



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

Título
Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH. Prevención del riesgo cardiovascular
Autor/es
Guillermo Verdejo Muñoz
Director/es
José Ramón Blanco Ramos y Isabel Sanjoaquin Conde
Facultad
Facultad de Ciencia y Tecnología
Titulación
Departamento
Agricultura y Alimentación
Curso Académico



Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH. Prevención del riesgo cardiovascular, tesis doctoral de Guillermo Verdejo Muñoz, dirigida por José Ramón Blanco Ramos y Isabel Sanjoaquin Conde (publicada por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**

**TESIS DOCTORAL
2022**

**Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas
y Biotecnológicas**

**ESTUDIO DE MICROANGIOPATÍA Y
MACROANGIOPATÍA EN POBLACIÓN VIH.
PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.**

Guillermo Verdejo Muñoz

Director: José Ramón Blanco Ramos.

Directora: Isabel Sanjoaquín Conde.



**UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA**

Don José Ramón Blanco Ramos, Doctor en Medicina y Cirugía, Director científico y de investigación del Centro de Investigación Biomédica de la Rioja (CIBIR), Facultativo especialista del Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario San Pedro de Logroño.

Doña Isabel Sanjoaquín Conde, Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativa especialista del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

CERTIFICAN:

Que Don Guillermo Verdejo Muñoz, Licenciado en Medicina, Facultativo especialista en Medicina Interna, ha realizado el proyecto de tesis doctoral titulado “**Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH. Prevención de riesgo cardiovascular**” bajo su dirección y que reúne los requisitos oportunos en base la normativa vigente para ser presentado en la Universidad de la Rioja y defendido ante el tribunal correspondiente para la obtención del Grado de Doctor.

Logroño a 27 de Enero de 2023

Fdo: José Ramón Blanco Ramos.

Fdo: Isabel Sanjoaquín Conde

*A mi primo hermano Guillermo Alberto,
siempre en mi memoria.*

Agradecimientos

En primer lugar, a los pacientes; motivo, motor y fin de esta maravillosa vocación, sin los cuales nada de esto se hubiese llevado a cabo.

A mi familia, y en especial a mis padres, que me han transmitido constancia, sacrificio y sobre todo amor.

A mis directores de tesis, por ayudar y apoyarme en este proyecto, depositando confianza y aportándome conocimiento.

*“Prendete in mano la vostra vita e fatene un capolavoro”
Papa Giovanni Paolo II.*

ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina
ABC: Abacavir
ACC: Arteria carótida común
ACCD: Arteria carótida común derecha
ACCI: Arteria carótida común izquierda
ACE: Arteria carótida externa
ACI: Arteria carótida izquierda
ACTG: AIDS Clinical Trials Group
AHA: American Heart Association
ApoA: Apolipoproteína A
ATV/r: Atazanavir potenciado con ritonavir
AUC: Área bajo la curva ROC
AZT: Zidovudina
BD: Bulbo derecho
BI: Bulbo izquierdo
BNP: Péptidonatriurético
CDC: Center for Disease Control and Prevention
CEL/ μ L: Células por microlitro COP/ML: Copias por mililitro
cHDL: High density lipoprotein-cholesterol
CK: Creatin kinasa
CK-MB: Creatinquinasa, fracción MB
CML: células musculares lisas
CMV: Citomegalovirus
CoRIS: Cohorte de la Red de Investigación en Sida
CROI: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CV: Carga viral
CVP: Carga viral plasmática
D:A:D: Data Collection of Adverse Events Study
D4T: Estavudina
DE: Desviación estándar
DHSS: Department of Health and Human Services
DOR: Doravidina
DRV: Darunavir
DTG: Dolutegravir
EACS: European Aids Clinical Society
EAS: Enfermedad ateromatosa subclínica
ECV: Enfermedad cardiovascular
EFV: Efavirenz
EVG: Elvitegravir
FDA: US Food and Drug Administration

FG: Filtrado glomerular
FM: Foamcells o células espumosas
FRAM: Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection Study
FRCV: Factor(es) de riesgo cardiovascular
FTC: Emtricitabina
GESIDA: Grupo de estudio del SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
GIMc: Grosor íntima-media carotídeo
GIMf: Grosor íntima-media femoral
Hb: Hemoglobina
HbA1C: Hemoglobina glicosilada
HDL: Lipoproteína de alta intensidad
HR: Hazard Ratio
HTA: Hipertensión
HTLV: Human T-lymphotropic virus
IAM: Infarto agudo de miocardio
IAS: International Aids Society
IC 95%: Intervalo de confianza del 95%
IDV: Indinavir
IL-10: Interleukina-10
IL-6: Interleukina-6
INE: Instituto Nacional de Estadística
IP: Inhibidor de proteasa
IQR: Rango intercuartil
IR: Incidence Ratio
ITB: Índice tobillo-brazo
ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleós(t)idos
ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos
ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
LDL: Low density lipoprotein-cholesterol
LPS: Lipopolisacárido
LPV/r: Lopinavir potenciado con ritonavir
MACS: Multicenter AIDS Cohort Study
MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1
NFV: Nelfinavir
NT-proBNP: Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral
NVP: Nevirapina
OR: Odds ratio
P50: Mediana o percentil 50
P75: Percentil 75
PAI-I: Inhibidor del activador del plasminógeno I
PCR: Proteína C reactiva ultrasensible
PEP: Profilaxis postexposición

PET: Tomografía por emisión de positrones
PLA2: Fosfolipasa A2
PrEP: Profilaxis preexposición
RAL: Raltegravir
RIQ: Rango intercuartílico
RPV: Rilpivirina
SMART: Strategies for Management of Antirretroviral Therapy Study
TAF: tenofovir alafenamida
TAR: Terapia antirretroviral
TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TC: Tomografía axialcomputerizada
TDF: tenofovir fumarato
TG: Triglicéridos
TNF- α : Factor de necrosis tumoral-
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VSG: Velocidad de sedimentación glomerular

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS	9
ÍNDICE	15
1. RESUMEN.....	21
2. ABSTRACT	23
3. INTRODUCCIÓN.....	27
3.1 VIH.....	28
3.1 Estructura, genoma y replicación.....	28
3.2 Epidemiología y VIH.....	30
3.3 Historia Natural, clasificación y diagnóstico VIH.....	33
3.4 Mecanismos de transmisión, estrategias de prevención, profilaxis pre-exposición y post-exposición.....	44
3.2 TAR.....	52
3.2.1 Introducción.....	52
3.2.3 Criterios de inicio.....	54
3.2.3 Fármacos antirretrovirales.....	55
3.2.4 Resistencia y adherencia al tratamiento.....	63
3.3 CAPILAROSCOPIA.....	64
3.3.1 Introducción.....	64
3.3.2 Microcirculación.....	65
3.3.3 Capilaroscopia básica.....	70
3.3.4 Técnica de capilaroscopia pliegue ungual.....	71
3.3.5 Signos capilaroscópicos.....	72
3.3.6 Alteraciones capilaroscópicas.....	75
3.3.7 Patrones capilaroscópicos.....	79
3.3.8 Utilidad de Capilaroscopia patologías reumatológicas.....	80
3.4 VIH y Enfermedad cardiovascular.....	85
3.4.1 Introducción.....	85
3.4.2 Etiopatogenia en VIH.....	88
3.4.3 Daño viral directo.....	88
3.4.4 Inflamación y activación inmune.....	89
3.4.5 Estrés oxidativo.....	89
3.4.6 Factores de riesgo clásicos.....	90
3.4.7 Medidas higiénico-dietéticas.....	98
3.5 Biomarcadores séricos.....	99

3.5.1 Inflamación.	99
3.5.2 Trombosis.	100
3.5.3 Función renal.	100
3.6 Ecografía Arterial.....	101
3.6.1 Introducción. Ateromatosis.....	101
3.6.2 Ecografía arterial carotídea.	103
3.6.3 Ecografía arterial femoral.....	109
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	113
4.1 Hipótesis.	113
4.2 Objetivos.	114
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	117
5.1 Diseño del estudio.....	117
5.2 Población y tiempo del estudio.	117
5.3 Criterios de inclusión.	117
5.4 Criterios de exclusión.	117
5.5 Plan de trabajo.	117
5.6 Variables.	119
5.6.1 Demográficas.....	119
5.6.2 Relacionadas con VIH.....	119
5.6.3 Comorbilidades y estilo de vida.....	120
5.6.4 Datos analíticos (Al diagnóstico y el momento del estudio).....	122
5.6.5 Hallazgos capilaroscópicos.	124
5.6.6 Hallazgos ecográficos.	125
5.6.7 Tratamiento antirretroviral (TAR).....	126
5.7 Análisis estadístico.....	127
6. RESULTADOS	131
6.1 Variables demográficas. (Tabla 2.1 y Tabla 2.2).....	131
6.2 Variables relacionadas con VIH. (Tabla 2.3 a 2.10).....	132
6.3 Comorbilidades y estilo de vida.	136
6.3.1 Comorbilidades familiares. (Tabla 2.11).....	136
6.3.2 Comorbilidades personales.(Tabla 2.12).....	136
6.3.3. Ejercicio físico. (Tabla 2.13).....	136
6.3.4 Dieta mediterránea.	137
6.4 Datos analíticos. (Tabla 2.14 a 2.23).....	137
6.5 Hallazgos capilaroscópicos. (Tabla 3.1)	141

6.6 Hallazgos ecográficos.	142
6.6.1 Ecografía arterial y femoral. Diámetro y grosor íntima medio. (Tabla 3.2)	142
6.6.2 Ateromatosis carotídea y femoral. (Gráfico 3.1 Tabla 3.3 y Tabla 3.4)	143
6.7 Relación entre hallazgos capilaroscópicos y ecográficos. (Tabla 4.1, Tabla 4.2 y Tabla 4.3).....	145
6.8 Variables en relación con TAR.	147
6.8.1 Tipo de tratamiento antirretroviral. (Tabla 5.1 y Tabla 5.2).....	147
6.8.2 Tiempo sin tratamiento.....	148
6.8.3 Bliips.....	148
6.8.4 Motivo de cambio/discontinuación de primera línea de TAR. (Tabla 5.3)..	148
6.9 Análisis bivariante.	149
6.9.1 Relación entre afectación microangiopática e inmunología, comorbilidades, TAR, estilo de vida y marcadores inflamatorios en todos los pacientes estudiados (Tabla 6.1).	149
6.9.2 Relación entre afectación microangiopática e inmunología, TAR, estilo de vida y marcadores inflamatorios en pacientes VIH sin factores de riesgo cardiovascular (Tabla 7.1).	154
6.9.3 Relación entre afectación macroangiopática inmunología, marcadores inflamatorios, TAR, estilo de vida y comorbilidades de todos los pacientes estudiados (Tabla 8.1).	157
6.9.4 Relación entre afectación macroangiopática e inmunología, marcadores inflamatorios, TAR y estilo de vida en pacientes VIH sin factores de riesgo cardiovascular (Tabla 9.1).	161
7. DISCUSIÓN.....	167
7.1 Discusión de material y métodos.	167
7.2 Discusión de la población a estudio.....	170
7.3 Discusión sobre las variables relacionadas con VIH.....	171
7.4 Discusión sobre comorbilidades y estilo de vida.....	173
7.5 Discusión sobre hallazgos capilaroscópicos.	175
7.6 Discusión sobre hallazgos ecográficos.....	179
7.7 Discusión sobre relación entre hallazgos capilaroscópicos y ecográficos.....	183
7.8 Discusión sobre la relación entre microangiopatía e inmunología, comorbilidades, TAR y marcadores inflamatorios en todos los pacientes estudiados.	185
7.9 Discusión sobre la relación entre microangiopatía e inmunología, comorbilidades, TAR y marcadores inflamatorios en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular.	189

7.10 Discusión sobre la relación entre afectación macroangiopática e inmunología, marcadores inflamatorios, TAR, estilo de vida y comorbilidades de todos los pacientes estudiados.....	191
7.11 Discusión sobre la relación entre afectación macroangiopática e inmunología, marcadores inflamatorios, TAR y estilo de vida en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular.	195
8. CONCLUSIONES	199
9. BIBLIOGRAFÍA.....	203
10.ANEXOS.....	217
10.1 Publicación nº 1.....	217
10.2 Publicación nº 2.....	225

RESUMEN

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está en relación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos, y con formas de inflamación vascular y disfunción endotelial inducidas por el propio VIH. Esta inflamación crónica puede afectar tanto a la macrocirculación (macroangiopatía) como a la microcirculación (microangiopatía). El estudio de la afectación microangiopática a través de la capilaroscopia no ha sido ampliamente estudiado en este tipo de pacientes y su potencial utilidad como factor pronóstico es desconocida. Del mismo modo su correlación con la detección de afectación macroangiopática mediante ecografía femoral añadida a la exploración carotídea podría permitir aumentar la capacidad de detección de enfermedad.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal y prospectivo. Se recogieron variables epidemiológicas, analíticas previas y se llevó a cabo una capilaroscopia, ecografía carotídea/femoral y un análisis de sangre en el mismo acto. **Criterios de inclusión:** Pacientes VIH > 18 años diagnosticados entre enero de 2008 y Junio de 2017 con firma de consentimiento informado en seguimiento ambulatorio por el servicio de Enfermedades infecciosas del hospital clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España. Análisis estadístico a través del SPSS.

Resultados: 102 pacientes. Edad media 40 años, 73,5% Varones y en su mayoría de origen español. Vía de transmisión sexual 98% de los casos. FRCV: Tabaquismo (31,3%) seguido de enolismo (13,7%). Solo 2 pacientes con viremia detectable. La cifra de CD4 media fue de 695,2mm³. Capilaroscopia: Un 78.5% presentó áreas de congestión o halo, 77.5% presentaba tortuosidades, 13.8% Hemorragias, 11.8% dilataciones, 5% pérdida capilar y 1% megacapilares. Ecografía: Ateromatosis carotídea fue del 15,7%, (n=16), y la prevalencia de ateromatosis femoral fue 18,6% (n=19). La proporción de pacientes con criterios de EAS global (afectación carotídea o femoral) fue del 23,5% (n=24).

Conclusiones: Los signos capilaroscópicos más frecuentes observados fueron; Áreas de congestión, seguido de tortuosidades, se relacionaron con la edad, inmunidad, grosor íntima medio, y ateromatosis. La detección de macroangiopatía en forma de enfermedad arteromatosa subclínica aumenta cuando a la exploración ecográfica carotídea, se añade la exploración del territorio femoral.

2. ABSTRACT

Introduction:

Cardiovascular disease in people who living with HIV (PWLHIV) is related to classical cardiovascular risk factors, and to forms of vascular inflammation and endothelial dysfunction induced by HIV. This chronic inflammation can affect both the macrocirculation (macroangiopathy) and the microcirculation (microangiopathy). The study of microangiopathic involvement through capillaroscopy has not been extensively studied in this type of patients and its potential usefulness as a prognostic factor is unknown. . In the same way, its correlation with the detection of macroangiopathic involvement by means of femoral ultrasound added to the carotid exploration could increase the capacity to detect the disease.

Material and methods:

Observational, cross-sectional and prospective study. Epidemiological and previous analytical variables were collected and a capillaroscopy, carotid/femoral ultrasound and a blood test were carried out in the same act. Inclusion criteria: HIV patients >18 years old diagnosed between January 2008 and June 2017 with signed informed consent in outpatient follow-up by the Infectious Diseases service of the Lozano Blesa clinical hospital. Saragossa. Spain. Statistical analysis through SPSS.

Results:

102 patients. Average age 40 years, 73.5% male and mostly of Spanish origin. Via sexual transmission 98% of cases. Smoking (31.3%) followed by alcoholism (13.7%). Only 2 patients with detectable viral load. The mean CD4 figure was 695.2mm³. Capillaroscopy: 78.5% presented areas of congestion or halo, 77.5% presented tortuosities, 13.8% hemorrhages, 11.8% dilations, 5% capillary loss and 1% megacapillaries. Ultrasound: Carotid atheromatosis was 15.7%, (n=16), and the prevalence of femoral atheromatosis was 18.6% (n=19). The proportion of patients with global SAD criteria (carotid or femoral involvement) was 23.5% (n=24).

Conclusions:

The most frequent capillaroscopic signs observed were Areas of congestion, followed by tortuosities, were related to age, immunity, intima-media thickness, and atheromatosis. The detection of macroangiopathy in the form of subclinical atheromatous disease increases when exploration of the femoral territory is added to the carotid ultrasound examination.

INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

La mayoría de los autores fijan el comienzo del sida en 1981, incluso de una manera más precisa el 5 de junio. En dicha fecha fue publicado en *Morbidity and Mortality Weekly Report*, boletín de los CDC, una reseña en la que reflejaba que en un corto de espacio de tiempo surgieron 5 casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (Antes llamado *Pneumocystis carinii*) diagnosticados en el centro médico de la universidad de California, en los Ángeles.

Cuando se dispusieron de herramientas para la identificación del VIH se observó incidencia de dicha enfermedad de una forma generalizada y dispar; Portugal, Congo, Noruega, Inglaterra siendo la década de los 70 la fecha más probable como inicio de la diseminación masiva del VIH.[1]

El autor de la notificación del caso de neumonía pudo conocer que se trataba de un joven homosexual, con alteración en la inmunidad celular con casi total ausencia de linfocitos CD4. Meses posteriores se le notificó casos similares con un patrón de conducta similar lo que hizo ponerse en contacto con el editor del *New England Journal of Medicine* para publicar estos casos percibiendo que se encontraba ante una enfermedad más importante aún que la enfermedad de los legionarios intuyendo que podría tratarse de una inmunodeficiencia potencialmente transmisible.

Posteriormente CDC notificó casos semejantes relacionados con transfusiones de sangre, así como en sujetos adictos a drogas por vía lo que precipitó el mayor conocimiento de la transmisión de la enfermedad.

No fue hasta 1985 cuando Hiroaki Mitsuya demuestra que la AZT bloquea la replicación del virus in vitro aprobándose dos años después para su utilización en humanos. Progresivamente se descubrieron nuevos fármacos antirretrovirales pero no fue hasta 1996 cuando se demuestra la eficacia de la llamada terapia antirretroviral de alta intensidad resultado de la combinación de dos ITIAN y un IP[2].

Progresivamente fueron surgiendo nuevas terapias antirretrovirales y dianas terapéuticas que si bien inicialmente su uso se limitaba a pacientes con inmunodeficiencia severa ($CD4 < 200$) progresivamente se universalizó el tratamiento a toda la población VIH consiguiendo controlar la infección manteniendo una CV indetectable y disminuyendo exponencialmente la toxicidad asociada a dicho régimen terapéutico.

Dado el éxito del TAR los pacientes VIH han aumentado su expectativa de vida considerablemente, hecho que predispone a una mayor morbimortalidad por lo que es primordial el control y prevención de las enfermedades cardiovasculares, principal causa de mortalidad en la población general.

3.1 VIH.

3.1 Estructura, Genoma y replicación.

El VIH es un virus citopático, con alta tasa de replicación, y gran variabilidad genética, y antigénica lo que le permite escapar al sistema inmune. Pertenece al género Lentivirus de la familia Retroviridae. Es de morfología esférica envuelto en una capa externa (membrana lipídica) en la cual se inserta la glicoproteína de superficie Gp120 (SU) y la proteína de transmembrana Gp41. En su interior se encuentra una cápside constituida por proteínas de matriz (MA P17), cápside (CA, P24), y nucleocápside (NC P7). La cápside viral alberga alrededor de 1.300 a 2.500 copias de proteína viral P24. Dentro de esta cápside se localiza el material genético formado por dos cadenas de ARN. El ARN está asociado a las enzimas esenciales para su replicación, RT, proteasa (PR), e integrasa (IN) así como proteínas reguladoras (Tat, Rev, Nef, Vif, Vpr, Vpu, Vpx)[3] (Figura 1).

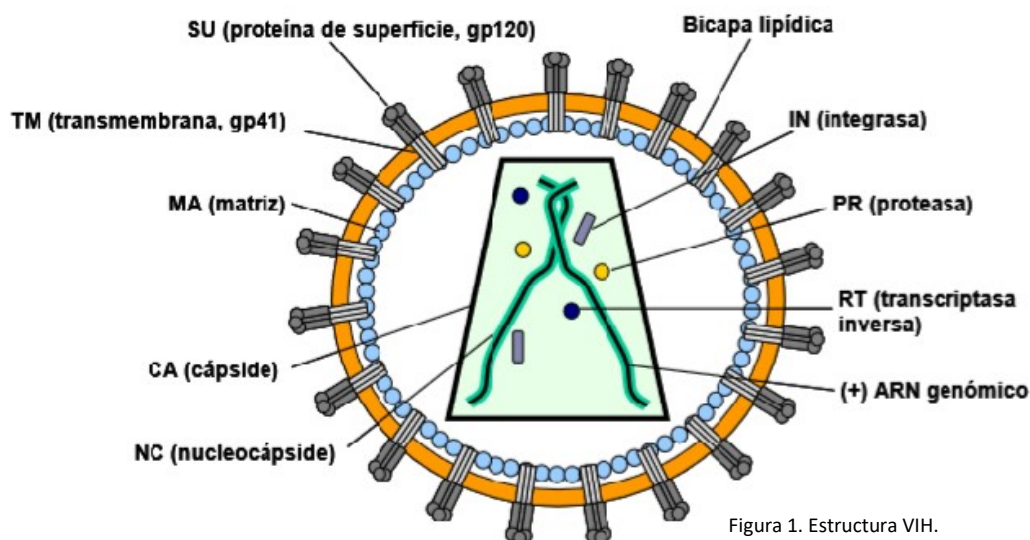


Figura 1. Estructura VIH.

El genoma del VIH consiste en dos moléculas de ARN de cadenas sencilla y polaridad positiva de aproximadamente 9.800 nucleótidos, Cada molécula de ARN desde el extremo 5' al 3' un grupo cap, un ARN de transferencia (trp, pro o lys), las regiones codificantes y una secuencia equivalente a una cola de poli-A. Las dos moléculas de ARN están unidas a través de puentes de hidrógeno en sus extremos 5'.La organización del genoma es siempre la misma 5'-gag-pol-env-3'[4].

En ambos extremos del genoma ARN se encuentran la secuencia repetida R de alrededor de 80 nucleótidos. A continuación en dirección 5'-3' se encuentra la región única no codificante que es la primera en transcribirse y que formará el extremo 3' del pro virus (virus integrado en la célula huésped) [5].

