9622):1417–26.
113. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013;8(3):e59551.
114. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283–96.
115. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, 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* 2008;52(7):569–76.
116. Wang X, Chai H, Yao Q, Chen C. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(5):493–9.

117. Chow FC, Li Y, Hu Y, et al. Relationship Between HIV Infection, Antiretroviral Therapy, Inflammatory Markers, and Cerebrovascular Endothelial Function Among Adults in Urban China. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74(3):339–46.
118. Ahamed J, Terry H, Choi ME, Laurence J. Transforming growth factor- $\beta$ 1-mediated cardiac fibrosis: potential role in HIV and HIV/antiretroviral therapy-linked cardiovascular disease. *AIDS* 2016;30(4):535–42.
119. Pacheco AG, Grinsztejn B, da Fonseca M de JM, et al. Traditional risk factors are more relevant than HIV-specific ones for carotid intima-media thickness (cIMT) in a Brazilian cohort of HIV-infected patients. *PLoS One* 2015;10(2):e0117461.
120. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009;23(9):1059–67.
121. Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(1):73–82.
122. Sosner P, Wangermez M, Chagneau-Derrode C, Le Moal G, Silvain C. Atherosclerosis risk in HIV-infected patients: the influence of hepatitis C virus co-infection. *Atherosclerosis* 2012;222(1):274–7.
123. Eugenin EA, Morgello S, Klotman ME, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infects human arterial smooth muscle cells in vivo and in vitro: implications for the pathogenesis of HIV-mediated vascular disease. *Am J Pathol* 2008;172(4):1100–11.
124. Fishbein GA, Micheletti RG, Currier JS, Singer E, Fishbein MC. Atherosclerotic oxalosis in coronary arteries. *Cardiovasc Pathol* 17(2):117–23.
125. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(25):3084–98.
126. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;240(1):197–204.

127. 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* 2009;95(22):1826–35.
128. Aberg JA. Cardiovascular complications in HIV management: past, present, and future. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50(1):54–64.
129. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA* 2012;308(4):379–86.
130. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2012;7(9):e44454.
131. Gutierrez J, Menshawy K, Gonzalez M, et al. Brain large artery inflammation associated with HIV and large artery remodeling. *AIDS* 2016;30(3):415–23.
132. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(3):268–73.
133. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schächinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(3):839–46.
134. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, 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* 2014;210(8):1248–59.
135. Longenecker CT, Triant VA. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4 cell counts: does it reduce the risk of cardiovascular disease? *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9(1):54–62.
136. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc* 2012;1(2).

137. Hanna DB, Lin J, Post WS, et al. Association of Macrophage Inflammation Biomarkers With Progression of Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis in HIV-Infected Women and Men. *J Infect Dis* 2017;215(9):1352–61.
138. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis* 2011;203(6):780–90.
139. Merlini E, Luzi K, Suardi E, et al. T-cell phenotypes, apoptosis and inflammation in HIV+ patients on virologically effective cART with early atherosclerosis. *PLoS One* 2012;7(9):e46073.
140. Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2012;206(10):1558–67.
141. Burdo TH, Lo J, Abbara S, et al. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2011;204(8):1227–36.
142. Zanni M V, Burdo TH, Makimura H, Williams KC, Grinspoon SK. Relationship between monocyte/macrophage activation marker soluble CD163 and insulin resistance in obese and normal-weight subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(3):385–90.
143. Ibáñez L, Velli PS, Font R, et al. HIV-infection, atherosclerosis and the inflammatory pathway: candidate gene study in a Spanish HIV-infected population. *PLoS One* 2014;9(11):e112279.
144. Pereyra F, Lo J, Triant VA, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS* 2012;26(18):2409–12.
145. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: Comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7(4):218–30.

146. Parra S, Coll B, Aragonés G, et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med* 2010;11(4):225–31.
147. Mateen FJ, Post WS, Sacktor N, et al. Long-term predictive value of the Framingham Risk Score for Stroke in HIV-positive vs HIV-negative men. *Neurology* 2013;81(24):2094–102.
148. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(5):491–501.
149. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(2):Appendix.
150. 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.
151. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, et al. Cardiovascular Disease Risk Prediction in the HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis* 2016;63(11):1508–16.
152. Servicio de Planificación y Financiación de la Salud. Consejería de Salud de la Región de Murcia. Población por Áreas de Salud y Zonas de Salud y grupos de edad 2017. [Internet] [consultado el 2018 ene 25].
153. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation* 2008;117(6):743–53.
154. Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, et al. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med* 2014;(March 2013).

155. Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016. *Postgrad Med* 2018;130(3):317–24.
156. Baker J V., Henry WK, Patel P, et al. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis* 2011;53(8):826–35.
157. Luo X, Yang Y, Cao T, Li Z. Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. *Clin Radiol* 2011;66(5):393–8.
158. Lee SW, Hai JJS, Kong S, et al. Side differences of carotid intima-media thickness in predicting cardiovascular events among patients with coronary artery disease. *Angiology* 2011;62(3):231–6.
159. Jericó C, Knobel H, Calvo N, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke* 2006;37(3):812–7.
160. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007;21(9):1137–45.
161. Touboul P-J, Labreuche J, Vicaud E, et al. Country-based reference values and impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness in a French population: the “Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire” (PARC) Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(4):361–7.
162. Grunfeld C, Delaney JAC, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009;23(14):1841–9.
163. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005;19(9):927–33.
164. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002;34(1):55–63.