La replicación del VIH se puede dividir en varias fases. En primer lugar, se produce la entrada del virus en la célula huésped por la unión de la glicoproteína gp120 con el receptor CD4 y el correceptor de quimioquinas CCR5 o CXCR4 de los linfocitos T. Posteriormente se produce la liberación al citoplasma de la cápside viral, seguido de la transcripción en reverso del ARN genómico viral y formación del ADN complementario de doble cadena

mediado por la RT. Se produce el transporte ADN al núcleo celular, integrándose el genoma de la célula hospedadora mediante las secuencias LTR por la acción de la integrasa. Comienza la transcripción de los genes pro virales utilizando tanto factores celulares como virales que se unirán a la región LTR presente en ambos extremos del pro virus integrado. Tiene lugar el procesamiento de los precursores poliproteicos y acontece la salida del virión de germinación, arrastrando parte de la membrana de la célula huésped, y finalmente finaliza con la maduración por parte de la acción de la proteasa que corta las poliproteínas precursoras para formar el virión infectivo[6][7](Figura 2).

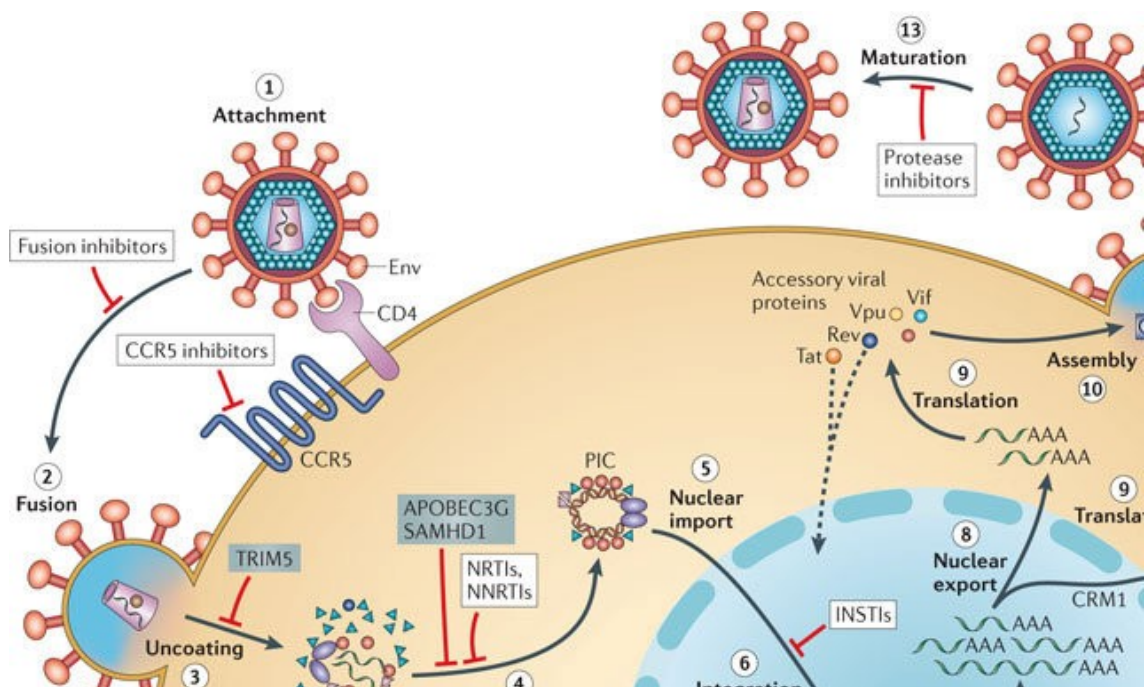


Figura 2. Replicación VIH.

3.2 Epidemiología y VIH.

El organismo encargado de estudiar la epidemiología del VIH y SIDA a nivel mundial y de vigilar y disponer de herramientas para su prevención es ONUSIDA, un programa conjunto de las naciones unidas sobre VIH/SIDA. El VIH se extiende por todo el mundo con una distribución muy desigual

afectando en mayor proporción a áreas con menor desarrollo socioeconómico. El impacto de esta epidemia mundial es muy importante no solo en desde su perspectiva de salud pública sino también en términos demográficos, de igualdad de oportunidades y de justicia social y que, a pesar de la tendencia a estabilizarse en determinadas áreas geográficas, se considera una enfermedad emergente en muchas regiones. Según las estimaciones del programa de sida de las Naciones Unidas para el año 2014 las nuevas infecciones por el VIH han disminuido un 35% con respecto al año 200. A nivel mundial se ha podido evitar 30 millones de nuevas infecciones por el VIH y casi 8 millones de muertes relacionadas con el mismo. En 2015 36.9 millones de personas en el mundo vivían con VIH, en parte gracias al acceso al tratamiento antirretroviral, y en consecuencia una menor morbimortalidad constatándose en las últimas estadísticas publicadas que alrededor de 21,7 millones se encuentra en tratamiento antirretroviral.

Distribución europea: En la región Europea de la OMS durante el año 2015 se notificaron alrededor de 56.965 nuevos diagnósticos, representando una tasa de 7.9 casos por 100.000 habitantes. Este número es mayor en el este de Europa y menor en el centro de Europa. La principal vía de transmisión varió según el área geográfica ilustrando la diversidad de la epidemia en Europa. La transmisión sexual entre hombres fue el modo de transmisión más frecuente en países de la Unión Europea, mientras que la transmisión heterosexual fue el principal modo de transmisión en el este de Europa[8].

En España desde el año 2013 todas las comunidades autónomas han implementado un programa de vigilancia epidemiológica del VIH a través de los sistemas de información de nuevos diagnósticos VIH autonómicos. Desde el 2014 se ha notificado un total de 3.366 nuevos diagnósticos de VIH, representando una tasa de 7.25 por 100.000 habitantes. El 85% fueron hombres y la mediana de Edad fue de 35 años. En relación a la procedencia el 32% de los nuevos diagnósticos de VIH se constató en personas extranjeras, siendo la procedencia más frecuente, países

latinoamericanos. La transmisión de hombres que tienen sexo con hombres fue la más prevalente (55%) seguida de la heterosexual (25%) y en menor proporción, en usuarios de drogas de uso vía parenteral. Del total de nuevos diagnósticos aproximadamente un 47% presentaron un diagnóstico tardío, entendido como una cifra de CD4+ por debajo de 350 cels/ul en el momento del diagnóstico.

La cascada del tratamiento de VIH es una representación gráfica del número de individuos que viven con el VIH/SIDA en las sucesivas etapas de la atención y el tratamiento del VIH. Éste constituye una herramienta de salud pública para medir la calidad de los servicios ofertados en relación con el VIH, proporcionando un marco organizativo para programas nacionales y es una manera de evaluar el grado de supresión viral a nivel poblacional y su consecuente impacto en la reducción de la tasa de transmisión.

La primera versión de la cascada se publicó en EE.UU. en 2011, y actualmente se ha convertido en una herramienta muy útil hacia el camino conjunto de eliminación del VIH. En este contexto de creciente uso de la cascada, ONUSIDA publicó en 2014 los objetivos de 90-90-90 en los cuales se propone que para el 2020 el 90% de personas que vivan con VIH conozcan su diagnóstico, reciban tratamiento y que éste 90% que reciba tratamiento mantenga su carga viral indetectable [9][10].

Según la OMS, los sistemas de vigilancia del VIH/Sida de segunda generación tienen por objetivo observar tanto las tendencias de la infección por el VIH como de los comportamientos que favorecen la epidemia. Los estudios de comportamientos son de dos tipos principales, las encuestas de población general y las de subgrupos específicos de población.

La encuesta nacional de Salud Sexual realizada en 2009 por el observatorio de Salud de la Mujer (OSM) de la Agencia de calidad del sistema nacional de salud del Ministerio de Sanidad y Política social es un ejemplo de estudio

de comportamiento en población. Los datos recogidos muestran la tendencia de los hombres a mantener relaciones sexuales más tempranamente y que hasta un 40% de los casos tanto hombres como mujeres no utilizaron ninguna barrera de protección. El 5.3% de los hombres reflejó que comenzó sus relaciones sexuales pagando a otra persona por ello[11].

Por otro lado, algunos subgrupos de población tienen más riesgo que otros en adquirir y transmitir la infección por VIH, sin embargo, no es fácil encontrar estos individuos en las encuestas de población general.

En Cataluña por ejemplo se realizan encuestas transversales de forma bienal desde 1993 en poblaciones vulnerables al VIH como colectivo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), y desde 2005 con mujeres trabajadoras del sexo. Las informaciones que muestran estos estudios son útiles para describir las tendencias en la prevalencia de estas infecciones y en las conductas riesgo asociadas a su transmisibilidad[12].

3.3 Historia Natural, clasificación y diagnóstico VIH.

Los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se describieron en los años 1981-1982. Se trataba de una nueva enfermedad que conducía a una inmunodeficiencia global y que se complicaba con numerosas infecciones oportunistas o neoplasias. EL agente causal, un retrovirus perteneciente a la familia de los lentivirus se identificó en 1983. Tres años más tarde se identificó el VIH-2.

La infección por VIH produce una lenta pero continua destrucción del sistema inmune lo que lleva a una inmunodepresión severa incompatible con la vida[13].El paradigma clásico es la primoinfección aguda (sintomática o asintomática) seguida de un periodo silente o con complicaciones leves

que a menudo no se relacionan con el VIH hasta que aparece alguna de las neoplasias o infecciones definitorias de SIDA. (Tabla 1). Durante la infección aguda la concentración de virus libre circulante es muy elevada para que, al cabo de un tiempo, tienda a estabilizarse alcanzando concentraciones en torno a 10.000 y 20.000 copias de ARN.

Las cifras de CD4 suelen descender progresivamente durante la infección aguda y posteriormente más paulatino (a razón de 50cels/año). Los eventos oportunistas comienzan a aparecer cuando estas cifras descienden por debajo de 200 cels/ml.

La infección por VIH puede ser entendida por tanto como la historia de dos infecciones, la primera o infección aguda, que produce una depleción rápida de CD4 y la segunda o infección crónica manifestado en un deterioro progresivo del sistema inmune[14] (Figura 3).

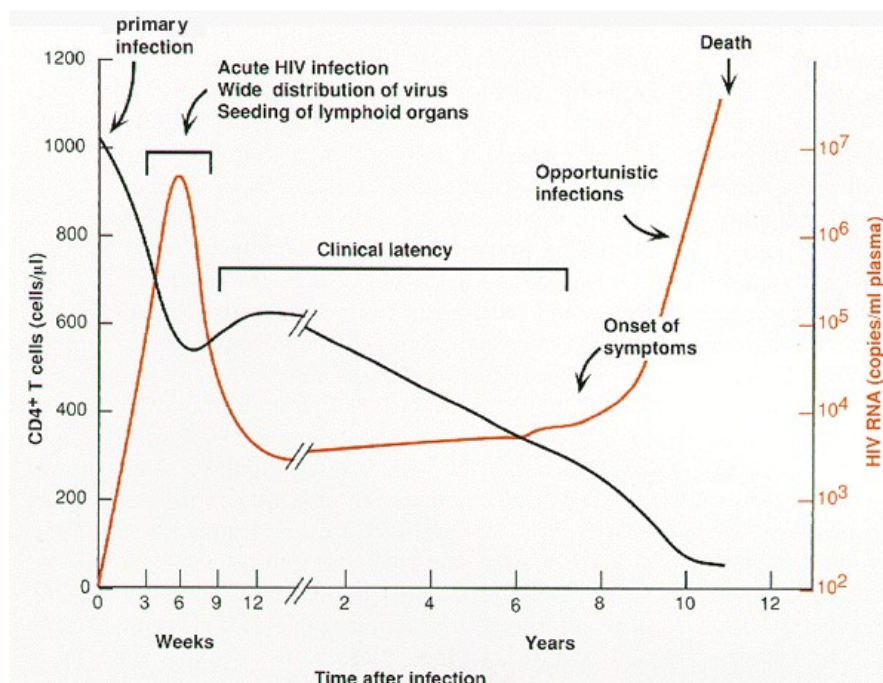


Figura 3. Ciclo biológico VIH.

3.3.1 Infección aguda

La infección aguda o primoinfección por el VIH puede ser asintomática, aunque el 70% de los casos que producen síntomas se agrupan en el denominado “síndrome retroviral agudo”. Cuando la infección es sintomática se asemeja a un síndrome gripal con adenopatías y exantema cutáneo o una mononucleosis infecciosa aguda (Tabla 1).

MANIFESTACIONES	PORCENTAJE
Fiebre.	97%
Sudoración.	97%
Artralgias/Mialgias.	58%
Linfoadenopatías.	77%
Odinofagia.	73%
Anorexia, Nauseas, Vómitos.	20%
Cefalea.	30%
Rash cutáneo.	70%
Diarrea.	33%
Trombopenia.	51%
Leucopenia.	38%
Hipertransaminasemia.	23%
Candidiasis.	10%

Tabla 1 Manifestaciones clínicas en primoinfección VIH. Gatell et al.
Guía práctica del Sida 2017.

Este cuadro clínico suele ser autolimitado, respondiendo a tratamiento sintomático, no obstante, la infección aguda presenta un variado polimorfismo clínico incluyendo cuadros con afectación neurológica como meningoencefalitis.

La mayor parte de infecciones de VIH se transmite por vía sexual, aunque también puede transmitirse por contacto directo con sangre (transfusiones). Células presentadoras de antígenos como las de Langerhans o las dendríticas, macrófagos, y CD4 presentes en piel, mucosas, o tejido linfoide son susceptibles de infección ya que no solo presentan el receptor CD4+ sino también los correceptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. La mayoría de las veces la infección se produce por una cepa única CCR5 que infecta un linfocito T CD4 memoria/efector en reposo. La capacidad replicativa de

3.3.2 Infección crónica

En la infección crónica puede considerarse de forma esquemática como la historia de 2 “infecciones” o fases consecutivas. En la infección aguda se produce una disminución importante, rápida y masiva de linfocitos CD4 memoria/efectores de las mucosas en general, pero especialmente de la intestinal (GALT). Los linfocitos son destruidos por efecto citopático directo. La depleción es difícilmente reversible y tiene tendencia a persistir en el tiempo a pesar del tratamiento antirretroviral.

En la infección crónica el VIH mantiene una replicación constante deteriorando progresivamente el sistema inmune, aunque el paciente se encuentre asintomático. Esta fase crónica termina en la mayoría de los casos en una fase terminal con depleción masiva del número de linfocitos CD4.

Tras la fase aguda de la infección, con cargas virales plasmáticas muy elevadas y con el desarrollo de una respuesta T citotóxica la viremia se reduce 100 veces aproximadamente. De tal forma que entre los 6-12 meses de infección se alcanza el steady-state (carga viral estable) caracterizado por un equilibrio dinámico entre la producción y aclaramiento del virus. La velocidad de progresión es muy variable de unos individuos a otros, pudiéndose establecer una clasificación entre progresores rápidos, progresores lentos y controladores de élite.

La activación crónica de linfocitos CD4 se relaciona con su depleción (respuesta homeostática) y con la carga viral. La activación crónica de linfocitos CD8 se relaciona únicamente con la carga viral[17]. Esta hiperactivación del sistema inmune consiste por tanto en una activación policlonal de células B, Aumento del recambio (turnover) de linfocitos T, NK. Aumento de células T con fenotipo de activación. Aumento de la apoptosis de CD4 y CD8 y finalmente aumento de producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (ej. interleuquinas).

El tejido linfoide constituye el gran reservorio del virus. En los estudios de ganglios se observan gran cantidad de virus en los espacios interdiginales de las células dendríticas. Esta acumulación de virus en la membrana es debido a la interacción con la lectina DC-SIGN. Esta lectina activa a los CD4, mediante su unión con la proteína de membrana ICAM3, así se potencia la inefectividad del VIH. Por tanto, las células dendríticas constituyen las células propagadoras por excelencia de los viriones. La población de linfocitos CD4 activados es responsable de una elevada producción de virus siendo destruidos por un mecanismo de apoptosis.

La mediana del tiempo transcurrido desde la infección hasta el desarrollo de SIDA es de aproximadamente 8-10 años con importantes diferencias interindividuales. Podemos decir que el nivel de viremia es el mejor marcador de pérdida de linfocitos CD 4 en sangre periférica.

Se consideran tres “velocidades” de progresión de la enfermedad;

- Progresión rápida: 1-5 años después de la infección.
- Progresión típica: Mediana de 10 años, tras la infección.
- Progresión lenta: Pacientes VIH asintomáticos con más de 10 años de seguimiento sin inmunosupresión celular (>500 linfocitos CD4, independientemente de su carga viral).

Como máxima expresión de esta progresión lenta podemos describir:

- Controladores de élite: Representan el 0-3 y 1% que presentan un “set point” menor de 50 copias/ml de carga viral.
- Controladores de la viremia. Considerados por algunos autores como pacientes que mantienen una viremia entre 50 y 2000copias/ml de carga viral sin tratamiento. Tanto los controladores de élite como los de viremia pueden presentar progresión de enfermedad[18].

3.3.3 Diagnóstico y clasificación

En el diagnóstico de la infección VIH, para considerar un resultado positivo, se recomienda el uso de tres técnicas con distinto principio o base antigénica, siendo obligado que para la confirmación una de ellas sea el Western Blot. Las técnicas serológicas de cuarta generación acortan el período ventana a 13-15 días, debido a que incluyen la detección de antígeno-p24. La detección del genoma-VIH (ADN proviral/ARN) complementa al diagnóstico serológico en situaciones complejas. La viremia plasmática (carga viral) se utiliza para el seguimiento de los pacientes infectados por VIH, para contribuir a la decisión del inicio de tratamiento y para comprobar el fallo virológico al régimen antirretroviral en uso. Las pruebas de resistencia se utilizan para guiar el cambio de tratamiento, y para detectar la transmisión de cepas resistentes en los nuevos diagnósticos. Antes de utilizar un antagonista de CCR5 hay que determinar el tropismo viral; para ello, se pueden utilizar métodos genotípicos, accesibles a los laboratorios de diagnóstico, o fenotípicos, de más difícil acceso.

El diagnóstico de infección se realiza detectando la presencia de anticuerpos específicos ya que estos se encuentran en el suero prácticamente en el 100% de las personas infectadas

Para fines de vigilancia epidemiológica exigirá un test de laboratorio positivo que puede ser un documento de laboratorio o una nota de la historia clínica detallada (Tabla 2).

Serología.

DetECCIÓN DE ANTICUERPOS.

Positividad de un método de despistaje (Test de ELISA) + positividad de un test de confirmación (Western blot o inmunofluorescencia).

DETECCIÓN DEL VIRUS.

DetECCIÓN DE ADN O ARN POR PCR O DE Agp24 O CULTIVO VIRAL.

Tabla 2. Diagnóstico de laboratorio de la infección VIH-1 para adultos y adolescentes.

El diagnóstico de la infección por VIH sólo puede establecerse de modo definitivo por métodos de laboratorio, ya que las manifestaciones clínicas, aunque sugerentes, son inespecíficas en cualquier estadio de la enfermedad. La lista de las condiciones definitorias de SIDA no se ha modificado en la nueva clasificación de 2014 (Tabla 3).

Enfermedades definitorias de SIDA.

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.

Candidiasis esofágica.

Carcinoma de cérvix invasivo.

Coccidiomicosis diseminada.

Criptococosis extrapulmonar.

Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes.

Infección por Citomegalovirus de un órgano diferente a hígado, bazo y linfático.

Retinitis por CMV.

Encefalopatía por VIH.

Infección por VHS con úlcera mucocutánea de más de un mes.

Histoplasmosis diseminada.

Isosporidiasis crónica.

Sarcoma de Kaposi.

Linfoma de Burkitt.

Linfoma inmunoblástico.

Linfoma cerebral primario.

Infección por *M. avium intracellulare* o *M. Kansai* diseminada.

Tuberculosis pulmonar.

Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.

Infección por otras micobacterias diseminada.

Neumonía por *P. jiroveci*.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes a *S. typhi*.

Toxoplasmosis cerebral.

Wasting síndrome.

Tabla 3. Situaciones clínicas definitorias de SIDA para adultos y adolescentes (>6 años).

Las pruebas de laboratorio utilizadas para reconocer las infecciones por retrovirus humanos pueden clasificarse en directas e indirectas según persigan demostrar la presencia del virus o de sus constituyentes (proteínas y ácidos nucleicos) o bien la respuesta inmunitaria (humoral o celular) por parte del huésped. (Figura 4).

Métodos indirectos: La detección de anticuerpos específicos anti-VIH es la forma habitual de diagnosticar una infección por VIH. Los métodos se dividen en: a) pruebas de screening, diseñadas con un máximo de sensibilidad para detectar todas las muestras positivas, y b) pruebas confirmatorias, caracterizadas por su especificidad y que permiten asegurar la positividad de una muestra previamente reactiva con un test de screening. Ambos ensayos realizados de forma secuencial obtienen resultados excelentes en cuanto a exactitud y reproducibilidad y tienen más del 99% y 95% de sensibilidad y especificidad respectivamente.

Métodos directos: Están basados en la detección del virus o alguno de sus componentes. Incluye el cultivo vírico, la determinación de antígeno p24 en plasma o suero y la demostración de genoma vírico mediante técnicas moleculares[19][20].

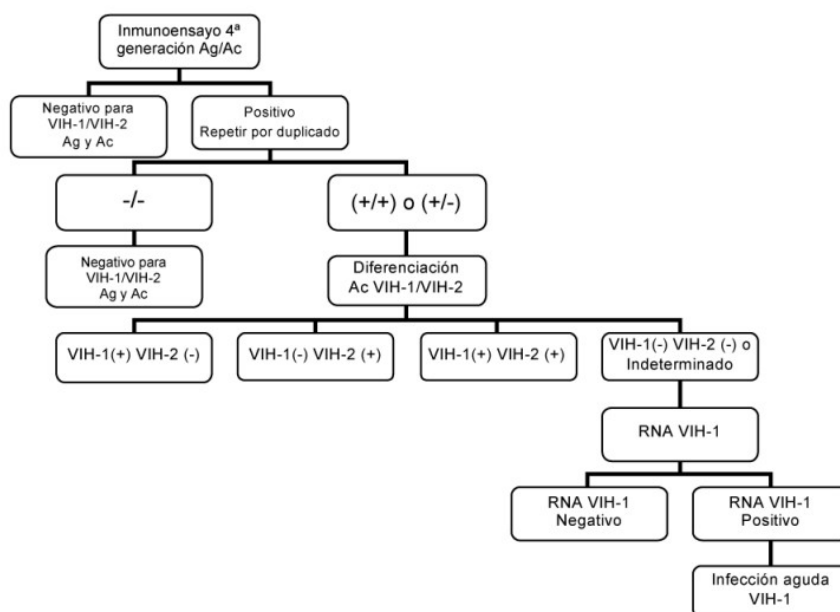


Figura 4. Algoritmo diagnóstico VIH. Fuente: Procedimientos en microbiología clínica. SEIMC.

En la Tabla 4 puede observarse la clasificación de la infección por VIH en adolescentes y adultos según CDC. Todas las categorías son excluyentes. El paciente debe clasificarse en la más avanzada posible.

Categoría CD4	Categoría Clínica		
	A	B	C
(1) $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
(2) 200-499/ mm^3	A2	B2	C2
(3) $< 200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

Tabla 4. Clasificación CDC. Fuente: desconocida. Nota: Las categorías sombreadas indican SIDA.

A) Categoría Clínica A

1. Infección asintomática.
2. Linfadenopatía generalizada persistente.
3. Infección Aguda (Primaria).

B) Categoría Clínica B

Sintomático condiciones no A no B

1. Angiomatosis bacilar.
2. Candidiasis vulvovaginal persistente más de un 1 mes, con pobre respuesta al tratamiento.
3. Candidiasis orofaríngea.
4. Displasia cervical o carcinoma in situ.
5. Síntomas constitucionales: fiebre ($38,5^{\circ}\text{C}$) o diarrea mayor de 1 mes.

C) Categoría Clínica C

Condiciones clínicas que definen SIDA. (Tabla 3).

En la evaluación inicial de paciente VIH, el grupo de estudio del SIDA-SEIMC ha elaborado una “check list” de recomendaciones descritas en la siguiente tabla para la evaluación inicial y seguimiento del paciente VIH (Tabla 5).

Prueba/ Actividad / Exploración	Valoración Inicial	Seguimiento
Serología VIH-1/2, si la infección no está confirmada previamente	√	
Hemograma	√	Cada 3-6 meses
Estudio básico de coagulación	√	Según indicación clínica
Bioquímica plasmática que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y metabólico	√	Cada 3-6 meses
Perfil óseo (Ca, P y Vitamina D)	√	Según indicación clínica
Cálculo del riesgo cardiovascular ¹	√	Cada 2 años en varones >40 años y en mujeres >50 años ² .
Análisis elemental de orina y sedimento Bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/creatinina ³	√	Anual
Serología de VHA (IgG), VHB (HBsAg, HBcAc, HBsAc), VHC y lúes ⁵	√	Si son negativas, repetir anualmente si persisten los factores de riesgo VHA, VHB post-vacunación
Serología a toxoplasma (IgG) y CMV (IgG)	√	Según indicación clínica
Serología de <i>Schistosoma</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> ⁶ o <i>Strongyloides stercoralis</i> ⁶	Optativo	Según indicación clínica (ver Tabla 5).
Carga viral del VIH-1	√	A las 4 semanas de iniciar el TAR y posteriormente cada 3-6 meses ⁷
Determinación de linfocitos T CD4+	√	Cada 3-6 meses ⁷
Determinación de linfocitos T CD8+ y cociente CD4+/CD8+	Optativo	Optativo (cada 3-6 meses ⁷)
Estudio genotípico de resistencia	√	Si existe fracaso virológico
HLA B*5701	Optativo	Si se va a utilizar Dolutegravir
Tropismo viral ⁸	Optativo	Si se va a utilizar MVC y tras fracaso virológico con un antagonista de CCR5
ARN VHC ^{9,10}	√	Según indicación clínica
Genotipo VHC ^{9,10}	√	Si sospecha de recidiva/reinfección por VHC
ADN VHB ^{10,11}	√	Cada 6-12 meses si coinfección por VHB
Pruebas del PPD o IGRA ¹²	√	Si inicialmente es negativa, valorar

Tabla 5. Recomendaciones de evaluación inicial y seguimiento del paciente VIH. Fuente: GeSIDA-SEIMC. 2020

3.4 Mecanismos de transmisión, estrategias de prevención, profilaxis pre-exposición y post-exposición.

La infección por el VIH se ha transformado hace años en una infección crónica con una supervivencia prolongada y una excelente calidad de vida para la mayoría de pacientes que reciben el tratamiento antirretroviral. Sin embargo sigue siendo una enfermedad que no se cura y lo por lo tanto la prevención es una herramienta fundamental en la lucha contra la expansión de la epidemia.

El VIH procede de los retrovirus que venían infectando milenariamente a los primates africanos y, aunque el primer caso documentado de infección por el VIH en humanos se sitúa en 1959, los estudios filogenéticos estiman que el salto a los seres humanos debió de producirse en algún momento entre el siglo XVII y la 3ª ó 4ª década del Siglo XX. El VIH-1 posiblemente lo hizo desde el chimpancé *Pan Troglodytes* en al menos 3 ocasiones diferentes. Y el VIH-2 desde el Mono de cara tiznada o *Mangabeis*, en al menos 4 ocasiones [21][22][23].

El VIH se ha aislado en diferentes líquidos orgánicos (como saliva, lágrimas, secreciones bronquiales) y tejidos (médula ósea, nódulos linfáticos), los datos epidemiológicos limitan la transmisión efectiva solamente a través de la sangre y productos biológicos contaminados; semen, secreciones vaginales y cervicales, y la leche materna durante la lactancia. No existe evidencia epidemiológica alguna que haya otros mecanismos de transmisión (Tabla 6).

Podemos establecer tres categorías de transmisibilidad:

1. Transmisión Parenteral.
2. Transmisión Sexual.
3. Transmisión Vertical.

Riesgo de transmisión VIH.	
Exposición Parenteral.	
Transfusión sanguínea.	92.5%
Compartir jeringuillas.	0.63%
Punción percutánea accidental.	0.23%
Exposición sexual sin preservativo	
Contacto anal receptivo.	1.38%
Contacto anal insertivo.	0.11%
Contacto vaginal receptivo.	0.08%
Contacto vaginal insertivo.	0.04%
Sexo oral.	Bajo (0-0.04), no es cero

Tabla 6. Estimación del riesgo de transmisión del VIH (Gatell et al. Guía práctica del Sida 2017).

3.4.1 Transmisión parenteral.

A) Uso de drogas por vía parenteral.

Este hábito es responsable de una muy importante proporción de casos de SIDA en el mundo occidental, de manera directa (compartiendo las jeringuillas de inyección) o indirecta (transmisión sexual a las parejas de los usuarios de drogas). La eficiencia transmisora del acto de compartir los hábitos de la drogadicción intravenosa (básicamente, la reutilización del material de inyección) es mayor que la de las relaciones sexuales y, en el comienzo de la pandemia, en poco tiempo las comunidades de usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP) pasaron a tener tasas de infectados muy altas (en Nueva York se pasó de un 9% en 1978 a un 55-60% en 1984, y en Milán de un 5% a un 62% en 1987) La marginalidad y sus problemas asociados ha sido siempre un factor claramente relacionado con la transmisión entre los ADVP. Lógicamente, la intensidad de la drogadicción, del intercambio de jeringuillas usadas y del número de compañeros con el que se comparten, es un factor de riesgo para la transmisión En un estudio italiano, el 22% de los ADVP que negaban haber compartido jeringuillas estaban infectados por el VIH, frente al 67% que sí lo admitían A partir de un modelo matemático, se ha estimado que el riesgo global de infección por un episodio de inyección (considerando prevalencia de jeringas contaminadas, probabilidades de compartir y limpiarlas, etc.) sería de 0,0067 (aproximadamente 1 de cada 150), algo superior al riesgo de las punciones accidentales laborales y hasta 3 veces superior al riesgo de una relación sexual vaginal (30); el uso sistemático de una jeringuilla

contaminada infectaría al 49% tras los primeros 100 episodios. Y aún sin compartir la aguja, cuando se comparte material para preparar la mezcla a inyectar, el agua de la mezcla o el algodón que la filtra, también se puede transmitir el VIH. El uso concomitante de cocaína también se ha asociado a una mayor prevalencia de infección, quizás por asociarse a prácticas de inyección más frecuentes y peligrosas. También está demostrado que el uso de drogas incrementa el riesgo de infectarse y de infectar por vía sexual (sex for drugs or money, como factor de riesgo independiente)[24][25][26].

La prevención de la transmisión parenteral del VIH en UDVP tiene como objetivo disminuir la morbilidad y mortalidad asociada al consumo de drogas minimizando sus efectos negativos sobre el individuo y la población general. El conjunto de estas intervenciones se denomina “Programa de reducción de daños” que incluye las siguientes estrategias:

- Programas de Intercambio de agujas y jeringuillas. Acceso a material estéril.
- Vacunación contra la hepatitis A, hepatitis B, tétanos, gripe y neumococo.
- Ofrecer de forma sistemática la realización de pruebas para la detección de VIH y hepatitis.
- Tratamiento de la drogodependencia con programas de mantenimiento con metadona.
- Derivación y tratamiento de pacientes con VIH, hepatitis, tuberculosos y otras Infecciones de transmisión sexual (ITS).
- Promoción de salud.

B) Transfusiones de sangre:

Las transfusiones de sangre, en el caso de estar contaminadas por el VIH, se seguirían de la infección del receptor en más del 60%-95% de los casos. Desde que se aplica la búsqueda sistemática de anticuerpos del VIH en todas las muestras de sangre para trasfudir (1985) el riesgo de infección por transfusión se ha convertido en un riesgo teórico residual. Tan sólo escaparían al control los hipotéticos casos de donantes que no se autoexcluyesen a pesar de sus prácticas de riesgo y que estuviesen en la fase de primoinfección, aún sin anticuerpos detectables en sangre, lo que suponía en 1995 un riesgo estimado

de una transfusión transmisora por cada 450.000-660.000 (en otros estudios, 1/10.000-20.000; ó 1/153.000 unidades de sangre contaminadas) Para evitar este riesgo residual se ha llegado a proponer, sin que aún se haya puesto en marcha, el uso de la antigenemia p24 y, sobre todo, de la viremia plasmática (ARN del VIH), que se hacen detectables antes que los anticuerpos - reduciendo el "período ventana" de una media de 20 días a 6 días -, para analizar todas las donaciones[14][25][26].

3.4.2 Transmisión sexual:

La inefectividad del VIH es baja, si se compara con el resto de los agentes productores conocidos de ETS. Afortunadamente la transmisión heterosexual no tiene una enorme eficiencia, y aunque se sabe que ha llegado a producirse tras una o aisladas prácticas de riesgo, las tasas globales de transmisión comunicadas en el seno de las parejas heterosexuales serodiscordantes oscilan habitualmente entre 7-50% (10-25% de las mujeres de los hemofílicos; 10-50% en el caso de los ADVP; 0-28% de las prostitutas no ADVP - en España < 5%, aunque en África se han comunicado cifras de hasta 80% -). La transmisión es mayor de hombre a mujer - riesgo entre 1 y 8 veces superior - (mayor volumen y concentración de virus en el semen que en el fluido cérvico-vaginal, y mayor tiempo de exposición en el caso de la mujer) La transmisión homosexual entre varones es mayor, debido a las características de su conducta sexual (mayor número de parejas, prácticas con mayor potencial de lesionar las mucosas) [25][26].

La prevención primaria de la transmisión VIH se basa en:

- Promoción de prácticas de sexo más seguro consistente en valorar el riesgo de la conducta sexual, identificar dudas y dificultades para mantener relaciones sexuales más seguras y protegidas ,así como proporcionar los recursos suficientes para ello.
- Uso sistemático del preservativo masculino o femenino como método de barrera más efectivo.

- Circuncisión masculina. Diferentes ensayos clínicos han demostrado que, en áreas de elevada prevalencia de VIH, reduce el riesgo de adquisición de VIH vía heterosexual en hombres en un 60%[14].

3.4.3 Transmisión vertical:

Su incidencia varía de unas regiones geográficas a otras, situándose entre el 12% y el 30% en el mundo occidental antes de la generalización del tratamiento preventivo, y llegando hasta el 40%-50% en el Tercer Mundo. La transmisión puede producirse durante la gestación (6%), durante el parto sobre todo (18%), y en el postparto a través de la leche materna (4%). Está demostrada la posibilidad de transmisión en el segundo trimestre de la gestación (hasta un 5% de infecciones) [27][28].

Entre los factores de riesgo que favorecen la transmisión se han descrito:

- a) En relación con la madre, la enfermedad avanzada y cargas virales plasmáticas elevadas, el tabaquismo y el uso activo de drogas por vía intravenosa. En un estudio [29] las tasas de transmisión según la carga viral variaron entre el 0% cuando era <1.000 al 40,6% cuando era >100.000 copias/ml.
- b) En relación con los problemas obstétricos, la ruptura de membranas que se prolongue por más de 4 horas, la presencia de corioamnionitis, y el parto vaginal, en contraposición a la cesárea, que ha demostrado un efecto reductor del riesgo en torno al 50%, probablemente por evitar la exposición y la ingestión del feto de secreciones y sangre maternas contaminadas durante el parto vaginal.
- c) En relación con el feto o recién nacido, la ingesta de leche materna, que proporcionaría un riesgo adicional de infección de aproximadamente 14% o entre un 10%-30% para períodos prolongados, la prematuridad y la baja edad gestacional. Actualmente, con el tratamiento antirretroviral, la cesárea y la evitación de la lactancia se han conseguido tasas de transmisión tan bajas como del 1,6% (PACTG 316). Tan eficaz es el tratamiento antirretroviral, que estudios recientes han demostrado que la cesárea, en la paciente bien controlada con tratamiento, no tendría ningún beneficio potencial (tasa de

transmisión del 4,5% vs. 5,5% en el Pediátrico Spectrum of Disease Project del CDC). En el estudio PACTG 367 sobre 2087 gestaciones las tasas de transmisión fueron: 20% en las que no habían tomado tratamiento, 5,3% en las que siguieron monoterapia con zidovudina, y 1,8% con la multiterapia. La cesárea sólo mostró una tendencia a mejorar los resultados cuando se consideraron sólo las transmisiones intraparto (1,7% vs. 3,4%)[30].

3.4.5 PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN.

La utilización de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por VIH en personas no infectadas (PrEP) se basó inicialmente en la eficacia demostrada en modelos animales. En estos estudios el uso de Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) y sobre todo su combinación con emtricitabina (TDF/FTC) conseguía evitar la infección de macacos expuestos al SIV por vía rectal.

En los últimos años ha habido un importante desarrollo de ensayos clínicos que han demostrado la eficacia y seguridad de la PrEP y que se ha confirmado en estudios observacionales implantados en diferentes países.

Se ha demostrado la eficacia de la PrEP oral en 12 ensayos clínicos realizados en parejas heterosexuales serodiscordantes, independientemente del miembro infectado, hombres heterosexuales, mujeres, hombres que tienen sexo con hombres, personas que se inyectaron drogas y transexuales.

Estos estudios se han realizado casi exclusivamente con TDF/FTC administrados de forma continua o intermitente relacionadas con la actividad sexual[31][32][33][34].

El objetivo fundamental de la PrEP es la prevención de la transmisión VIH, por ello es primordial la elección de la población diana adecuada al riesgo de adquisición. Teniendo en cuenta el coste-eficacia de esta estrategia se recomienda la PrEP a colectivos con riesgo anual de infección por encima de un valor. La International AIDS Society (IAS) lo sitúa en una incidencia de 2 casos por 100 personas año y la OMS en 3 casos por 100 personas/año.

Existe un consenso de recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la prevención de infección por VIH en España de GeSIDA:

- Solicitar y aceptar voluntariamente la intervención.
- Descartar infección por VIH.
- No tener ninguna contraindicación para recibir TDF/FTC.
- Mantener una buena adherencia terapéutica.
- Pertenecer a las poblaciones diana para recibir la PrEP y presentar un riesgo elevado de infección por VIH.
- Relaciones sexuales con más de 2 parejas.
- Diagnóstico de una o más ETS.
- Uso de sustancias psicoactivas durante las relaciones sexuales.
- Además, se podría considerar en otras personas que pueden tener un riesgo elevado como son: Personas con parejas infectadas sin control clínico, ADVP, personas en situación de vulnerabilidad expuestas a relaciones sexuales no protegidas.

En los estudios se evaluaron también los posibles efectos secundarios del tratamiento PrEP, objetivándose únicamente mayor incidencia de toxicidad digestiva frente a placebo. También se observó un descenso de la mineralización ósea, así como del filtrado glomerular, aunque sin relevancia clínica por el tiempo observado.

En relación con la aparición de resistencias, se considera excepcional y se ha demostrado que en la mayoría de casos, las resistencias se produjeron en pacientes que iniciaron la PrEP y ya estaban infectadas por VIH [35].

3.4.6 PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN.

La profilaxis post-exposición (PEP) es un régimen de tratamiento antirretroviral recomendado durante 28 días tras una exposición sexual o parenteral al VIH y debe ser comenzado lo antes posible, no recomendándose prescribir por encima de 72 horas.

Estudios observacionales de distintos países en cohortes expuestas ocupacionales u no ocupacionales donde se prescribió la PEP no comunicaron seroconversiones lo que sugiere que es una medida eficaz[36].

Un tratamiento óptimo como PEP debe cumplir un balance entre efectos secundarios, eficacia y coste. Los regímenes preferidos contienen 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) como base y un tercer fármaco que puede ser un inhibidor de integrasa (IN), un no análogo (ITINN) o un inhibidor de proteasa (IP).

La PEP es una práctica clínica ampliamente utilizada en casos de la exposición a un material o fluido potencialmente infectado por VIH. Actualmente los principales problemas que se derivan de su uso es la falta de adherencia y una tasa alta de abandono antes de los 28 días [36]. El riesgo de transmisión para la preinscripción de la misma depende por tanto del tipo de exposición, detallados en la Tabla 7.

Tipo de exposición	Riesgo considerable (0.8-3%). Recomendar PrEP	Bajo riesgo (0.05-0.8%). Evaluar cada caso.	Riesgo mínimo (0.01-0.05%). Evaluar cada caso.
Exposición parenteral.	Compartir jeringuillas entre ADVP. Punción accidental percutánea profunda o con abundante sangre.	Uso de agujas de origen desconocido en ADVP. Punción con aguja percutánea superficial. Exposición de mucosas a sangre.	Compartir otro material entre ADVP. Punción accidental superficial con aguja de origen desconocido.
Exposición sexual sin preservativo.	Sexo anal receptivo con eyaculación.	<i>Sexo anal receptivo sin eyaculación. Sexo anal insertivo. Sexo vaginal receptivo e insertivo. Sexo oral receptivo con eyaculación.</i>	<i>Sexo oral receptivo sin eyaculación. Sexo oral insertivo.</i>

Tabla 7. Estimación del riesgo de infección VIH según el tipo de exposición. Gatell et al. Guía práctica del Sida 2017

3.2 TAR.

3.2.1 Introducción.

En 1987 se publicó el primer ensayo clínico de terapia antirretroviral, que demostró que el tratamiento con zidovudina conseguía reducir la mortalidad de pacientes con infección VIH muy avanzada, aunque el beneficio clínico declinaba con el tiempo. El uso simultáneo de dos inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos (ITIAN) demostró un mayor beneficio clínico e inmunológico aunque no conseguía reducir de forma sostenida la viremia plasmática hasta cifras indetectables, con lo que la progresión clínica no se detenía [37]A finales de 1995 se demostró que la asociación de un inhibidor de Proteasa (IP) y dos ITIAN controlaba de forma sostenida la replicación viral, consiguiendo evitar o revertir el deterioro inmunológico ocasionado por el VIH y con ello disminuir de forma significativa de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el retrovirus. Este tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA), fue denominado en la literatura anglosajona con las siglas HAART (highly active antirretroviral therapy). En la actualidad se encuentra suficientemente demostrado que el TARGA tiene una relación costo beneficio positiva, disminuyendo de forma significativa no solo la mortalidad de los pacientes sino también los costes sanitarios globales que ocasiona su atención en ausencia de tratamiento [38].

En toda enfermedad infecciosa el objetivo ideal del tratamiento es la completa erradicación del patógeno responsable. Esto, en la actualidad, es un objetivo inalcanzable en el caso de la infección por el VIH, debido a la persistencia de reservorios latentes del VIH, incluso en aquellos pacientes en los que la terapia antirretroviral ha conseguido una supresión completa y prolongada de la replicación viral. Se ha calculado que el tiempo necesario de TARGA para conseguir la erradicación del VIH sería de 7-10 años con respuesta viral sostenida, e incluso otros estudios sugieren que el tiempo de respuesta virológica necesario para conseguir la erradicación sería superior a los 60 años. Es por ello por lo que el objetivo principal del TARGA, en el momento actual, no puede ser conseguir la erradicación del virus, sino conseguir una respuesta viral sostenida que impida o revierta el deterioro inmunitario de los pacientes y,

con ello, el desarrollo de infecciones o tumores oportunistas, la progresión a SIDA y la muerte [39][40].

Para controlar la Infección VIH y evitar los efectos de la replicación viral sobre el sistema inmunitario y por ende sobre la progresión de la enfermedad, es necesario que la terapia consiga una supresión viral sostenida y máxima, con viremia plasmática indetectable utilizando técnicas que permitan detectar más de 50 copias de VIH-RNA/ml.

La viremia plasmática es un marcador independiente de progresión a SIDA. Por ello el régimen terapéutico que se elija debe ser suficientemente potente para conseguir a los 6 meses de iniciada la terapia que la viremia plasmática sea indetectable < 400 copias/ml, <50 copias/ml con técnicas ultrasensibles.

Este objetivo se consigue en pacientes no tratados previamente ("naives") participantes en ensayos clínicos hasta en más del 80 % de los casos, pero en la práctica clínica esta cifra baja a 50 %. De estos pacientes que consiguen alcanzar una carga viral indetectable el 20% vuelve a presentar viremia detectable a los dos años [41][42].

En algunos pacientes se observan discrepancias entre la carga viral y la respuesta de linfocitos CD4+, con caída progresiva de éstos pese a tener carga viral indetectable. Ello es debido a la presencia de replicación viral residual de bajo grado. En otros casos se observa una buena respuesta de linfocitos CD4+ pese a que no se consiga una supresión viral completa. Aunque ello no sea el objetivo terapéutico ideal, esta situación puede tener beneficio clínico, virológico e inmunológico.

Los principales motivos para iniciar el TAR son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH-1 sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Es importante valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y

los FAR que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo iniciarlo.

3.2.3 Criterios de inicio.

El TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH-1, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4+. Esta recomendación se sustenta en diferentes estudios observacionales, en algunos subanálisis de ensayos clínicos, y en dos grandes ensayos clínicos. El estudio START (Strategic Timing of Antirretroviral Treatment) , es un ensayo clínico con participación de 35 países, que incluyó 4.685 personas infectadas por el VIH-1 que presentaban una cifra de linfocitos CD4+ confirmada superior a 500/ μ L, y que fueron seguidas durante un tiempo medio de 3 años. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a iniciar TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta que el número de linfocitos CD4+ fuera inferior a 350/ μ L. La mediana de CVP al inicio fue de 12.759 copias/mL y la de linfocitos CD4+ de 651 células/ μ L. Hay que destacar que en la rama de tratamiento diferido un 48% de los pacientes iniciaron el TAR durante el estudio y que lo hicieron con una mediana de linfocitos CD4+ de 408 células/ μ L, una cifra superior a la estipulada por el protocolo. En la mayoría de estos pacientes (69%) no había ocurrido ningún evento clínico y el inicio se justificó por el deseo del investigador o del paciente[21][43][44][45][46].