165. de Saint Martin L, Vandhuick O, Guillo P, et al. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* 2006;185(2):361–7.
166. Hanna DB, Post WS, Deal JA, et al. HIV Infection Is Associated With Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Clin Infect Dis* 2015;61(4):640–50.
167. Hanna DB, Guo M, Bůžková P, et al. HIV Infection and Carotid Artery Intima-media Thickness: Pooled Analyses Across 5 Cohorts of the NHLBI HIV-CVD Collaborative. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):249–56.
168. Fitch K V, Looby SE, Rope A, et al. Effects of aging and smoking on carotid intima-media thickness in HIV-infection. *AIDS* 2013;27(1):49–57.
169. Betriu A, Martinez-Alonso M, Arcidiacono MV, et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1415–22.
170. Boyd MA, Mocroft A, Ryom L, et al. Cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) event rates in HIV-positive persons at high predicted CVD and CKD risk: A prospective analysis of the D:A:D observational study. *PLoS Med* 2017;14(11):e1002424.
171. Vigano A, Bedogni G, Cerini C, et al. Both HIV-infection and long-term antiretroviral therapy are associated with increased common carotid intima-media thickness in HIV-infected adolescents and young adults. *Curr HIV Res* 2010;8(5):411–7.
172. McComsey GA, O’Riordan M, Hazen SL, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS* 2007;21(8):921–7.
173. Charakida M, Donald AE, Green H, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005;112(1):103–9.
174. Giuliano I de CB, de Freitas SFT, de Souza M, Caramelli B. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis* 2008;19(3):167–72.

175. Augustemak de Lima LR, Petroski EL, Moreno YMF, et al. Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVE Health Study. *PLoS One* 2018;13(1):e0190785.
176. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung and BI. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128 Suppl:S213-56.
177. Volpe GE, Tang AM, Polak JF, Mangili A, Skinner SC, Wanke CA. Progression of carotid intima-media thickness and coronary artery calcium over 6 years in an HIV-infected cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64(1):51-7.
178. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145(1):33-43.
179. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2000;102(24):2919-22.
180. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS* 2013;27(9):1513-6.
181. Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J Infect* 2013;66(1):57-66.
182. Hadrup SR, Strindhall J, Køllgaard T, 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* 2006;176(4):2645-53.

183. Wikby A, Nilsson B-O, Forsey R, et al. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. *Mech Ageing Dev* 2006;127(8):695–704.
184. Wikby A, Ferguson F, Forsey R, et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(5):556–65.
185. Masiá M, Padilla S, Robledano C, Ramos JM, Gutiérrez F. Evaluation of endothelial function and subclinical atherosclerosis in association with hepatitis C virus in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2011;11(1):265.
186. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, et al. Association of hepatitis C virus and HIV infection with subclinical atherosclerosis in the women's interagency HIV study. *AIDS* 2009;23(13):1781–4.
187. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS* 2008;22(13):1615–24.
188. Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq Bras Cardiol* 2018;110(5):402–10.
189. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis* 2007;192(2):407–12.
190. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A, PREVALEAT Group. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004;18(7):1023–8.
191. Dubé MP, Shen C, Greenwald M, Mather KJ. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):567–74.

192. Havlir D V, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004;38(11):1599–604.
193. Janjua SA, Staziaki P V, Szilveszter B, et al. Presence, Characteristics, and Prognostic Associations of Carotid Plaque Among People Living With HIV. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005777.
194. Jeong SJ, Kim HW, Ku NS, et al. Clinical factors associated with carotid plaque and intima-medial thickness in HIV-infected patients. *Yonsei Med J* 2013;54(4):990–8.
195. Shahbaz S, Manicardi M, Guaraldi G, Raggi P. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: A true or perceived risk? *World J Cardiol* 2015;7(10):633–44.
196. Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(6):739–48.
197. Petri H, Urquhart J. Channeling bias in the interpretation of drug effects. *Stat Med* 1991;10(4):577–81.
198. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011;25(16):1993–2004.
199. Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. *Open forum Infect Dis* 2018;5(5):ofy086.
200. Mooney S, Tracy R, Osler T, Grace C. Elevated Biomarkers of Inflammation and Coagulation in Patients with HIV Are Associated with Higher Framingham and VACS Risk Index Scores. *PLoS One* 2015;10(12):e0144312.
201. Boyd A, Meynard J-L, Morand-Joubert L, et al. Association of residual plasma viremia and intima-media thickness in antiretroviral-treated patients with controlled human immunodeficiency virus infection. *PLoS One* 2014;9(11):e113876.

202. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98(3):177–84.
203. Phan BAP, Weigel B, Ma Y, et al. Utility of 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines in HIV-Infected Adults With Carotid Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10(7).
204. Hsue PY, Ordovas K, Lee T, et al. Carotid Intima-Media Thickness Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients Without Coronary Calcium. *Am J Cardiol* 2012;109(5):742–7.
205. Protopogerou AD, Fransen J, Zampeli E, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2015;10(7):e0132307.
206. Shaikh S, Brittenden J, Lahiri R, Brown PAJ, Thies F, Wilson HM. Macrophage subtypes in symptomatic carotid artery and femoral artery plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44(5):491–7.
207. Touboul P-J. Intima-media thickness of carotid arteries. *Front Neurol Neurosci* 2015;36:31–9.
208. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146(6):483–94.
209. Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One* 2018;13(4):e0191172.