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de dos o tres fármacos. Las pautas triples deben incluir dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN, o a un IP/p (Tabla 8). La única pauta doble recomendable en el momento actual consiste en la combinación de un ITIAN (3TC) y un INI (DTG). Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP inferior a 50 copias/mL en más del 85% de los casos a las 48 semanas.

3.2.3 Fármacos antirretrovirales.

3.2.3.1 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO.

En España están comercializados seis ITIAN: ZDV, ddl, d4T, 3TC, FTC y ABC. También se dispone de un análogo de nucleótido (TFV). A efectos prácticos, la abreviatura ITIAN incluye también al TFV en esta guía. TFV está comercializado con 2 formulaciones diferentes: tenofovir disoproxilo (TDx) y tenofovir alafenamida (TAF). Todo el desarrollo clínico de tenofovir disoproxilo se ha realizado utilizando la sal de fumarato (TDF), aunque en la actualidad existe como fármaco genérico como otras sales (maleato, fosfato, succinato). Comparado con TDF, TAF requiere dosis menores (10 mg/día cuando se utiliza con antirretrovirales potenciados con RTV o COBI, y 25 mg con el resto de antirretrovirales), por lo que las concentraciones plasmáticas son un 90% menores, pero se concentra selectivamente como fármaco activo (TFV-difosfato) en las células diana. TAF ha demostrado una eficacia superior a TDF tras 3 años de seguimiento en combinación con EVG/c/FTC, con datos de seguridad que sugieren que induce menos nefrotoxicidad y reducción de la densidad mineral ósea que TDF. TDF, pero no TAF, se ha relacionado con descenso del colesterol total y LDL, aunque no hay diferencias entre ambos fármacos cuando se valora el cociente colesterol total/HDL. Un metaanálisis de los ensayos que comparan TDF frente a TAF muestra que las diferencias en la toxicidad renal u ósea se incrementan cuando se utilizan en pautas que incluyen potenciadores (RTV o COBI). Dada su menor toxicidad, TAF puede considerarse preferible a TDx, en especial en pacientes con alteraciones renales u óseas, o con mayor riesgo de desarrollarlas, y cuando se utilicen pautas que incluyan RTV o COBI. Por otra parte, TAF puede utilizarse con filtrados glomerulares superiores a 30 ml/min, mientras que TDx no está indicado por debajo de 50 ml/min. Se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por FTC/TAF y por ABC/3TC, que deberían administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados. La utilización de TFV como TDx puede considerarse una alternativa a TAF en regímenes sin potenciador, siempre que se excluya la presencia de alteración

renal o de alteración de la densidad mineral ósea, y no exista riesgo de desarrollarlas. No existe en la actualidad suficiente información que permita considerar como equivalentes terapéuticos a FTC y 3TC, por lo que el uso de uno u otro ITIAN en los regímenes seleccionados depende fundamentalmente de la experiencia disponible en su uso conjunto con los otros FAR de la combinación. La mayor toxicidad relacionada con el uso de ZDV, ddI y d4T no permite recomendar su uso en ninguna pauta de inicio.[47][48] Se debe determinar el HLA-B5701 en todos los pacientes antes de iniciar un régimen de TAR que contenga ABC por la reacción adversa que se puede producir.

Recomendaciones generales con ITIAN:

- Las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son FTC/TAF o ABC/3TC (A-I). Se recomienda su uso en coformulación (A-II).
- La combinación ABC/3TC, con un ITINN o un IP/p debe evitarse en pacientes con CVP elevada (más de 100.000 copias/mL) (A-I).

3.2.3.2 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITINN).

En España hay cuatro ITINN comercializados (NVP, EFV, ETR y RPV), y uno, doravirina (DOR), pendiente de aprobación. NVP, EFV y ETR, son inductores de algunas isoenzimas del citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos. EFV se administra QD (un comprimido de 600 mg/día, existiendo en presentación coformulada con FTC/TDx en un solo comprimido). Su principal limitación es la aparición frecuente de síntomas relacionados con el SNC al inicio del tratamiento y que, aunque suelen ser leves y transitorios, pueden ocasionar discontinuaciones del TAR. Por ello, EFV se debe evitar en algunas circunstancias tales como trabajos de riesgo que requieran concentración, turnos laborales cambiantes o trastornos psiquiátricos no controlados. En un análisis de cuatro grandes ensayos clínicos independientes se observó un mayor riesgo de presentar ideas de suicidio, intentos o suicidios consumados en los pacientes que recibían EFV (8,08 por 1,000 personas-año, vs. 3,66 por 1.000 personas-año hazard ratio 2,28, IC95% 1,27 a 4,1)). También se ha

comunicado un incremento de conductas suicidas en los pacientes del ensayo START que toman EFV comparado con sus controles no tratados. Esta asociación no se ha encontrado en dos estudios de cohortes. Con EFV también existe riesgo de exantema durante las primeras semanas, lo que se debe advertir al paciente[49].

RPV se administra QD un comprimido de 25 mg/día, existiendo también la presentación coformulada con FTC/TDF o con FTC/TAF en un solo comprimido, siempre con alimentos (al menos 390 Kcal) y está contraindicado su uso con inhibidores de la bomba de protones. No está recomendado en pacientes con CVP > 100.000 copias. No se recomienda el uso de NVP como TAR de inicio debido a su mayor toxicidad y a no haber demostrado la inferioridad con respecto a EFV. ETR (1 comprimido de 200 mg/12 h), no está aprobada por la EMA para el TAR de inicio[50].

Recomendaciones para ITINN:

- Actualmente no se considera preferente ninguna pauta basada en ITINN (A-I).
- DOR+FTC/TAF o DOR/3TC/TDF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio (A-I).
- En pacientes con CVP inferior a 100.000 copias/mL la combinación RPV/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio (B-III).
- RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP >100.000 copias/mL.

3.2.3.3 INHIBIDORES DE LA PROTEASA POTENCIADOS.

En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP cuando van potenciados con RTV o COBI. En la actualidad los IP/p disponibles en la clínica son seis: ATV, DRV, LPV, FPV, SQV y TPV, aunque este último está aprobado solamente para pacientes pretratados. Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden originar interacciones farmacológicas. COBI ha sido recomendado por la EMA para potenciar ATV o DRV, existiendo presentaciones coformuladas de DRV/c y ATV/c. Los IP se caracterizan por una elevada barrera genética que dificulta la selección de MR aun en situaciones desfavorables como la baja adherencia. Por otra parte, son los FAR

con peor perfil metabólico, asociándose a hiperlipidemia, aunque en menor medida en el caso de ATV y DRV.

DRV/r se utiliza en el TAR de inicio en dosis QD (un comprimido de 800 mg/día potenciado con 100 mg de RTV, o coformulado con 150 mg de COBI, o en un comprimido único que incluye DRV/c/FTC/TAF). El estudio ARTEMIS45 comparó DRV/r (800/100 mg, QD) frente a LPV/r en 689 pacientes que recibieron además FTC/TDF coformulados. A las 48 semanas DRV/r resultó no inferior a LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea de grado 2-4 y menores elevaciones de colesterol y triglicéridos que los tratados con LPV/r. A las 96 semanas, DRV/r resultó superior a LPV/r (en el análisis TLOVR, aunque no en el snapshot). Un 4% de los pacientes de la rama de DRV/r y un 9% de la rama de LPV/r abandonaron el tratamiento asignado. DRV/r se ha comparado también con ATV/r y con RAL (los tres administrados junto a FTC/TDF) en el estudio ACTG 525746, que incluyó 1809 pacientes. Tras 96 semanas, los 3 regímenes fueron equivalentes en eficacia virológica (DRV/r 85%, ATV/r 87% y RAL 90%), pero tanto en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad, como en el análisis snapshot DRV/r fue inferior a RAL y superior a ATV/r (DRV/r 73%, ATV/r 63%, RAL 89%). DRV/r se ha comparado con DTG en un ensayo clínico de TAR de inicio (FLAMINGO), en el que se observó una menor eficacia a 48 semanas de DRV/r, hecho motivado fundamentalmente por una mayor tasa de discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco y por efectos adversos [51].

La utilización de COBI como potenciador de los IP se valoró en el estudio 11451 en el que se comparó de forma ciega COBI frente a RTV como potenciador de ATV+FTC/TDF, en 692 pacientes sin TAR previo y con un FGe igual o superior a 70 mL/min. Se demostró la no inferioridad del tratamiento potenciado con COBI, aunque el estudio no demostró ventajas significativas de tolerabilidad con el nuevo potenciador. COBI ha sido aprobado como potenciador de ATV o DRV. El estudio AMBER ha comparado la administración de DRV/c con FTC/TDF o coformulado con FTC/TAF en un estudio ciego que incluyó 725 pacientes sin tratamiento previo⁵². La combinación

DRV/c/FTC/TAF demostró la no inferioridad a las 48 semanas. Se comunicaron porcentajes elevados de respuesta (88,4% y 91,4% de pacientes con CVP[52]).

Dos ensayos han evaluado la terapia doble con un IP/p más 3TC en el TAR de inicio (LPV/r+3TC, estudio GARDEL; DRV/r+3TC, estudio ANDES). Aunque ambas han confirmado la no inferioridad respecto a la terapia triple basada en el mismo IP/r, no se consideran entre las pautas recomendadas ya que la experiencia con DRV/r+3TC en este escenario es limitada (n=75) y LPV/r no aporta ventajas de simplicidad ni tolerabilidad respecto a otras opciones[53][54].

Recomendaciones:

- Actualmente no se considera preferente para TAR de inicio ninguna pauta basada en IP(A-I).
- Cuando se considere conveniente iniciar un tratamiento basado en IP se recomienda utilizar DRV/c/FTC/TAF (A-I) o DRV/r+FTC/TAF (QD) (A-III).

3.2.3.4. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA.

Los INI actualmente comercializados son: RAL, EVG y DTG. Un cuarto INI, bictegravir (BIC) ha completado los ensayos fase III en tratamiento de inicio y se encuentra en fase de aprobación en España. RAL fue el primer INI comercializado y con el que se tiene la mayor experiencia. Se utiliza en una pauta administrada dos veces al día (400 mg BID), o una vez al día (2 comprimidos de 600 mg QD)⁵⁶. Combinado con FTC/TDF, RAL BID ha demostrado ser superior a DRV/r y a ATV/r⁴⁶ y no inferior a EFV, alcanzando eficacia superior al cuarto y quinto año de seguimiento³⁹. Una dosis diaria de RAL 1.200 mg (administrada como 2 comprimidos de 600 mg) ha demostrado una eficacia no inferior y tolerancia similar a la de la dosis de 400 mg BID, ambas administradas junto a FTC/TDF. Aunque no existe evidencia directa del uso de RAL con FTC/TAF, este panel considera que las ventajas en seguridad mostradas en las comparaciones directas de TAF con TDF en pacientes sin tratamiento previo son suficientes para preferir esa combinación. No existe

suficiente evidencia para recomendar como preferente la utilización de RAL+ABC/3TC en el TAR de inicio.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg una vez al día (en algunas circunstancias se debe administrar dos veces al día) y no necesita potenciación. Se ha comparado en estudios en fase III con FAR de las tres familias que en algún momento han sido recomendados en el TAR de inicio, mostrando una eficacia superior a EFV, a DRV/r, y a ATV/r en mujeres. La comparación con RAL se realizó en un estudio doble ciego (SPRING-2), que confirmó la no inferioridad de DTG. Cabe destacar que no se ha seleccionado ninguna mutación de resistencia a DTG en ninguno de los ensayos clínicos en TAR de inicio, lo que hace pensar que DTG presenta una barrera a las resistencias superior a la RAL y EVG, aunque sus implicaciones clínicas todavía se encuentran en estudio. En estudios observacionales recientes en la vida real se han descrito un mayor número de discontinuaciones debido a eventos neuropsiquiátricos en pacientes que recibían DTG no observados previamente en ensayos clínicos. Estos resultados hay que interpretarlos con precaución porque tienen las limitaciones de los estudios observacionales. Así mismo, en mayo de 2018 las autoridades sanitarias emitieron una alerta ante el hallazgo, en un análisis preliminar de un estudio observacional en Botswana⁵⁹, de una incidencia de malformaciones del tubo neural superior a la esperada en neonatos cuyas madres estaban recibiendo DTG en el momento de quedarse embarazadas (0,67% frente al 0,12% en mujeres que recibían otros antirretrovirales, mayoritariamente EFV, según estimaciones de julio de 2018). Los resultados finales del estudio se esperan aún pero a la espera de más información se recomienda no utilizar DTG en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces ni durante el primer trimestre del embarazo^{[55][56]}.

Dos ensayos clínicos con el mismo diseño (GEMINI-1 y GEMINI-2), han comparado DTG+3TC (en biterapia) con DTG+TDF/FTC (una pauta triple de las consideradas preferentes) en un total de 1433 pacientes sin tratamiento previo y con CVP inferior a 500.000 copias. La biterapia demostró la no inferioridad frente a la terapia triple, manteniendo una alta eficacia a las 48

semanas (91% según el algoritmo snapshot). No se detectaron mutaciones de resistencias en la integrasa ni en la transcriptasa de ninguno de los pacientes con fracaso virológico confirmado. En el análisis planificado de subgrupos, los pacientes que iniciaron biterapia con un recuento de CD4+ inferior a 200/ μ L mostraron una baja eficacia en el análisis por snapshot (79%). Aunque la causa de esa baja eficacia no parece relacionada con una menor eficacia virológica, sino por discontinuaciones no relacionadas con el tratamiento, el pequeño número de pacientes en este subgrupo (65) no permite extraer conclusiones, por lo que la biterapia con DTG+3TC debería evitarse en el 29 Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tratamiento de inicio de pacientes con recuento de linfocitos CD4+ 500.000 copias/mL (estos últimos excluidos del estudio), hasta disponer de más información. Un 37% de los pacientes que iniciaron TAR en los últimos 10 años en la cohorte prospectiva española CoRIS presentaban un recuento de CD4+ 500.000 copias/mL o presentaban concepción por VHB o eran mujeres en edad fértil (Alejos B, datos no publicados), lo que limita la utilización de la combinación 3TC+DTG en un número importante de pacientes. Algunos expertos consideran que se necesita disponer de información sobre la eficacia de esta pauta más allá de 48 semanas antes de que pueda recomendarse su uso clínico[57].

Recomendaciones:

- Se consideran pautas preferentes de TAR de inicio las siguientes combinaciones: BIC/FTC/TAF (A-I) ; DTG/ABC/3TC o DTG+FTC/TAF (A-I), o RAL (400 mg BID o 1200 mg QD) + FTC/TAF (A-III).
- -En pacientes con CD4+ superiores 200/ μ L y CVP inferior a 500.000/mL la biterapia DTG+3TC se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio (A-I).
- La combinación EVG/c/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio (A-I).

FAMILIA.	COMBINACIÓN.	OBSERVACIONES.
INI	BIC/FTC/TAF*	-No consideraciones
	DTG/ABC/3TC*	-ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo -DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces -No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF*	-DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	RAL+FTC/TAF	-RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas. -Esta pauta debe ser considerada alternativa por su peor barrera a la resistencia frente a pautas preferentes
	DTG+3TC*	-No recomendado en pacientes con CD4+ menor de 200/mm ³ o CVP >500.000. -DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	EVG/c/FTC/TAF	-Es imprescindible evaluar posibles interacciones
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF	-Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) -Es imprescindible evaluar posibles interacciones
ITINN	DOR+FTC/TAF	-Existe una combinación de DOR/3TC/ TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no exista riesgo de desarrollarlas
	RPV/FTC/TAF	-No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL -Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN -Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones

Tabla 8. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida. Nota: *Pauta preferente.

3.2.4 Resistencia y adherencia al tratamiento.

Se estima que la prevalencia global en España de resistencias primarias en los genes de la transcriptasa inversa y la proteasa es del 7,9% . No obstante, la prevalencia de MR que afectan a los ITIAN e IP recomendados para el TAR de inicio es excepcional. La transmisión de resistencias en el gen de la integrasa en la actualidad es inferior al 0,5% por lo que el panel de expertos de GeSIDA sobre la utilidad clínica de las resistencias a antirretrovirales solo considera justificada la determinación basal de resistencia en los genes de la transcriptasa inversa y la proteasa y no en el de la integrasa, salvo evidencia de transmisión a partir de un paciente tratado con INI . En los pacientes naïve que van a iniciar biterapia con DTG+3TC, aunque la prevalencia de resistencia basal a 3TC/FTC (M184IV) es muy baja, es conveniente descartarla para evitar la monoterapia con DTG en el caso de que esta MR estuviese presente. En los pacientes con fracaso virológico es imperativo efectuar un estudio de resistencias para adecuar el nuevo TAR al perfil de mutaciones del VIH-1, incluyendo resistencias en el gen de la integrasa si el paciente ha fracasado a fármacos de esta familia[58].

Recomendaciones en relación a resistencias de TAR;

- Se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en la transcriptasa inversa y en la proteasa en todos los pacientes antes de iniciar el TAR (A-II).
- Solamente debe valorarse ampliar el estudio de resistencias a los inhibidores de la integrasa antes de iniciar el TAR si hay evidencia de transmisión a partir de un paciente tratado con estos fármacos (A-II).
- No es necesario esperar a conocer el resultado del estudio genotípico de resistencias para iniciar el TAR, excepto si se va a iniciar éste con ITINN (A-II). Se recomienda revisar la prueba de resistencia en cuanto esté disponible para realizar las modificaciones pertinentes del TAR si fuera necesario, especialmente si no se ha utilizado una pauta con alta barrera para la selección de resistencia o si se ha iniciado el TAR con DTG + 3TC (C-III).

- Se recomienda la realización de un estudio genotípico de resistencias del VIH1 en todos los pacientes con fracaso virológico, incluyendo resistencias en la integrasa si el régimen incluye un INI.

3.3 CAPILAROSCOPIA.

3.3.1 Introducción.

El estudio de la microcirculación comenzó en 1661 con la caracterización realizada por Malpighi, describiendo Maurice Raynaud, 200 años después, el fenómeno que lleva su nombre. En la década de 1970, Hildegard Maricq describe alteraciones capilares en pacientes con enfermedades autoinmunes, encontrando en la esclerosis sistémica un patrón característico. Las contribuciones recientes más significativas fueron realizadas por Ariane Herrick [59] en las alteraciones funcionales y por Maurizio Cutolo [60] en la descripción de las diferentes fases evolutivas del daño microvascular en la esclerosis sistémica.

La capilaroscopia es una técnica de estudio que permite obtener imágenes directas in vivo de la microcirculación cutánea. Constituye un método accesible y no invasivo para analizar las anomalías microvasculares, por lo que puede utilizarse en niños y adultos. En la actualidad se ha demostrado su utilidad en múltiples dolencias, principalmente en el fenómeno de Raynaud y otras enfermedades autoinmunes. La capilaroscopia se realiza en el lecho ungueal del segundo al quinto dedo de ambas manos con la finalidad de encontrar un patrón capilaroscópico específico. El patrón de normalidad se caracteriza por la presencia de 7-11 capilares por milímetro dispuestos en forma de «U» invertida. Los patrones patológicos muestran alteraciones morfológicas y estructurales como: ectasias, capilares gigantes, hemorragias patológicas, áreas avasculares y neoangiogénesis[61].

En los últimos años, la capilaroscopia del pliegue ungueal (CPU) ha sido utilizada como herramienta diagnóstica complementaria, permitiendo detectar el daño microvascular precoz mediante el análisis de la arquitectura y

funcionalidad de la microcirculación. La CPU es una técnica que consiste en la observación in vivo de la microcirculación capilar en el pliegue ungueal proximal de las manos. Dependiendo del tipo de instrumento con que se realice, se podrán obtener datos anatómicos o funcionales. Métodos altamente sofisticados como la videocapilaroscopia (microscopía estereoscópica) permiten caracterizar alteraciones en la arquitectura vascular y al mismo tiempo del flujo en la microcirculación. En la práctica clínica, el dermatoscopio manual (microscopía de epiluminiscencia) es el utilizado con mayor frecuencia. La CPU tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva, inocua, de fácil realización y bajo costo, presentando como desventajas la falta de estandarización del método así como la larga curva de aprendizaje[62].

3.3.2 Microcirculación.

La principal función de la microcirculación es el intercambio y distribución de oxígeno y nutrientes a los tejidos, así como la eliminación de dióxido de carbono y productos de desecho. La vasculatura de la microcirculación consiste en los vasos más pequeños de todo el cuerpo: arteriolas, capilares y vénulas. Los capilares están formados por una rama arterial, un asa capilar y una rama venosa. La rama arterial es más estrecha que la venosa, con un radio de 1:1,2-1,5. Este patrón se encuentra en todos los órganos del cuerpo humano, excepto en el hígado, el bazo y la médula ósea[63].

Como hemos comentado anteriormente el principal objetivo de la microcirculación es el transporte de nutrientes hacia los tejidos y la eliminación de los restos celulares. Las arteriolas pequeñas controlan el flujo sanguíneo hacia cada tejido y, a su vez, las condiciones locales de los tejidos controlan los diámetros de las arteriolas; es decir, que cada tejido controla, en la mayoría de los casos, su propio flujo sanguíneo dependiendo de sus necesidades individuales. Las paredes de los capilares son finas, construidas con una sola capa de células endoteliales muy permeables, por lo que el agua, los nutrientes de la célula y los restos celulares pueden intercambiarse con rapidez y fácilmente entre los tejidos y la sangre circulante. La circulación periférica de

todo el organismo tiene alrededor de 10.000 millones de capilares con una superficie total estimada de 500-700 m² (una octava parte de la superficie total de un campo de fútbol). En realidad, es muy raro que cualquier célula funcione ante aislada del organismo esté alejada más de 20-30 μm de un capilar[64].

A) Estructura de la microcirculación y del sistema capilar:

La microcirculación de cada órgano está organizada para atender sus necesidades específicas. En general, cada arteria nutricia que entra en un órgano se ramifica seis u ocho veces antes de que las arterias sean suficientemente pequeñas para denominarse arteriolas, que, en general, tienen diámetros internos de solo 10-15 μm . Entonces las arteriolas se ramifican entre dos y cinco veces, alcanzando diámetros de 5 a 9 μm en sus extremos cuando aportan la sangre a los capilares. Las arteriolas son vasos muy musculares y sus diámetros son muy variables. Las metaarteriolas (las arteriolas terminales) no tienen una capa muscular continua, sino fibras musculares lisas rodeando el vaso en puntos intermitentes.

En el punto en el que cada capilar verdadero se origina de una metaarteriola hay una fibra muscular lisa que rodea el capilar. Esta estructura se conoce como esfínter precapilar. Este esfínter abre y cierra la entrada al capilar. Las vénulas son mayores que las arteriolas y tienen una capa muscular mucho más débil. A pesar de ello, la presión de las vénulas es mucho menor que la de las arteriolas, por lo que las vénulas aún pueden contraerse considerablemente, a pesar de su capa muscular débil[64][65] (Figura 5).

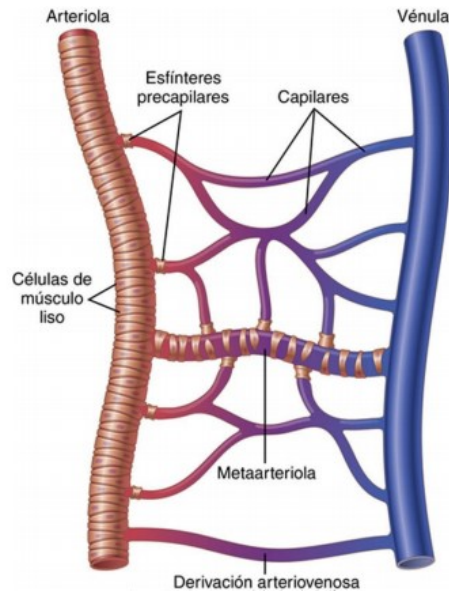


Figura 5. Esquema del sistema capilar. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica 2017.

La estructura ultramicroscópica de las células endoteliales típicas de la pared capilar como se ven en la mayor parte de los órganos del cuerpo, en especial en los músculos y el tejido conjuntivo. Obsérvese que la pared está compuesta por una capa unicelular de células endoteliales y rodeada por una membrana basal muy fina en el exterior del capilar. El grosor total de la pared capilar es de solo unas 0,5 μm , el diámetro interno del capilar es de 4-9 μm , apenas suficiente para el paso de los eritrocitos y otras células sanguíneas exprimidas (Figura 6).

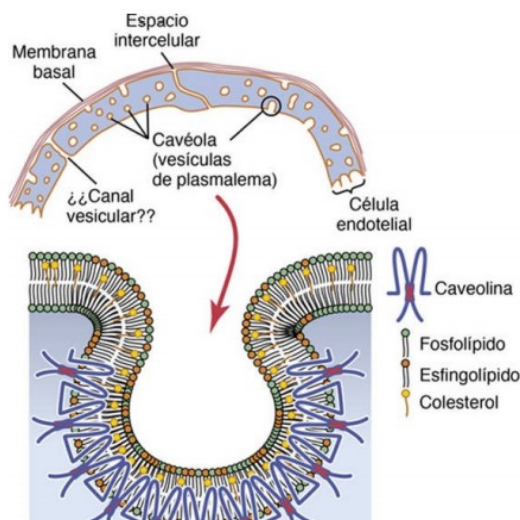


Figura 6. Estructura del capilar. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica 2017.

B) Flujo de sangre en los capilares:

La sangre no fluye continuamente a través de los capilares, sino que lo hace de forma intermitente apareciendo y desapareciendo cada pocos segundos o minutos. La causa de esta intermitencia es el fenómeno conocido como vasomotilidad, lo que significa la contracción intermitente de las metaarteriolas y esfínteres precapilares (y, a veces, también de las arteriolas muy pequeñas).

- Regulación de la vasomotilidad; El factor más importante que afecta al grado de apertura y cierre de las metaarteriolas y de los esfínteres precapilares, y que se ha descubierto hasta la fecha, es la concentración de oxígeno en los tejidos. Cuando la velocidad de utilización del oxígeno por el tejido es mayor, de forma que la concentración de oxígeno tisular disminuye por debajo de lo normal, se activan los períodos intermitentes del flujo sanguíneo capilar más a menudo y la duración de cada período del flujo es más prolongada, con lo que se permite que la sangre capilar transporte mayores cantidades de oxígeno (y de otros nutrientes) hacia los tejidos.
- Función media del sistema capilar; A pesar de que el flujo sanguíneo a través de cada capilar es intermitente, hay tantos capilares en los tejidos que su función global termina por ser superada, es decir, hay una velocidad media del flujo sanguíneo a través de cada lecho capilar tisular, una presión capilar media dentro de los capilares y una velocidad de transferencia media de las sustancias entre la sangre de los capilares y el líquido intersticial circundante.

C) Intercambio de sustancias a través de la membrana capilar.

El medio más importante por el cual se transfieren las sustancias entre el plasma y el líquido intersticial es la difusión. La difusión es consecuencia del movimiento térmico de las moléculas de agua y de otras sustancias disueltas en el líquido, con las distintas moléculas e iones desplazándose primero en una dirección y luego en otra, rebotando aleatoriamente en cada una de ellas.

- Las sustancias liposolubles difunden directamente a través de las membranas celulares del endotelio capilar.
- Las sustancias hidrosolubles y no liposolubles difunden solo a través de los «poros» intercelulares en la membrana capilar.

D) Intersticio y líquido intersticial.

Una sexta parte del volumen total del organismo consiste en espacios entre las células, que colectivamente se conoce como el intersticio. El líquido de estos espacios se denomina líquido intersticial.

- El líquido del intersticio deriva por filtración y difusión de los capilares. Contiene casi los mismos componentes que el plasma, excepto por concentraciones mucho más bajas de proteínas, porque las proteínas no atraviesan los poros de los capilares. El líquido intersticial queda atrapado principalmente en los diminutos espacios que hay entre los filamentos de proteoglicanos. Esta combinación de filamentos de proteoglicano y líquido atrapado dentro de ellos tiene las características de un gel y, por tanto, se conoce como gel tisular.
- Aunque casi todo el líquido del intersticio está atrapado dentro del gel tisular, a veces también hay pequeños riachuelos de líquido «libre» y pequeñas vesículas de líquido libre, lo que significa que carece de moléculas de proteoglicano y, por tanto, puede fluir libremente.
- La cantidad de líquido «libre» presente en los tejidos normales es pequeña, mucho menor del 1%. Por el contrario, cuando se desarrolla edema en los tejidos, estos bolsillos y riachuelos pequeños de líquido libre se expanden mucho hasta que la mitad o más del líquido del edema comienzan a fluir libremente, independientemente de los filamentos de proteoglicano.

E) Filtración de líquidos.

- La presión hidrostática en los capilares tiende a empujar el líquido y a las sustancias disueltas a través de los poros capilares dentro de los espacios intersticiales. Por el contrario, la presión osmótica provocada por las proteínas plasmáticas (lo que se conoce como presión coloidosmótica) tiende a provocar el movimiento del líquido por ósmosis desde los espacios intersticiales hacia la sangre. Esta presión osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas normalmente previene la pérdida significativa de volumen de líquido desde la sangre hacia los espacios intersticiales[64][65][66].

3.3.3 Capilaroscopia básica.

El capilaroscopio clínico clásico es básicamente un microscopio óptico binocular que permite la visión tridimensional (estereomicroscopio) con capacidad para ofrecer aumentos de 20 a 200 veces, aunque el aumento medio más útil es el de 100. Un aumento de 20-50X permite una visión panorámica del lecho capilar periungueal de todo el dedo, ideal para comenzar la exploración. El de 100X ofrece la visión de un área concreta. Aumentos superiores (150-200X) permiten la exploración más detallada de pocos capilares, no permitiendo la comparación con los adyacentes.

Se trata de una herramienta que permite valorar alteraciones morfológicas que se producen a nivel de los capilares peringueales. Como desventaja no permite el estudio de acontecimientos dinámicos como puede ser la velocidad de la sangre que requieren otras técnicas más complejas.

La Capilaroscopia del pliegue Ungueal (CPU) técnicamente puede ser realizada con dispositivos ópticos de varios tipos: oftalmoscopio, dispositivos de fotografía, microscopio óptico convencional, pero la reciente introducción de aparatos de videomicroscopía con sondas ópticas de contacto ha representado un salto grande de calidad en el estudio de la microcirculación, brindando una serie de ventajas respecto a los instrumento precedentemente utilizados (entre ellos podemos mencionar: una agradable visualización de la superficie cutánea, y archivo de imágenes en formato digital con posibilidad de impresión inmediata)[67] (Figuras 7 y 8).



Figura 7 Capilaroscopio

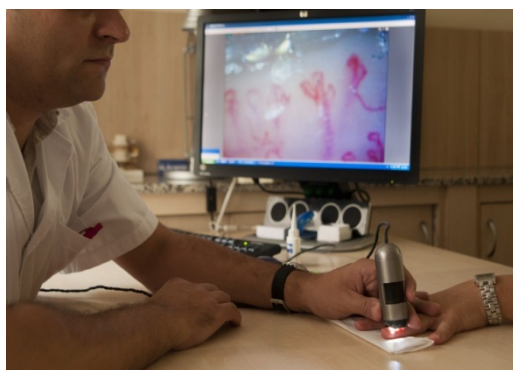


Figura 8. Capilaroscopia electrónica

La capilaroscopia clínica se basa en el estudio cualitativo con algunos parámetros semicuantitativos, teniendo esta forma de evaluación una buena correlación con la clínica y entre observadores experimentados, sin necesidad de tener que usar métodos cuantitativos. Sin embargo, pueden ir incorporándose a la clínica diaria algunas mediciones simples mediante el uso del software recomendado. Actualmente existen otras técnicas (láser-Doppler, lactecemia digital, termografía...) capaces de estudiar con precisión las alteraciones vasculares a este nivel, reservándose principalmente para investigación[68].

3.3.4 Técnica de capilaroscopia pliegue ungueal.

La CPU se realiza preferiblemente en un ambiente que preserve una temperatura entre 20 y 22°C durante 15 minutos previos al estudio. El paciente debe abstenerse de fumar idealmente 12 horas previas a la visualización de capilares y no debe realizarse procedimientos cosméticos [62]. Debe ser efectuada en todos los dedos (exceptuando en aquellos con infecciones o traumas recientes del lecho ungueal) ya que las alteraciones morfoestructurales de los capilares pueden encontrarse, a veces en áreas limitadas, sobre todo en la fase inicial de determinadas patologías. Las condiciones de mejor visibilidad de los capilares vienen ofrecidas por el cuarto y el quinto dedo de la mano “no dominante”. Esto es debido a que a este nivel la piel posee una mayor transparencia respecto a la piel de los otros dedos. El paciente debe asumir preferiblemente la posición sentada o extendida con la palma de la mano apoyada al plano de observación, evitando el mínimo movimiento que pueda alterar la calidad de la imagen. La aplicación de aceite de inmersión (mejor aún aceite de cedro) es indispensable para eliminar la interferencia óptica provocada por la presencia de aire en el lente y sobre todo para obtener una visibilidad más nítida de la red microvascular. Es importante recordar que una exagerada presión sobre la superficie ungueal puede interrumpir el flujo sanguíneo y en consecuencia, producir imágenes difícilmente interpretables[69].

El eje de iluminación indicado para la realización de la prueba debería tener una inclinación de 45-60° con respecto a la superficie del dedo. Esta fuente de luz debe ser de bajo voltaje a fin de que el calor no altere el estado de la circulación.

El sitio de realización más práctico es en pliegues ungueales proximales de los dedos de las manos, que deben estar limpios, sin perionixis y sin esmalte de uñas. Estas zonas se caracterizan por presentar una disposición capilar paralela a la superficie cutánea permitiendo la visualización completa del asa capilar (Figura 9)[70].

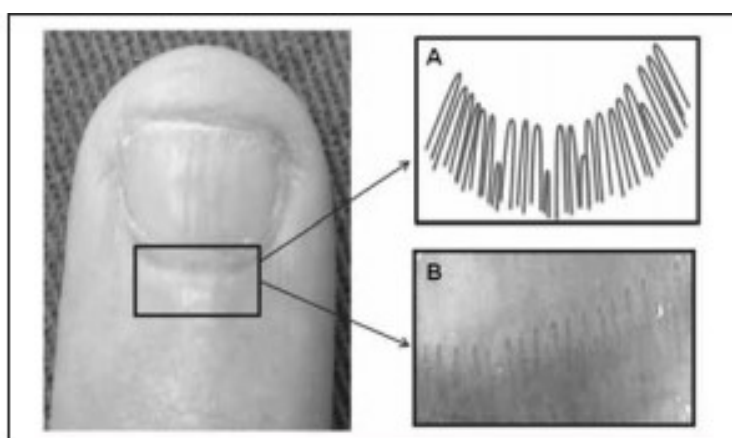


Figura 9. Esquema de pliegue ungueal. Fuente: desconocida

3.3.5 Signos capilaroscópicos.

7.4.1 Signos capilaroscópicos normales. Morfología del capilar.

Los capilares, como ya se ha mencionado arriba, transcurren paralelos a la superficie cutánea en el lecho ungueal. Durante el examen se evalúan los capilares que se encuentran en la fila distal o próximos al pliegue ungueal. Normalmente se visualizan siete a doce capilares por milímetro dispuestos en forma de “empalizada” o de “U invertida”¹² (Figura 8). Cada capilar está compuesto por una rama arteriolar (aferente) y venosa (eferente) que se unen distalmente. Estas ramas son simétricas, con morfología homogénea y pueden medir entre 200 y 250 micras de longitud. Inferiormente a las hileras de capilares pueden observarse unos vasos de mayor tamaño que representan el plexo venoso subpapilar que está presente en el 60% de la población normal (Figura 9) [71].



Figura 10. Capilares con distribución

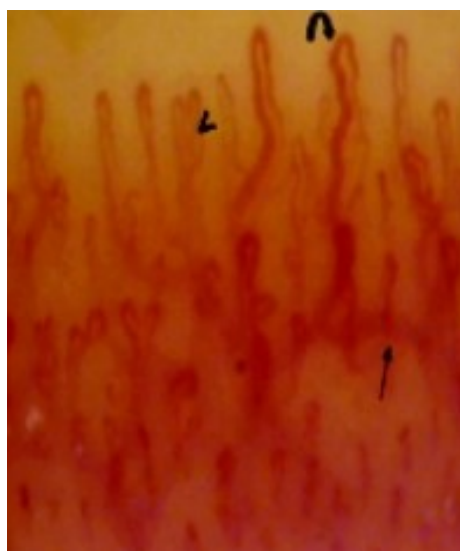


Figura 11. Capilares en forma de "U" en "empalizada".

En el sujeto sano la morfología de los capilares periungueales generalmente tiende a mantenerse constante en el tiempo. Es importante recalcar que la arquitectura de la red microvascular puede presentar un amplio grado de variabilidad interindividual. Algunos trabajos demuestran que en un 10% de sujetos sanos es posible evidenciar alteraciones de la estructura capilar, las cuales pueden ser determinadas por varios factores como la constitución física, la actividad laboral, la edad, el sexo y la raza [71].

Los principales parámetros que deben ser objeto de evaluación en cada examen capilaroscópico son:

1. Longitud.
2. Diámetro.
3. Densidad.
4. Plexo venoso.
5. Anormalidades morfológicas.

1. Longitud: Es variable y está condicionada por el grado de transparencia cutánea. Viene mejor representada, como previamente se había mencionado, a nivel del cuarto y quinto dedo donde los ejes aparecen mayores y el plexo venoso sub-papilar es más visible.

2. **Diámetro:** El trayecto arterial (aferente) tiene un diámetro variable entre 6 y 9 mm mientras que el venoso (eferente) entre 8 y 20 μm ¹⁰. La relación trayecto aferente/eferente habitualmente no es mayor de 2:1.
3. **Densidad:** A nivel periungueal la cantidad de capilares generalmente oscila entre nueve y trece por milímetro. Al interior de cada papila dérmica se encuentran normalmente uno o tres capilares.
4. **Plexo venoso sub-papilar:** Su visualización depende de la transparencia cutánea. Es visible en un tercio de los sujetos sanos y se presenta como una red milimétrica con vasos de mayor calibre respecto a los capilares.
5. **Anormalidades morfológicas:** Se observan raramente en el sujeto sano. Las más relevantes son: tortuosidades, ectasias regulares, neoangiogénesis y depósitos de hemosiderina.

En la siguiente tabla (Tabla 9) se resumen las características principales de una capilaroscopia sin anomalías[72].

CARACTERÍSTICAS	CAPILAROSCÓPICAS
Transparencia y visibilidad.	Los capilares son visibles.
Edema pericapilar.	Ausente.
Plexo venoso subpapilar.	Visible en >30% de las personas sanas.
Arquitectura capilar.	Capilares perpendiculares al borde de la uña.
Morfología capilar.	Con forma de "U" invertida.
Diámetro del bucle capilar.	<20 μm .
Tortuosidad.	Normalmente ausente.
Aros dilatados y gigantes.	Ausentes.
Neoangiogenesis	Ausentes.
Microhemorragias.	Normalmente ausentes.
Densidad capilar.	7 a 12 capilares /mm.
Áreas avasculares	Ausentes.

Tabla 9. Adaptada de Chojnowski et al., 2011.

3.3.6 Alteraciones capilaroscópicas.

La microcirculación puede presentar diversas alteraciones en su estructura, afectando por tanto al tamaño capilar, su morfología, su densidad capilar, formación de microhemorragias y congestión produciendo:

1. Tortuosidades y Ramificaciones.
2. Aumento del diámetro de los capilares.
3. Neoangiogénesis.
4. Hemorragias o trombosis.
5. Reducción densidad de capilares.
6. Halo.

1. Tortuosidades y ramificaciones:

Se describe sinuosidades patológicas o tortuosidades una alteración en la morfología del capilar consistente en que los capilares presentan irregularidades en su trayectoria presentando bucles en forma de caduceo o “pinzas de cangrejo” que en sus formas extremas pueden asemejarse a la figura de “sacacorchos”. Estas alteraciones para que puedan ser valoradas como relevantes deben alcanzar al menos una proporción superior al 10% de los capilares presentes en el estudio capilaroscópico.

En ocasiones el capilar puede abrirse en forma de “ramo” en un determinado punto, adquiriendo el nombre de ramificación. Estos capilares ramificados pueden asociarse a diferentes enfermedades del tejido conectivo.

Es importante mencionar que un modesto número de tortuosidades puede observarse con relativa frecuencia en personas sanas, especialmente en ancianos. La presencia de una importante tortuosidad de los capilares (mayor del 20%) ha sido reportada en diversos cuadros de interés reumatológico como el lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Behçet y en los “escleroderma spectrum disorders” [73].

2. Aumento del diámetro de los capilares:

Se define como ectasia el aumento del diámetro de los capilares a más de 20 μm . Esta alteración se presenta en una amplia gama de patologías como el FR, ES, DM, la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, la acrocianosis y en las teleangiectasias hemorrágicas benignas. Las ectasias pueden ser clasificadas en regulares e irregulares (en este último caso el capilar se presenta con un aspecto microaneurismático). La terminología de megacapilar se reserva a las asas homogéneamente dilatadas que presentan un diámetro mayor a 50 μm . Las ectasias y los megacapilares se consideran anomalías estructurales que caracterizan las fases más precoces de enfermedad en pacientes con ES[74][75] (Figura 12).



Figura 12. Diagrama de las principales alteraciones morfológicas capilares a identificar mediante capilaroscopia. 1: capilar tortuoso. 2: dilatación eferente 3: megacapilar 4: ramificaciones 5 Plexo venoso subcapilar. (Esquema adaptado del Manual de Capilaroscopia, Dra. M. L. Sormani de Fonseca. Buenos aires, Argentina, 2000.

3. Neoangiogénesis:

Un proceso activo de angiogénesis es uno de los elementos que más caracteriza el “scleroderma pattern”. No es nada más que la traducción de un desesperado esfuerzo de compensación a la progresiva reducción de la densidad capilar que a su vez puede ser indicador de daño endotelial generalizado. Su forma de presentación es polimorfa e incluye: capilares en “forma de árbol” o “de canasta” o la presencia de cuatro o más capilares dentro

de la papila dérmica. Es particularmente visible en pacientes con DM, diabetes mellitus y psoriasis[76].

4. Hemorragias y trombosis:

Las microhemorragias se consideran como tales las que se encuentran en a nivel de la última fila capilar, suelen indicar el estado evolutivo de una microangiopatía o la intensidad de los fenómenos vasomotores.

La lesión de la pared capilar puede determinar la presencia de extravasación hemática que se reconoce con facilidad. al examen capilaroscópico, aunque haya pasado ya una considerable cantidad de tiempo (en tal caso se evidencian bajo forma de hemosiderina) La presencia de alteraciones hemorrágicas puede observarse también en sujetos sanos y puede ser debida a microtraumas, onicofagia o manicure. Así también pueden estar presentes en el grupo de los “scleroderma spectrum disorders”, generados por la presencia de una gran cantidad de capilares ectásicos. En algunos casos existe un retraso del flujo hemático a nivel de los capilares, sobre todo si existen factores predisponentes como el síndrome antifosfolípido o las alteraciones de la coagulación, que determinan la formación de microtrombos fáciles de identificar al examen capilaroscópico[60][77] (Figura 13).

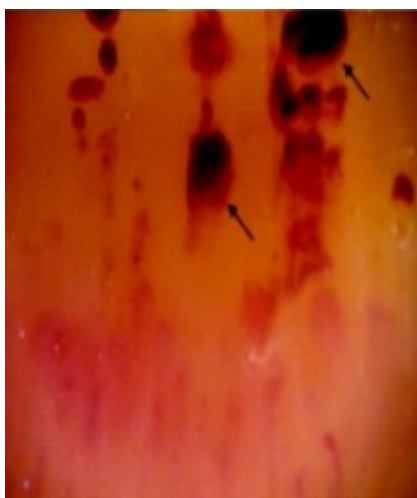


Figura 13. Hemorragia. Marcada heterogenicidad morfológica de capilares con presencia de evidentes depósitos de hemosiderina “en cascada” expresión de un evento hemorrágico o trombótico. (Restrepo JP et al. Rev Colombiana de Reumatología. Vol15.No 3.2008).

5. Reducción densidad capilar:

El número normal de capilares a nivel periungueal oscila entre 9-13/mm y se considera una disminución de la densidad cuando aparece un número de asas de capilar inferior a esta cifra.

Es una de las expresiones más características de la ES. Consiste en la formación de áreas avasculares (ausencia de capilares por un tracto superior a 500 μ m)⁴ ocasionada por la muerte capilar. Esta anomalía tiene un significado pronóstico y caracteriza a las clases de mayor agresividad y de violenta evolución de la ES. Tal es su importancia, que es sobre la base de su presencia o ausencia que se delimitan las variantes del “scleroderma pattern”(Figura 14).

1. “scleroderma pattern tipo slow”: capilares ectásicos con ausencia de áreas vasculares.
2. “scleroderma pattern tipo active”: alteraciones microangiopáticas asociadas a áreas avasculares.

En los años 80 fue publicado uno de los primeros trabajos que propuso una escala cuantitativa de la densidad capilar. Tal escala aún queda vigente en la actualidad, representando uno de los pilares básicos para los reumatólogos que utilizan la capilaroscopia[78].

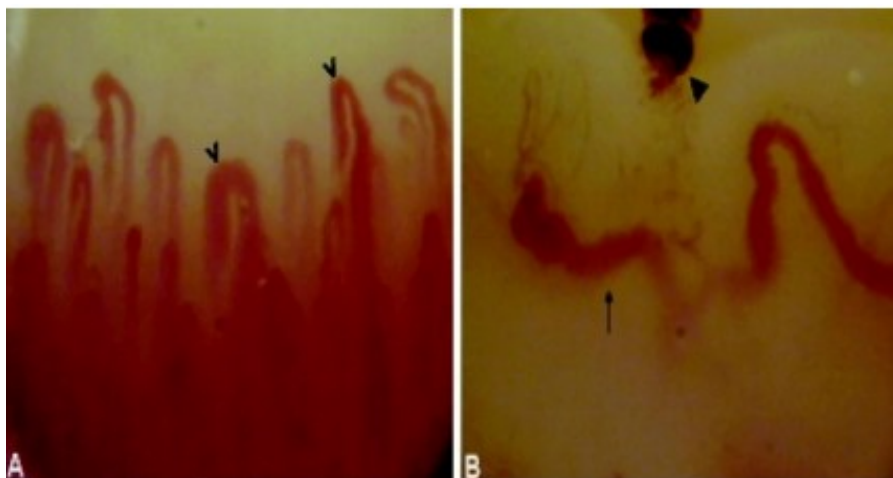


Figura 14. A). Evidentes ectasias difusas que envuelven prevalentemente a los capilares de la última fila del lecho ungueal. La morfología de tales capilares es relativamente heterogénea en función a las diversas variaciones del diámetro. Estas características delinean un cuadro de "scleroderma patterns low". B). Marcada reducción de la densidad de los capilares caracterizada por la pérdida casi total de los mismos. Se evidencia simplemente el plexo venoso sub-papilar y una microhemorragia, expresión de muerte capilar, expresión típica de un "scleroderma pattern active" (Restrepo JP et al. Rev Colombiana de Reumatología. Vol15.No 3.2008).

6. Halo o área de congestión:

En situaciones en las que se puede objetivar un edema, tanto inflamatorio como por éstasis u otro mecanismo se produce un aclaramiento del fondo capilaroscópico, subrayándose los contornos, dando lugar a un "halo" alrededor del capilar.

3.3.7 Patrones capilaroscópicos.

Se describen tres patrones en base a la presencia de las alteraciones arriba mencionadas los cuales siempre deben ser contemplados en el contexto clínico de cada paciente.

Patrón normal: hasta 10% de los sujetos normales presentan alguna alteración, de manera que la presencia de alteraciones aisladas no indica enfermedad. Los capilares se disponen con una densidad normal (en empalizada), paralelos entre sí, finos con forma de horquilla o de "u", con escasos entrecruzamientos y tortuosidad.

Patrón tortuoso: predomina la tortuosidad capilar donde si bien se trata de un patrón inespecífico, ha sido reportado en el lupus eritematoso sistémico como el más característico.

Patrón esclerodermiforme (SD): se caracteriza por la presencia de capilares dilatados, destrucción capilar con formación de espacios avasculares y microhemorragias. Las ramificaciones y la pérdida de la polaridad capilar aparecen en etapas evolucionadas de la enfermedad. Este patrón es el mejor caracterizado, descrito inicialmente para la esclerosis sistémica (ES), observado también en la dermatomiositis y en la enfermedad mixta del tejido conectivo. En la ES se describen tres fases evolutivas dentro del patrón SD, a saber, las fases temprana, activa y tardía[79][62].

3.3.8. Utilidad de Capilaroscopia patologías reumatológicas.

La capilaroscopia se considera como una de las mejores técnicas diagnósticas no invasivas para el estudio de la microcirculación en vivo.

En los últimos años la utilización de la capilaroscopia se ha considerado una herramienta fundamental para la identificación de afectación microangiopática. Se ha demostrado su utilidad en enfermedades como esclerosis sistémica (ES), Lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, dermatomiositis, síndrome antifosfolípido (SAF), pero sobre todo en Fenómeno de Raynaud[80].

A) Fenómeno de Raynaud y esclerosis sistémica:

El fenómeno de Raynaud se considera una respuesta exagerada vasoespástica al frío o emociones. La respuesta clásica es la de palidez (fase de isquemia), color azulado (desoxigenación) y eritema (reperfusión). La capilaroscopia permite una monitorización de la progresión de una microangiopatía, estudiar la severidad y establecer el riesgo de una evolución agresiva. Ha demostrado eficacia permitiendo distinguir la forma primaria de la secundaria a alguna enfermedad del tejido conectivo con afectación de la

microcirculación. La observación de un patrón esclerodérmico temprano en relación con la presencia de anticuerpos específicos (anticentrómero y antitopoisomerasa) y fenómeno de Raynaud orientan al diagnóstico de ES en fase temprana. Se ha observado una asociación entre el compromiso vascular periférico en la ES y el patrón esclerodérmico activo con la aparición de úlceras digitales. El patrón esclerodérmico tardío con la presencia de gran avascularidad se ha relacionado como factor pronóstico de mortalidad.

La importancia de y utilización de capilaroscopia ha aumentado en el tiempo progresivamente tanto es así que desde 2013 las anomalías capilaroscópicas se han introducido como criterios diagnósticos de ES[81][82][83].

B) Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC):

El término EMTC se utiliza para describir a un grupo de pacientes que presentan características de una combinación de enfermedades sistémicas autoinmunes, principalmente de lupus, esclerodermia y dermatomiositis, siendo el síntoma común más frecuente el Fenómeno de Raynaud.

Las alteraciones capilaroscópicas en la EMTC son similares a las de la esclerodermia en el 50% de los casos, con frecuentes tortuosidades en forma de arbusto. Se ha planteado que el estudio capilaroscópico podría ser de utilidad como marcador de actividad y de pronóstico (Figura 14).

C) Dermatomiositis:

El 70% de los pacientes con dermatomiositis presentan alteraciones en la capilaroscopia periungueal. En más del 60-80% de los pacientes se pueden observar alteraciones capilaroscópicas similares a las de la ES. Los hallazgos microvasculares son similares tanto en la dermatomiositis clásica como en la paraneoplásica, la amiotrófica y la juvenil. Para considerarse el diagnóstico de dermatomiositis deben encontrarse al menos 2 de las siguientes características: megacapilares, pérdida de capilares, desorganización de la distribución de estos, capilares en arbusto, tortuosos o hemorragias. Existe una

correlación positiva de patrón SD con el compromiso pulmonar intersticial. El hallazgo de microtrombosis se relaciona con un mal pronóstico [62][83] (Figura 15).

D) Lupus eritematosos sistémico (LES):

El LES no presenta cambios microvasculares específicos. Incluso el 30% de los pacientes con LES presentan un patrón capilaroscópico normal, por lo cual, el estudio normal no descarta la enfermedad. Las alteraciones capilaroscópicas son más frecuentes en pacientes con LES que se asocia a fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti U1-RNP20 o anticuerpos anticardiolipinas. Las alteraciones capilaroscópicas más típicas incluyen la presencia de un patrón tortuoso (capilares en sacacorchos o tirabuzón); también se han descrito otras alteraciones, como dilataciones capilares y un plexo venoso subpapilar prominente. La presencia de anomalías capilares importantes pronostica un curso clínico severo [84] (Figura 16).

E) Artritis reumatoide (AR):

En la artritis reumatoide se ha descrito la presencia de un plexo venoso subpapilar extensamente visible, con hemorragias capilares. Las asas suelen ser filiformes y su longitud está aumentada. Los cambios más acentuados se presentan en los pacientes que cursan con fenómeno de Raynaud, compromiso poliarticular o anticuerpos antinucleares con factor reumatoide positivo⁸. Es importante recordar que existen muchas entidades que presentan alteraciones microvasculares, desde enfermedades reumáticas como el síndrome de Sjögren y el síndrome antifosfolípido hasta la psoriasis, la diabetes o la hipertensión. Actualmente se están estudiando los patrones capilaroscópicos de cada una de estas entidades.

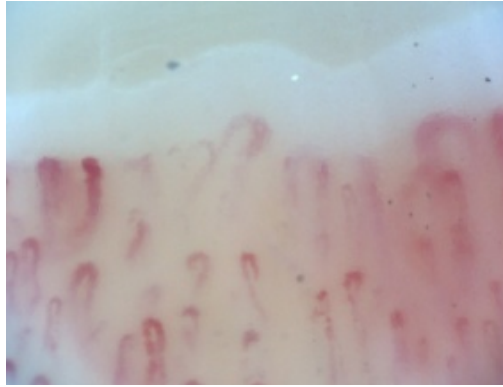


Figura 14. EMT Capilares gigantes, tortuosos. Capilares gigantes, tortuosos y áreas avasculares y áreas avasculares.

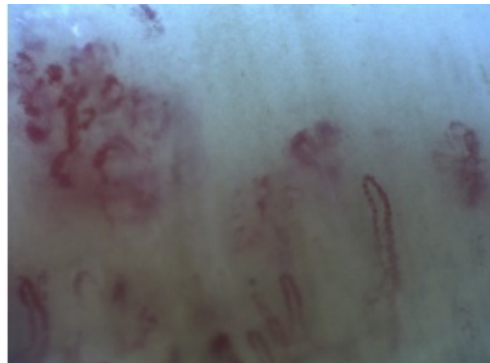


Figura 15. Dermatomiositis. Megacapilares, capilares en arbusto y pérdida de capilares con desorganización de la distribución de estos.



Figura 16. Lupus eritematoso sistémico. Patrón tortuoso con un plexo venoso superficial prominente.

F) Síndrome antifosfolípido (SAF):

Los pacientes con síndrome antifosfolípido muestran microhemorragias simétricas. Las anomalías morfológicas se encuentran en el SAF primario y secundario. La variación en la longitud del bucle es considerablemente más frecuente en el SAF primario, mientras que las microhemorragias son más evidentes en los casos de SAF secundario a LESc[85].

G) Enfermedad de Behçet:

Algunos autores analizaron los hallazgos capilaroscópicos de una cohorte de 128 pacientes con la enfermedad de Behçet encontrando anomalías discretas en el 40% de la muestra consistentes en un aumento del diámetro capilar en un 26%, microhemorragias en el 16% y pérdida capilar en un 2%[86].

H) Síndrome de Sjögren:

Existen pocos datos al respecto. Revisando la literatura, Copobianco et al describió e una cohorte de 61 pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren sin fenómeno de Raynaud objetivando únicamente anomalías no específicas, como capilares tortuosos e irregulares y aumento de la visibilidad del subpapilar plexo venoso, en el 29,5% de 61 individuos con síndrome de Sjögren primario[87].

7.4.5. Capilaroscopia en VIH:

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes VIH se han estudiado ampliamente en los últimos años, sin embargo, se ha prestado mucho menos atención al aspecto de la microcirculación por medio de la capilaroscopia en pacientes VIH.

Realizando una revisión de la literatura científica podemos poner en valor el trabajo de Maggi P et al. cuyo objetivo fue investigar las características morfológicas y funcionales en pacientes VIH, comparando dichos resultados con los de sujetos sanos y afectados por esclerodermia mediante una capilaroscopia analizando el flujo sanguíneo mediante laser.

Los resultados fueron que los pacientes VIH parecen tener un sistema alterado de regulación de la microcirculación, en particular para la vasoconstricción, con el consiguiente mayor tiempo de reperusión del territorio capilar[88].

3.4 VIH y Enfermedad cardiovascular.

3.4.1 Introducción.

La enfermedad cardiovascular (ECV), es la principal causa de muerte en todo el mundo. Se espera que las muertes cardiovasculares globales anuales aumentarán de 16.7 millones en 2002 a 23.9 millones para 2030. El VIH ha contribuido significativamente a las tasas de mortalidad en muchos países durante las últimas tres décadas. Sin embargo, la introducción de una terapia antirretroviral (TAR) ha reducido sustancialmente la mortalidad relacionada con el SIDA. En consecuencia, la mortalidad no relacionada con el VIH, como la atribuible a la ECV, se ha vuelto cada vez más importante para el estimado de 33.3 millones de personas que viven con el VIH[89].

La enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por VIH estaría en relación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, con formas de inflamación vascular y disfunción endotelial inducidas por el propio VIH y el TAR, y con las alteraciones metabólicas secundarias a determinados fármacos antirretrovirales[90][91].

Una característica distintiva de la infección por el VIH es el aumento de la inflamación que se presenta incluso en el contexto de la enfermedad del VIH tratada y suprimida. Se cree que esta inflamación crónica subyace en los eventos no relacionados con el SIDA, incluida la enfermedad cardiovascular. En el estudio SMART, los marcadores inflamatorios y de coagulación fueron fuertemente predictivos de mortalidad y enfermedad cardiovascular independiente de la carga viral o recuento de linfocitos CD4[92].

Varias vías diferentes contribuyen a este estado inflamatorio crónico en el VIH. La activación continua del sistema inmunitario en individuos con supresión viral

se produce a través de la replicación viral persistente de bajo nivel en células y tejidos protegidos, la translocación de productos microbianos intestinales debido a la degradación de la mucosa intestinal defensas y reactivación de infecciones crónicas como el citomegalovirus[93].

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa desempeñan un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis en individuos no infectados por el VIH. Los antígenos, como la lipoproteína oxidada de baja densidad, son reconocidos como patógenos por las células dendríticas, una parte del sistema inmunitario innato. Las células dendríticas presentan estos antígenos a las células T vírgenes, lo que lleva a la activación de las células T. Las células T activadas se definen mediante marcadores que incluyen CD38, HLA-DR, CCR5 y PD-1.23. Estas células T activadas aumentan significativamente en personas infectadas por VIH y se correlacionan con la carga viral y el estadio de la enfermedad. Algunos estudios han demostrado que la activación de los linfocitos T y los monocitos se asocia de forma independiente con la aterosclerosis subclínica en individuos infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral a través del grosor íntima media carotídeo. Sin embargo, otros estudios no han encontrado una relación entre la activación de las células T y el grosor de la íntima de la carotídeo o los eventos cardiovasculares subsiguientes en individuos infectados por el VIH[94][95][96].

Se ha demostrado que los niveles más altos de ARN del VIH en el plasma se correlacionan con disfunción endotelial en pacientes infectados por el VIH [97]. Un Modelo de ratón transgénico que expresa las proteínas virales del VIH env, tat, nef, vpu, vpr y rev demostraron disfunción del endotelio aórtico y aumento de la rigidez arterial [98]. Los pacientes VIH tienen también una función endotelial significativamente deteriorada, demostrada por la reducción de la dilatación mediada por flujo[99].

Podremos concluir por tanto que el aumento del riesgo cardiovascular en individuos infectados por el VIH es atribuible a una combinación de múltiples factores, incluyendo mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales, efectos inherentes de la infección por VIH, efectos de la terapia antirretroviral y

la presencia de otras comorbilidades observadas frecuentemente en personas VIH positivas como el virus de la hepatitis C y las coinfecciones de virus de la familia del herpes) [100]. Aunque los estudios iniciales indicaron un predominio de los factores de riesgo de ECV tradicionales y el efecto del TAR como las principales causas de ECV entre individuos VIH positivos evidencias de expertos y estudios observaciones en los últimos años han comenzado a cambiar este paradigma acerca de los múltiples efectos patógenos que contribuyen a esclerosis y finalmente ECV, endotelial inducida por VIH [101](Figura 17).

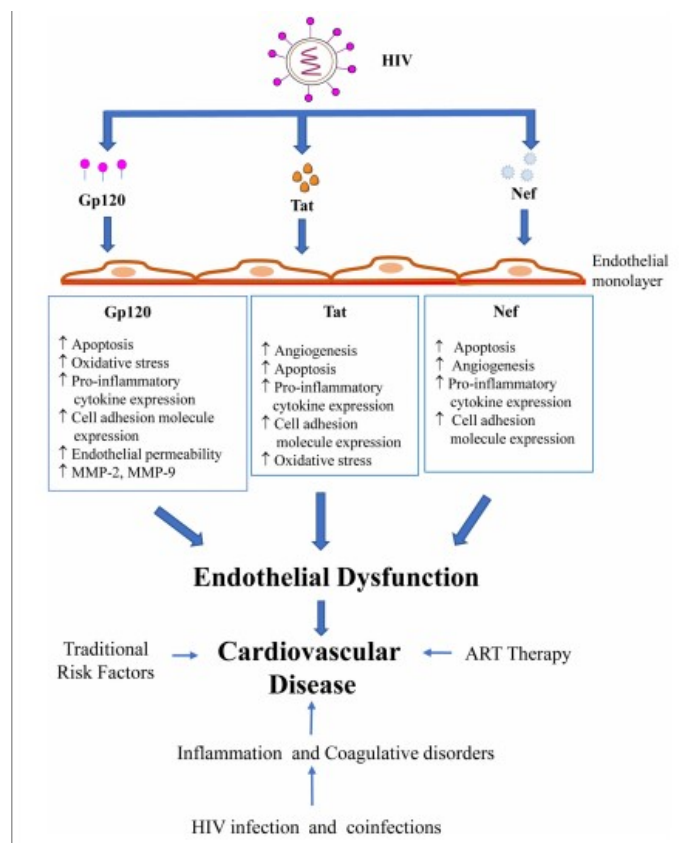


Figura 17. Adaptada de Anand et al. 2018.

3.4.2 Etiopatogenia en VIH.

Teniendo en cuenta la incapacidad del VIH para replicarse activamente en las células endoteliales, la disfunción endotelial depende tanto de las proteínas codificadas por el VIH como de los mediadores inflamatorios liberados en el microentorno por las células infectadas por el VIH. De hecho, las proteínas del VIH, gp120 (glicoproteína de la envoltura) y Tat (transactivador de la transcripción), se secretan activamente en el microambiente de las células endoteliales durante la infección por VIH, mientras que Nef puede transferirse activamente a las células endoteliales durante la infección por VIH. Estas proteínas pueden tener efectos directos significativos sobre el endotelio. Estas incluyen un rango de respuestas que contribuyen a la disfunción endotelial, que incluye una mejor adherencia, permeabilidad, proliferación celular, apoptosis, estrés oxidativo y activación de la secreción de citoquinas [102].

3.4.3 Daño viral directo.

El VIH afecta a las células del músculo liso pertenecientes al endotelio, provocando un estímulo, iniciando unas reacciones bioquímicas e inflamatorias con resultado de secreción de citoquinas proinflamatorias a nivel intracelular. El VIH podría entrar en el endotelio a través de receptores CD4+ existentes en el endotelio o receptores galactosilceramida en células CD4 negativas.

Se han descrito otros mecanismos como los receptores de quimiocinas (los correceptores CCR3 y CXCR4 del VIH se expresan intensamente de forma aislada en el endotelio cerebral de sujetos con infección por VIH, mientras que el endotelio coronario expresa intensamente los correceptores CXCR4; el correceptor CCR5 se expresa en ambos endotelios). Sin embargo la activación endotelial puede producirse también por la secreción de citocinas en respuesta a la activación por el VIH de células adventiciales o mononucleares; o podría ser un efecto directo sobre el endotelio de las proteínas asociadas al VIH secretadas, como la gp120 (glicoproteína de envoltura) o la proteína Tat (transactivador de la replicación viral). El daño endotelial por tanto se asocia a la progresión y a la gravedad de la infección por VIH [103][104].

3.4.4 Inflamación y activación inmune.

La inflamación se asocia a la disfunción endotelial en pacientes con infección por VIH con o sin TAR. La infección por VIH se relaciona con un estado crónico de inflamación persistente que es parte fundamental de la etiología de la arteriosclerosis en estos pacientes.

Se produce una cascada de varias vías inflamatorias provocando liberación de sustancias como citoquinas, moléculas de adhesión celular que perpetúan dicho daño. Otro hecho fundamental como consecuencia de la alteración endotelial y con ello su permeabilidad es el proceso de apoptosis celular.

Se produce por tanto un aumento de la actividad de macrófagos y monocitos y linfocitos T CD8. Los niveles de biomarcadores séricos directamente relacionados con inflamación como puede ser PCR, b2 microglobulina se podrían encontrar elevados en pacientes con infección por VIH independientemente de su nivel de viremia o si se encuentran o no en TAR[105].

La inflamación causada por la infección por VIH activa los linfocitos B para producir anticuerpos. Los anticuerpos IgM e IgG son capaces de controlar la replicación viral, pero no la reducen. Esto causa una activación inmunitaria continua con una disfunción definitiva de los linfocitos B y una hipergammaglobulinemia policlonal. Los estudios han demostrado que el aumento de los niveles de IgG se asocia con aterosclerosis agravada y la progresión de la enfermedad del VIH[106][107][108].

3.4.5 Estrés oxidativo.

El estrés oxidativo se ha relacionado con trastornos a nivel cerebrovascular. Se conoce que en el paciente VIH existe una defensa antioxidante alterada, que se manifiesta por una alteración en el metabolismo del glutatión lo que contribuye a un aumento del estrés oxidativo.

El estrés oxidativo incrementado puede estar involucrado en la patogénesis de la capacidad de respuesta de las células T y la apoptosis de las células T

durante la infección por VIH, y también puede desempeñar un papel en el desarrollo de ciertos trastornos clínicos relacionados con el VIH, como los tumores malignos y la encefalopatía relacionada con el VIH[109].

3.4.6 Factores de riesgo clásicos.

La identificación de los pacientes con elevado riesgo de sufrir ECV es esencial para la adopción de medidas preventivas y debería formar parte de la evaluación clínica ordinaria de todos los pacientes con infección por el VIH. La estimación del riesgo individual de sufrir un ECV se puede realizar con ecuaciones convencionales aunque carecen de precisión en población VIH; la de Framingham en concreto sobreestima el RCV (riesgo cardiovascular) en estos pacientes respecto a otras como SCORE. Se han desarrollado modelos que incluyen parámetros relacionados con el VIH y con el TAR como el del grupo de estudio DAD y la adaptación del Framingham a la población VIH española[110].

El RCV también puede estimarse según el número de factores de riesgo mayores o independientes distintos del colesterol LDL (historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, edad ≥ 45 años en varones y ≥ 55 años en mujeres, tabaquismo, HTA y colesterol HDL bajo).

Un HDLc ≥ 60 mg/dL es protector y resta un factor. Cuando están presentes >3 factores se considera que el RCV es elevado ($>20\%$) o intermedio (10-20%), cuando están presentes 2 ó más, el RCV es intermedio (10-20%) o bajo ($<10\%$).

Las estrategias para disminuir el RCV incluyen el control de la replicación del VIH mediante el TARV y la identificación y control de los FRCV tradicionales (Tabla 10). Otras estrategias como el uso de estatinas (acción antiinflamatoria o inmunomoduladora) o la antiagregación con aspirina como prevención primaria están por dilucidar[111].

Alteraciones metabólicas y FRCV.

No modificables:

- Edad (varón ≥ 45 años; mujer ≥ 55 años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo).
- Sexo masculino.
- Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en parientes de primer grado).

Modificables:

- Tabaquismo.
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento).
- Diabetes mellitus (DM) (a) o intolerancia a la glucosa.
- Colesterol LDL elevado (límite alto, 130-159 mg/dL; alto, 160-189 mg/dL; muy alto, >190 mg/dL) Colesterol HDL bajo (<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dl en mujeres).
- Obesidad.
- Inactividad física.
- Dieta aterogénica.

Tabla 10. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular. Guías de GeSIDA.

A) Tabaquismo:

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo individual relacionado con la enfermedad y con riesgo de mortalidad e incluso el consumo pasivo aumenta el riesgo de ECV, respiratoria y neoplásica. El consumo de tabaco incrementa en un 70% el riesgo de morir prematuramente por enfermedades derivadas y es directamente proporcional al tiempo que se lleva fumando, la cantidad de cigarrillos que se fuman a diario, la profundidad de la inhalación y el contenido en nicotina y alquitrán. La nicotina posee una enorme capacidad adictiva, genera síntomas cognitivos, exacerba la actividad adrenérgica, con elevación de la tasa metabólica basal, estimula la secreción de sustancias como la dopamina y la serotonina que actúan en el centro regulador del apetito disminuyendo la ingesta y, favorece la peroxidación lipídica en el tejido adiposo[112].

De acuerdo con la American Heart Association, el tabaquismo es por sí mismo el mayor factor de riesgo cardiovascular modificable que contribuye a la morbimortalidad prematura. No debemos olvidar que alrededor del 60-80% de los pacientes VIH+ fuman[113].

B) Hipertensión:

Existe una relación continua y gradual entre el aumento de las cifras de presión arterial (PA) y la mortalidad total y cardiovascular. La prevalencia de HTA en la población adulta española es aproximadamente de 38% y aumenta exponencialmente en mayores de 65 años. Dado que se trata de una enfermedad "indolente" existe un alto porcentaje de pacientes infradiagnosticados y también por su variabilidad, numerosos pacientes infratratados.

Esta entidad no se presenta aislada, estimándose que más de un tercio de los pacientes hipertensos presentan otros FRCV añadidos. Se estima que la HTA está relacionada con más del de un tercio de la mortalidad total, y con casi la mitad de las muertes causadas por cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares.

La prevalencia de HTA en pacientes con infección por VIH varía según estudios, entre 8 y 23% hecho que se espera que aumente, dado el progresivo aumento en la supervivencia de estos pacientes. Los factores de riesgo que se asocian significativamente con un aumento de la frecuencia de HTA en la infección por VIH incluyen: mayor edad, sexo masculino, exceso de peso o índice de masa corporal (IMC) >30, raza afroamericana, cifras mayores de PA basal, colesterol total elevado, resistencia a la insulina y lipodistrofia clínica.

No hay evidencia de que la infección por VIH se asocie a un mayor riesgo de hipertensión arterial (HTA). Por ello, se asume que la monitorización, las implicaciones clínicas y el tratamiento deben ser similares a la población general teniendo en cuenta evitar riesgo de interacciones entre el tratamiento antirretroviral y el antihipertensivo.

Las guías europeas concluyen que los 5 grupos principales de antihipertensivos, diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, IECA, ARA II, y calcioantagonistas reducen de forma adecuada la TA y el RCV. Todos son válidos para el inicio y mantenimiento del tratamiento tanto en monoterapia

como en combinación. Se preferirán los fármacos con efecto durante 24 horas y administración en dosis única porque favorecen el cumplimiento terapéutico [114].

A la hora de decidir qué fármaco antihipertensivo emplear, deberemos considerar diversos factores relacionados con las vías metabólicas del TAR y de los distintos antihipertensivos, ya que existen potenciales interacciones farmacológicas o efectos tóxicos que limitan su uso. Las interacciones más esperadas ocurren entre ITINN e IPs por sus interacciones con el grupo del CYP P450, siendo poco probables con raltegravir o maraviroc. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), son los antihipertensivos mejor tolerados y con menor riesgo de interacciones con los fármacos antirretrovirales [115].

C) Lípidos:

En relación con las alteraciones lipídicas el VIH promueve la aterogénesis a través de sus efectos metabólicos, disminuyendo principalmente el colesterol-HDL, la apolipoproteína A1 (ApoA1), el aclaramiento de las partículas colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) y aumentando los triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por lo que resulta primordial el control estricto de éste tipo de FRCV [116].

Existen determinados ARV que se asocian con un cambio en el perfil de lípidos favorable. Dentro de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN), nevirapina (NVP) se asocia con un mejor perfil lipídico que EFV, en especial por su efecto incrementando los niveles de HDLc. Entre los IP, lopinavir/ritonavir (LPV/r) y fosamprenavir/r (FPV/r) se asocian con mayores incrementos de TG y CT que el resto de los fármacos de su clase. No existen diferencias significativas en cuanto al perfil lipídico entre darunavir/r (DRV/r) y atazanavir/r (ATV/r).

Raltegravir (RAL) posee un perfil lipídico neutro, superior al de EFV en cuanto a TG y CT. Los nuevos inhibidores de la integrasa, dolutegravir y elvitegravir

presentan un perfil lipídico también neutral. Maraviroc, inhibidor de los receptores CCR5, posee también un perfil lipídico neutral, más favorable que el de EFV. Dentro de la familia de ITIAN, los fármacos que se asocian con peor perfil lipídico son los timidínicos (ZDV y d4T), con mayor propensión a asociarse a hipertrigliceridemia y elevación de CT y LDLc que el resto de los fármacos de esta familia. Lamivudina (3TC) presenta un efecto neutro sobre los lípidos. Tenofovir (TDF) se asocia con menores elevaciones de CT, LDLc y TG que Abacavir (ABC), si bien este podría elevar en mayor medida los niveles de HDLc, con lo que el cociente CT/HDLc podría ser similar entre ambos fármacos. TDF podría poseer un efecto hipolipemiante per se independiente de su acción antiviral [117].

D) Diabetes:

A medida que el uso de la TAR se extendió a fines de la década de 1990, hubo un reconocimiento temprano de que los trastornos del metabolismo de la glucosa estaban relacionados con dicho tratamiento. Los primeros estudios evaluaron esto en el contexto de medicamentos específicos como los inhibidores de la proteasa y las afecciones emergentes, como la lipodistrofia.

Calza et. al. [118] evaluaron la prevalencia de DM y síndrome metabólico en una cohorte observacional de 775 pacientes infectados por el VIH que recibieron TAR en una clínica italiana entre julio y septiembre de 2009. La diabetes se diagnosticó una vez en ayunas glucemia > 126 mg / dl , glucosa aleatoria > 200 mg / dl, o historial de medicamentos hipoglucemiantes. La prevalencia de DM fue del 4,5%, la glucosa alterada en ayunas fue del 9,4%, la hiperinsulinemia fue del 11,9% y el síndrome metabólico fue del 9,1%. No se encontraron diferencias significativas en el tipo de TAR, presencia de enfermedad hepática, niveles de colesterol o mediciones de la presión arterial entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

Del mismo modo, Galli et. al. [119] realizó una investigación transversal de 4.249 pacientes clínicos infectados con VIH y 9,148 controles sanos. La diabetes se diagnosticó mediante el uso de glucosa en sangre en ayunas > 126

mg / dl, historial de DM o prescripción de medicación hipoglucémica. La prevalencia de DM fue del 4% en comparación con el 2,5% en la población no infectada por el VIH.

En 1999, se estableció una gran cohorte multinacional para evaluar prospectivamente los posibles efectos adversos de la TAR. La cohorte de datos sobre eventos adversos de medicamentos contra el VIH (D:A:D) de 33.389 pacientes infectados por el VIH encontró la prevalencia de la diabetes, definida por la glucosa en ayunas >126 mg / dl en dos lecturas separadas, registro médico o terapia antidiabética, fue 2,85% a la entrada al estudio[120]. En conjunto, una estimación conservadora de datos de cohortes en gran parte europeos estima que la prevalencia de diabetes entre los pacientes infectados por el VIH es del 3 al 4%. Cabe señalar que estas poblaciones de estudio eran mayoritariamente masculinas, relativamente jóvenes, con una diversidad étnica y racial limitada. Los datos anteriores del Estudio multicéntrico de cohorte del SIDA (MACS), que evaluó 533 hombres infectados por el VIH y controles no infectados contemporáneos de varias ciudades de EE. UU. Entre 1999 y 2003, encontraron una prevalencia general de DM del 14% en el VIH frente al 5% en el grupo de control no infectado. La prevalencia más alta puede estar relacionada con la definición de diabetes, que incluye glucosa en ayunas >126 mg / dl, así como autoinforme, y que el índice de masa corporal (IMC) tendió a ser más alto que otras cohortes. Se deben tener en cuenta numerosos factores demográficos y sociales que contribuyen a la prevalencia de DM, pero en los estudios que incluyeron sujetos no infectados pareados como un grupo de comparación, la prevalencia de diabetes aumentó entre las personas con VIH[121].

Cabe destacar que Capeau determinó la incidencia de DM en una cohorte de 1046 pacientes infectados por el VIH seguidos de forma prospectiva entre 1999 y 2009 cuando iniciaron el tratamiento con TAR. Si bien la incidencia general fue de 14.1 casos por 1000 personas-año, hubo una tendencia a que la incidencia de DM disminuya con el tiempo. Por ejemplo, en el período comprendido entre 1999–2000, la incidencia fue de 23,2 / 1000, mientras que

fue tan baja como 2,7 casos /1000 en el período de 2005-2006. Los elementos de la TAR , así como los factores de riesgo tradicionales como la edad, el IMC y la relación cintura-cadera se asociaron con la DM incidente, pero la disminución de la incidencia a lo largo del tiempo puede reflejar cambios en las prácticas de la TAR y el desarrollo de alternativas menos tóxicas [122].

En los Estados Unidos, se sabe que la diabetes afecta de manera desproporcionada a las personas de ascendencia afroamericana, hispana y nativa americana. Dentro de la población diabética infectada por el VIH, los datos sobre la influencia de la raza y el origen étnico son limitados. Los estudios de prevalencia mencionados anteriormente consisten principalmente en hombres blancos, lo que limita el poder para evaluar la asociación con la raza minoritaria. Adeyemi et. al. utilizaron los datos del Estudio Interagencial de VIH de Mujeres, un estudio prospectivo de mujeres infectadas con VIH predominantemente afroamericanas e hispanas y mujeres emparejadas con VIH de múltiples ciudades de EE. UU. para evaluar los factores relacionados con la resistencia a la insulina. En este informe de mujeres no diabéticas (754 infectadas con VIH y 328 no infectadas), hubo una tasa más alta de resistencia a la insulina medida por HOMA-IR entre las mujeres hispanas, pero no hubo diferencias en la resistencia a la insulina según el estado del VIH. La raza hispana siguió siendo un factor de riesgo asociado significativo para HOMA-IR ≥ 2.6 después de ajustar por edad, IMC, infección por hepatitis C y uso de inhibidores de proteasa. Se necesitan más estudios para delinear el impacto de la raza y el origen étnico en la prevalencia de diabetes en la población infectada por el VIH[123].

La detección, el diagnóstico, el tratamiento y el manejo exitosos de la diabetes se han convertido en un componente importante de la atención del VIH. Los estudios de cohorte de VIH estiman la prevalencia de diabetes en 3 a 4% entre los individuos infectados por VIH. Los estudios sobre el impacto de la etnicidad y la raza en esta prevalencia son limitados.

Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales como la edad, el IMC y la genética desempeñan un papel importante en el desarrollo de la diabetes en las personas que viven con el VIH. Sin embargo, otros mecanismos múltiples contribuyen a la patogénesis de la DM en pacientes infectados por el VIH. Los agentes antirretrovirales, así como los efectos de los medicamentos, como la hiperlipidemia y la lipodistrofia, se han asociado con una mayor incidencia de diabetes. El VIH es un factor de riesgo para otras afecciones, como el uso de opiáceos y la fibrosis hepática y la esteatosis; en estos grupos la diabetes se encuentra en mayor prevalencia.

El diagnóstico de la diabetes en el VIH se puede realizar tanto con la glucemia en ayunas como con HgbA1c, ya que los estudios actuales no favorecen una estrategia de diagnóstico específica. Sin embargo, el reconocimiento y el diagnóstico son necesarios, dado el gran alcance de los efectos en la salud asociados con la diabetes en esta población. Se han encontrado mayores tasas de enfermedad cardiovascular y complicaciones cardíacas en pacientes infectados por el VIH con diabetes. La diabetes en el VIH también se ha asociado con un empeoramiento de la enfermedad hepática, las medidas de la enfermedad renal crónica y el aumento de las tasas de desempleo.

Actualmente no hay estudios que comparen las estrategias de tratamiento de la diabetes en el contexto del VIH, y como tal, las directrices actuales de la ADA sirven como herramienta guía para el tratamiento. Las investigaciones futuras deberían abordar esta brecha de conocimiento y abordar subpoblaciones específicas relacionadas con el VIH, como aquellas con enfermedad hepática avanzada. Además, las pautas de tratamiento contra el VIH recientemente actualizadas demuestran la rapidez del cambio en las recomendaciones del TAR. A medida que evolucionan las prácticas de tratamiento del VIH, son necesarios estudios recurrentes de la prevalencia de la diabetes para recalibrar el alcance de este problema[124].

3.4.7 Medidas higiénico-dietéticas.

Un estilo de vida saludable se debe basar en tres aspectos fundamentales, una alimentación saludable, erradicar el hábito del tabaco y realización de ejercicio de forma regular.

A) Ejercicio físico:

Existe una evidencia científica sobre los efectos negativos inducidos por la ausencia o escasez de ejercicio físico, un inadecuado perfil lipídico o un mal control metabólico o de la presión arterial, relacionados con un estilo de vida sedentario.

También existe una relación evidente entre la actividad física y la mejora de la salud psicológica relacionada con un mayor nivel de autoestima y reducción de la ansiedad. Así mismo, las intervenciones dirigidas a lograr la práctica progresiva del ejercicio han demostrado en los pacientes con VIH, mejoras en la función y fuerza muscular, en la redistribución de la grasa y en la función cardiovascular (especialmente con el ejercicio aeróbico) así como en el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, lo que redonda en una mejora del riesgo cardiovascular [125].

Como pauta general aceptada por Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica debe realizarse al menos 30 minutos de ejercicio aeróbico al día. Andar ligero, correr, nadar o montar en bicicleta son ejemplos de ejercicio aeróbico[126].

B) Alimentación:

La modificación en la dieta es recomendada para hacer frente a un perfil lipídico alterado que predisponga a la ECV en pacientes con VIH. Las pautas de alimentación saludable deben tener como objetivo suministrar los nutrientes para mantener los procesos metabólicos, mantener un peso adecuado y favorecer el buen estado de salud del paciente. La alimentación del paciente con VIH debe tener las siguientes características básicas de toda alimentación saludable:

- Variada. Incluir la mayor diversidad de alimentos posible a fin de mejorar la calidad nutricional de la dieta y alcanzar los requerimientos nutricionales.
- Equilibrada. Proporciones adecuadas y adaptada a las necesidades nutricionales de cada paciente. Debe mantener el equilibrio entre las cantidades de cada uno de los nutrientes con respecto a la ingesta energética total (hidratos de carbono del 55-60%, lípidos del 25-30% y 12-15% de proteínas de alto valor biológico). La cantidad de fibra debe oscilar entre 25-30 g/día [127].

La dieta mediterránea aporta vitaminas y minerales con gran capacidad antioxidante, ácidos grasos omega-3, fitoquímicos y fitosteroles. Sus componentes modulan los niveles de lipoproteínas lo que mejora la función endotelial y la vasodilatación. Recientemente se ha publicado el efecto beneficioso sobre la mortalidad cardiovascular en pacientes con riesgo elevado con el uso de una dieta mediterránea, rica en aceite de oliva extra virgen y frutos secos[127].

3.5 Biomarcadores séricos.

3.5.1 Inflamación.

La inflamación juega un papel transcendental en la aterosclerosis. Respecto a los mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión, numerosos marcadores permanecen elevados en la población infectada por el VIH, incluyendo la PCR, IL-6 y b2-microglobulina.

Se han descrito estudios donde la PCR predice el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. Los altos niveles de IL-6 también están asociados con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa y eventos cardiovasculares[128].

El estudio de Lafeuillade et al. sobre el daño endotelial en pacientes VIH mostró una relación directamente proporcional entre niveles de b2-microglobulina y progresión de enfermedad[129].

La infección crónica por VIH se asocia con niveles elevados de IgG contra formas oxidadas de LDL (presentes en lesiones ateroscleróticas) además de niveles elevados de IgG total. Se ha observado que los niveles de estos anticuerpos específicos están relacionados con los niveles de ARN del VIH en el plasma y el régimen de tratamiento[130].

3.5.2 Trombosis.

La inflamación y la activación inmune permanente en el paciente VIH también se asocian a un aumento de la actividad trombótica, con elevación de biomarcadores tales como homocisteína y fibrinógeno[131].

El fibrinógeno, un reactante de fase aguda, interactúa con las plaquetas dando como resultado su activación y formación de fibrina. Un aumento en el nivel de fibrinógeno se asocia con un aumento de 7 veces en la mortalidad por todas las causas [132].

3.5.3 Función renal.

La enfermedad renal crónica es más frecuente en pacientes con infección por el VIH, y este factor está ampliamente asociado a enfermedad cardiovascular [89].

En la actualidad la medición del filtrado glomerular y la creatinina sérica es el parámetro más utilizado para la estimación de la función renal, sin embargo, está sometido a diferentes fuentes de variabilidad, motivo por el cual se está trabajando en otros marcadores afín de detectar de forma más sensible y más precoz la alteración de la función renal como es el caso de la cistatina C.

La Cistatina-C ha cobrado importancia en los últimos años como parámetro para medir el riesgo cardiovascular identificando precozmente la alteración renal mostrando una asociación significativa con la mortalidad general y con la incidencia de episodios cardiovasculares. Sin embargo esta asociación no fue mayor que la estimada a través del filtrado glomerular (FG) a partir de la creatinina en una cohorte española[133][134].

3.6 Ecografía Arterial.

3.6.1 Introducción. Ateromatosis.

Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que la población general.

La enfermedad carotídea precoz incluye la disfunción endotelial, el aumento del GIM y la formación de placas precoces. La disfunción endotelial puede estudiarse de diferentes maneras: estudios in vitro con células endoteliales cultivadas, estudio de biomarcadores endoteliales como las moléculas solubles de adhesión celular, y con herramientas seguras no invasivas como el grosor de la íntima-media carotídea (IMT) a través de la ecografía arterial.

La ateromatosis subclínica es un predictor de mortalidad independientemente de los principales FRCV clásicos. De hecho, varios directrices internacionales recientes han incorporado el examen de ecografía carotídeo para la reclasificación optimizada del riesgo de ECV.

Cabe resaltar que existe cierta controversia al encontrar resultados muy heterogéneos en la literatura publicada cuando se realiza una relación causal entre grosor íntima media carotídea y situación inmunoviológica. Esto podría ser como consecuencia de factores de confusión añadidos, metodología no universal y tamaños muestrales insuficientes.

La medición del grosor de la íntima-media de carotídea a través de la ecografía doppler, es quizás la técnica más común para evaluar la formación de placas de ateroma, convirtiéndose en uno de los Gold Standard, capaz de predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en la población general[135][136].

La aterosclerosis es un proceso crónico que involucra la formación de placa aterosclerótica en la pared arterial. La disfunción de las células endoteliales se considera un paso temprano en la formación de placa aterosclerótica, donde el endotelio defectuoso interactúa con estímulos proinflamatorios, como la

lipoproteína oxidada de baja densidad y provocando activación endotelial con expresión de moléculas de adhesión[137] (Figura 18).

Además de la inflamación y la activación inmunitaria en general, las personas con VIH tienen una mayor prevalencia que las personas no infectadas de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, que incluyen dislipemia, resistencia a la insulina y consumo de tabaco. Las terapias antirretrovirales, aunque claramente necesarias para el tratamiento y la supervivencia del VIH, han tenido efectos variados en la enfermedad arterial, pero los regímenes de generaciones más recientes han reducido la toxicidad cardiovascular considerablemente[138].

La ateromatosis por tanto es un proceso patológico que afecta a múltiples sitios arteriales, pero en un patrón impredecible. Más recientemente, Weir-McCall et al. mostró que la ateromatosis carotídea subclínica no se correlaciona con la carga global de ateromatosis. En la práctica clínica, la evaluación de la ateromatosis femoral subclínica es fácil pero mucho menos investigada que la ateromatosis carotídea.

Datos recientes han demostrado que la presencia combinada de placas, tanto carotídeas como femorales, se han asociado con mayor fortaleza a riesgo cardiovascular que la placa carotídea sola con la incidencia de eventos en personas con bajo riesgo cardiovascular[139][140].

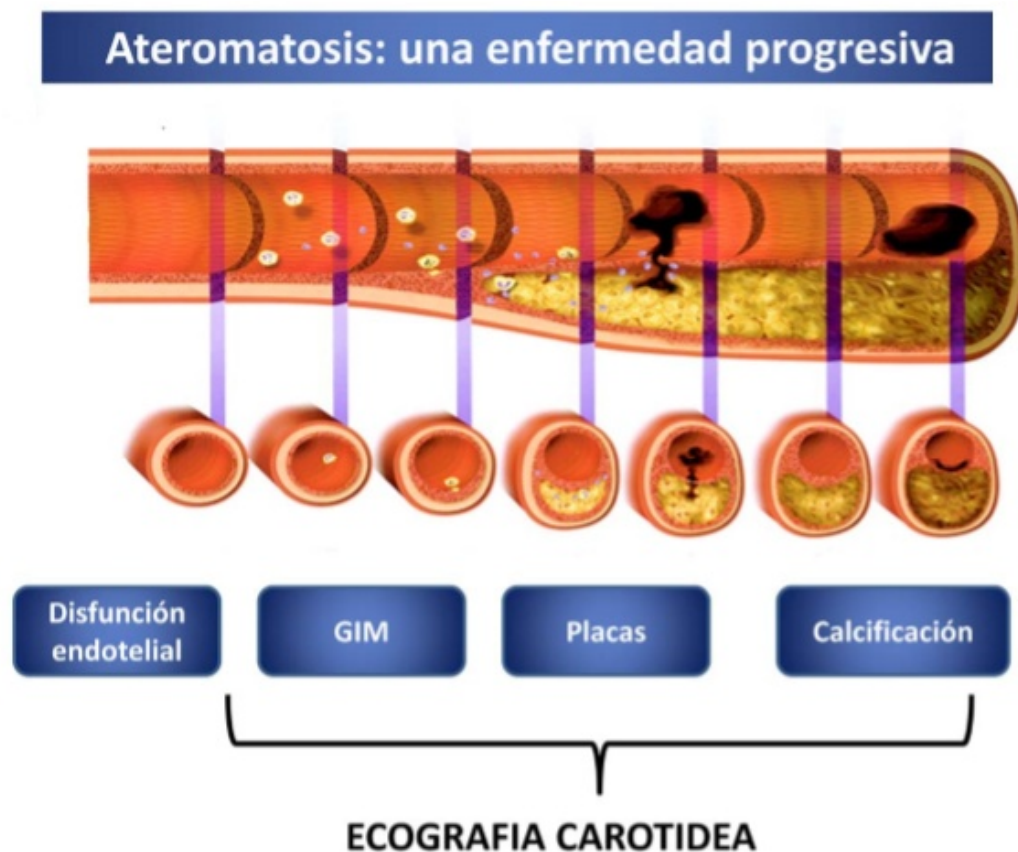


Figura 18. Elaborado por Unidad de detección de enfermedad ateromatosa de la Universidad de Lleida (UDETMA).

3.6.2 Ecografía arterial carotídea.

Como hemos comentado previamente los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, por lo tanto, debemos identificar a los pacientes en riesgo lo antes posible utilizando marcadores fáciles de obtener, no invasivos y económicos como la ecografía carotídea y la medición del grosor íntima media mediante el estudio morfológico del territorio carotídeo (carótida primitiva, bifurcación carotídea y carótida interna en su porción proximal, 1-2 cm distal a la bifurcación), de ambos lados.

En el estudio ecográfico de arterias de localización superficial como las carótidas, y por lo tanto, accesibles al estudio con transductores de alta frecuencia (7,5-10 MHz), la pared arterial normal explorada en sección longitudinal está formada por dos líneas paralelas ecogénicas separadas por un espacio anecoico. Esta imagen se observa siempre en la pared posterior del vaso (la más alejada del transductor) y de forma menos constante en la pared

anterior (la más cercana al transductor) por problemas de reverberación. Estas localizaciones también coinciden con la localización de las lesiones ateroscleróticas precoces con independencia de la existencia o no de la elevación de los marcadores séricos habituales (LDL, triglicéridos, etc.). Este hecho está relacionado con que las lesiones se desarrollan más frecuentemente en zonas que están sometidas a un proceso hemodinámico como es el caso de un registro turbulento, y/o estasis sanguínea (Figura 19).

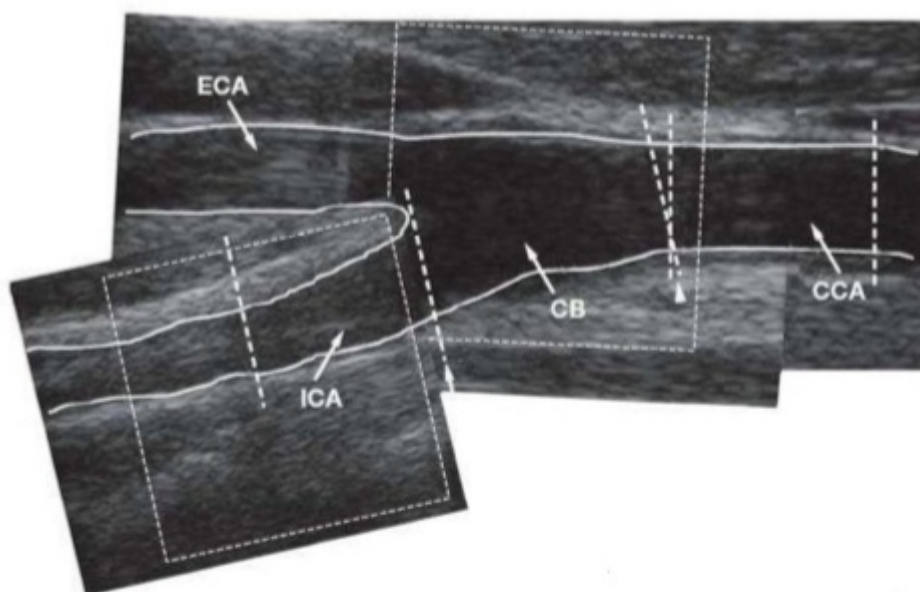


Figura 19. Regiones a explorar mediante ecografía. Mannheim IMT Consensus Proposal. Rev 2011.

A) GROSOR INTIMA MEDIO CAROTIDEO.

Los procedimientos ecográficos disponibles en la actualidad permiten evaluar la estructura de la pared arterial, así como la rigidez o funcionalidad del endotelio vascular, de manera no invasiva. La medición del grosor de las capas íntima y media arterial a nivel de la carótida (GIM o intima-media thickness – IMT) es sin duda el marcador subrogado de RCV que se ha estudiado más extensamente. Empezando por la descripción de la técnica por Pignoli et al. en 1986, [141] lo que empezó siendo una técnica experimental se ha convertido en el principal, más accesible y más validado marcador de RCV. El GIM es el marcador utilizado en la mayor parte de las publicaciones científicas en el campo de la imagen y la arteriosclerosis. En un metaanálisis reciente, Lorenz et al. revisaron los datos de más de 37000 sujetos, concluyendo que incrementos de 0.1 mm

en el GIM suponen un aumento del riesgo de infarto de miocardio del 10-15%, y del riesgo de ictus del 13-15%[142].

La ausencia de unos criterios establecidos para la medición del GIM ha dado lugar a una gran divergencia en los resultados. Este hecho queda patente en el mencionado metaanálisis realizado por Lorenz et al. en el que llama la atención la heterogeneidad metodológica. Por este motivo, Touboul et al. establecieron en 2004 y actualizados en 2007 los “Criterios de Mannheim”, en un intento por unificar los criterios para distinguir entre la presencia de una placa ateromatosa y el aumento del GIM[143][144](Figura 20).



Figura 20. Medición del grosor íntima carotideo. Sainz T. The CaroVIH study.

CONSENSO DE MANNHEIM PARA LA MEDICIÓN DEL GROSOR INTIMAMEDIO CAROTIDEO.

A continuación, se resumen las recomendaciones del Consenso de Mannheim recogidas por Touboul et al. en su artículo publicado en 2004 y actualizado en *Cerebrovascular Diseases* [144] , para la medición del grosor íntima-medio carotideo .

Definiciones:

- GIM: Patrón de doble línea visualizado por ecografía en ambas paredes de la arteria carótida común, en un corte longitudinal. Formado por dos líneas paralelas que corresponden a la capas íntima y media-adventicia.
- Placa: Estructura focal que protruye hacia la luz arterial, con un grosor de al menos 1,5mm, o que protruye 0,5mm o el equivalente al 50% de GIM de las regiones contiguas (Figuras 21, 22, 23, 24 y 25).

Sujetos a estudio:

Participantes en ensayos clínicos y epidemiológicos relacionados con las enfermedades vasculares, al igual que se recogen otros factores de riesgo cardiovascular.

Lugar de medición:

Se elegirá un lugar libre de placa para la medición del GIM, a nivel de la arteria carótida común (ACC), del bulbo carotideo (BC) o en el origen de la arteria carótida interna (ACI). Si se realizan mediciones a nivel de diferentes localizaciones, los datos se analizarán por separado.

Procedimiento:

Para la medición del GIM se requieren un equipo de ultrasonografía en modo B de alta resolución, con una sonda lineal de al menos 7MHz. Se obtendrá una imagen longitudinal del vaso, estrictamente perpendicular a la sonda. La medición se realizará en la pared posterior del segmento arterial elegido, que deberá tener al menos 10mm de longitud. Es necesario adquirir imágenes de alta calidad para asegurar una medición fiable. Se recomienda emplear sistemas automáticos de medición, que realizan una media de 150 determinaciones en un tiempo muy breve. Se obtendrán simultáneamente los diámetros arterial y luminal correspondiente al segmento medido. Deberá evaluarse el coeficiente de correlación intraclase para determinar la variabilidad inter e intra-observador, tanto para la medición del GIM como para la determinación de la presencia de placa.

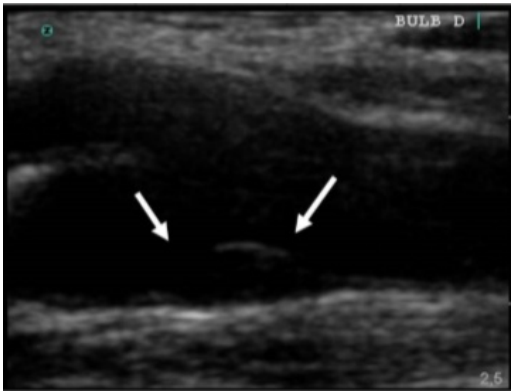


Figura 21. Placa hipoecoica homogénea en Bifurcación UDETMA

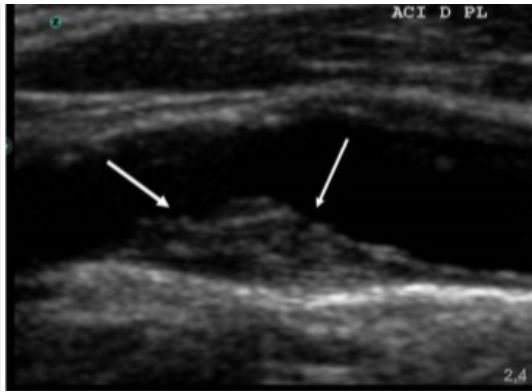


Figura 22. Placa hipoecoica heterogénea en ACI.

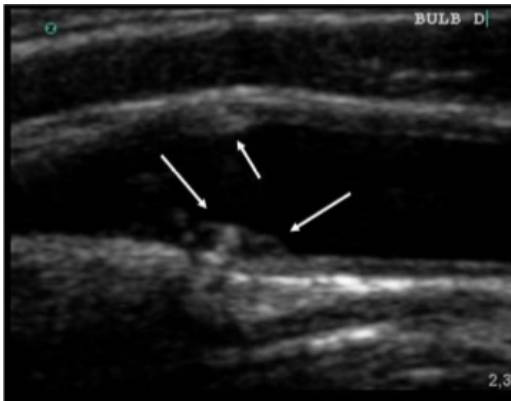


Figura 23. Placa hiperecoica en bifurcación.

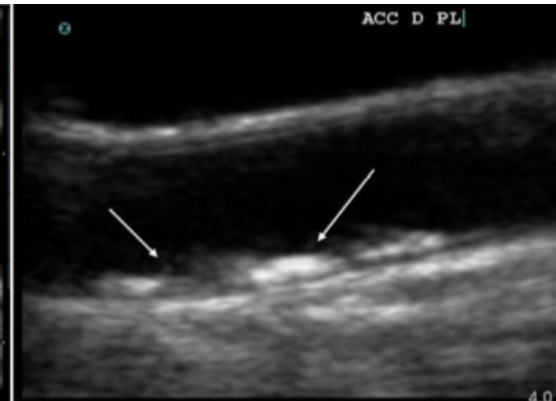


Figura 24. Placa hiperecoica homogénea en ACC. UDETMA



Figura 25. Placa calcificada en bifurcación. UDETMA

B) Grosor íntima carotideo y VIH.

Se han realizado numerosos estudios acerca del GIM en pacientes VIH con resultados muy dispares cuando se intenta observar una relación directa entre situación inmunoviológica y GIM, reflejados en la tabla (Tabla 11). Esta disparidad de resultados podría atender a gran variabilidad de las muestras analizadas, potentes factores de riesgo que podrían actuar como factor de confusión o bien con tamaños insuficientes para poder establecer resultados extrapolables.

Authors	Patients (n)	Results
Kaplan <i>et al.</i> ^[7]	1931 cases 859 controls	CIMT was not significantly different in HIV-infected versus uninfected patients after adjustment for metabolic risk factors
Lorenz <i>et al.</i> ^[8]	292 cases 1168 controls	CIMT was higher in HIV infected compared to uninfected patients (absolute difference 0.044 mm, 95% CI 0.021-0.066 mm, P=0.0001) Use of HAART had an independent effect on CIMT
Currner <i>et al.</i> ^[9]	89 cases 45 controls	CIMT progression at 3 years was not significantly different between PI treated and non-PI treated patients and between HIV infected and matched uninfected controls
de Saint Martin <i>et al.</i> ^[10]	154 cases	CIMT predictors included age, SBP, and triglyceride value (<0.001, <0.001 and 0.02 respectively). Duration of PI, especially that of lopinavir, was also correlated with CIMT after adjustment (P=0.01)
Hsue <i>et al.</i> ^[11]	93 cases 36 controls	CIMT was higher in HIV infected versus uninfected patients (0.95 vs. 0.68 mm, P<0.001)
Jerico <i>et al.</i> ^[12]	132 cases	CIMT >0.8 mm or presence of plaque was found in 41.7% of patients. Risk of carotid atherosclerosis was increased in patients on HAART compared to treatment naive patients (OR 10.5, 95% CI 2.8-39)
Maggi <i>et al.</i> ^[13]	133 cases	PI use appeared associated with a more rapid onset of carotid lesions compared to patients treated with NNRTIs, with more rapid evolution of previous lesions
Mangili <i>et al.</i> ^[14]	327 cases	CIMT did not differ by HAART regimen For men age and waist circumference predicted common CIMT, for women, age and BMI were predictors
Currner <i>et al.</i> ^[15]	89 cases 45 controls	CIMT was not significantly different in HIV-infected patients on PI treatment for >2 years compared with those without prior PI use or uninfected controls (0.690 vs. 0.712 vs. 0.698 mm)
Hsue <i>et al.</i> ^[16]	143 cases 63 controls	CIMT progression at 1 year was higher in HIV infected versus uninfected patients (0.074±0.13 mm vs. 20.006±0.05 mm, P=0.002). Predictors of progression included age, latino race, and nadir CD4 count ≤200
Depairon <i>et al.</i> ^[17]	168 cases 68 controls	HIV infected patients had more carotid or femoral plaques when compared with uninfected patients (61% vs. 46%, P=0.03). Independent predictors of plaque included age, male gender, LDL cholesterol, and smoking. PI use was not associated with the presence of plaque
Maggi <i>et al.</i> ^[18]	102 cases 104 controls	Carotid plaque was higher than expected in patients receiving PI therapy, when compared with those without PI use and noninfected controls (52.7% vs. 14.9% vs. 6.7%)

CIMT: Carotid intima media thickness; HIV: Human immunodeficiency virus; CI: Confidence interval; HAART: Highly active antiretroviral therapy; PI: Protease inhibitor; SBP: Systolic blood pressure; OR: Odds ratio; NNRTIs: Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; BMI: Body mass index; LDL: Low-density lipoprotein

Tabla 11. Resumen de estudios importantes anteriores sobre el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana. AartiSharma, et al. J FamilyMed Prim Care. 2018.

Aunque la infección por el VIH parece estar asociada con un deterioro sustancial de la función endotelial, el grado en que este deterioro se traduce en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en personas con infección por el VIH aún es en gran parte desconocido. Se requieren grandes estudios prospectivos y bien controlados para demostrar que las funciones endoteliales alteradas se traducen en un aumento de los eventos cardiovasculares y muerte prematura en pacientes con VIH estables [145].

3.6.3 Ecografía arterial femoral.

La ateromatosis es un proceso patológico que afecta a múltiples sitios arteriales, pero en un patrón impredecible. Más recientemente, Weir-McCall et al. mostró que la ateromatosis carotídea subclínica aislada no se correlaciona con la carga global total de ateromatosis [146].

Las lesiones arterioscleróticas subclínicas en la bifurcación carotídea y femoral pueden estar relacionadas por tanto con la aparición de eventos cardiovasculares futuros y de enfermedad coronaria oculta arterioesclerótica. La ecografía en modo B de lesiones de bifurcación arteriosclerótica carotídea y femoral puede proporcionar un método de detección simple para seleccionar sujetos asintomáticos con riesgo de eventos futuros.

En relación a esta exploración añadida a la ecografía arterial convencional Belcaro et al. realizó un estudio prospectivo de 10 años de seguimiento (The CAFES-CAVE study) con 10.000 sujetos objetivando un incremento del riesgo cardiovascular significativo entre los diferentes subgrupos que analizaron concluyendo con que el estudio combinado de carótidas y femoral parece predecir eventos cardiovasculares de manera más precoz que los realizados exclusivamente en carótidas [140].

Otro trabajo reciente en el que analizaba dicho aspecto en enfermedades sistémicas (Lupus y esclerodermia) demostró ateromatosis de localización femoral en ausencia de carotídea poniendo en valor la realización de ambas

pruebas para obtener una información más precisa de ateromatosis como herramienta preventiva para la reducción de la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados [147].

Las propiedades mecánicas de las placas femorales han sido también sujeto de discusión, realizó un estudio comparativo entre carotídeas y femorales (24 VS 16) analizando la composición de ambas obteniendo que las placas carotídeas podrían tener una mayor rigidez y resistencia que las placas femorales así como un mayor calcificación lo que podría ser útil para predecir la respuesta mecánica de la placa al tratamiento endovascular[148].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Hipótesis.

El tratamiento antirretroviral ha demostrado ser una herramienta eficaz incrementando la expectativa de vida de los pacientes VIH aproximándola a la de la población general, lo que conlleva a que la atención de estos pacientes incluya el manejo de enfermedades crónicas incluida la enfermedad cardiovascular.

Los eventos cardiovasculares son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El tratamiento preventivo para los pacientes que están en riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares depende de la identificación de individuos asintomáticos con alto riesgo.

Diferentes líneas de investigación sugieren que existe un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en la infección por VIH. Alguno de estos estudios se fundamenta en el análisis de marcadores subrogados de riesgo cardiovascular.

La infección por el VIH, al igual que otras enfermedades sistémicas crónicas, implica una activación persistente del sistema inmunológico y una inflamación crónica que afecta tanto a la macrocirculación (grandes vasos) como a la microcirculación (pequeños vasos). Esto puede ser independiente de los parámetros analíticos clásicos como marcadores inflamatorios, inmunológicos, trombóticos que pueden encontrarse inalterados a pesar de un daño subclínico.

El estudio de la afectación microangiopática a través de la capilaroscopia no ha sido previamente estudiado en pacientes con infección por VIH. Su relación con la enfermedad y su potencial utilidad como factor pronóstico es desconocida.

La presencia de macroangiopatía en la población VIH se puede diagnosticar con métodos ecográficos no invasivos tanto de troncos supraórticos como femorales. Su presencia confirma enfermedad cardiovascular ya establecida.

En los diferentes estudios realizados, muy pocas veces se ha analizado de manera conjunta (carótidas y femorales) dicha lesión, así como su correlación.

La microangiopatía puede comenzar mucho antes que la macroangiopatía y su detección temprana permitiría identificar a los pacientes de mayor riesgo para establecer medidas centradas en la reducción de eventos cardiovasculares.

4.2 Objetivos.

1. Describir que hallazgos capilaroscópicos se detectan en pacientes con infección por el VIH y cuantificar la prevalencia de posible microangiopatía en esta población.
2. Evaluar en pacientes VIH el grado de lesión macroangiopática mediante ecografía arterial (carotídea y femoral) de forma conjunta.
3. Determinar si existe relación entre los hallazgos de macroangiopatía y microangiopatía de los pacientes estudiados.
4. Estudiar si existe correlación de dichas pruebas con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, estado inmunológico del paciente, marcadores biológicos de inflamación, estilo de vida y terapia antirretroviral.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio.

Estudio observacional, transversal y prospectivo de una serie de casos.

5.2 Población y tiempo del estudio.

La muestra está formada por 102 pacientes diagnosticados de VIH en el área III de Zaragoza cuyo hospital de referencia es el Hospital Clínico Lozano Blesa y que se encuentran en seguimiento por el servicio de Enfermedades Infecciosas de dicho centro. El estudio se llevó a cabo desde Agosto de 2017 a Diciembre de 2018.

5.3 Criterios de Inclusión.

- A) Pacientes con VIH diagnosticados a través de enzimoimmunoanálisis, (EIA) y confirmación por western blot (WB) desde enero de 2008 a junio de 2017.
- B) Firma de consentimiento informado.

5.4 Criterios de exclusión.

Rechazo de participar en el estudio.

5.5 Plan de trabajo.

El estudio constó de tres fases.

Fase 1.

En la primera fase los pacientes con criterios de inclusión serán contactados y formalmente invitados a participar en este proyecto. Se realizará una investigación retrospectiva activa en cada caso utilizando la historia clínica electrónica donde se recogerán las diferentes variables clínicas y analíticas y se ingresarán en una base de datos para su posterior análisis. El tamaño de la muestra inicial del estudio fue de aproximadamente 120 pacientes.

A los pacientes se les ofrecía participar en el estudio por carta y/o teléfono. Si aceptaban, se recogían sus datos y se le adjuntaba un análisis de sangre para realizar el mismo día de la ecografía/capilaroscopia.

Se les informaba que no se pintaran las uñas 24 horas antes de que se realice la capilaroscopia, así como se informaba de que si tenían un trauma reciente en los dedos éstos no pueden ser explorados y si fuma que no lo hiciese al menos 6 horas antes de la prueba.

Fase 2.

Se realizó las pruebas en una oficina autorizada (Consulta adjunta al servicio de Infecciosas) compuesta por una mesa con capilaroscopia, una camilla, un ecógrafo y un ordenador portátil para recoger todos los datos obtenidos. La capilaroscopia se realizará en la misma oficina con una temperatura ambiente no superior a 25 grados, el paciente permanecerá sentado, colocando sus manos sobre el capilaroscopio. Después la ecografía se llevó a cabo en una camilla con el sujeto en una posición recostada en decúbito supino con el cuello extendido. Las imágenes de ambas pruebas se recogían y visualizadas posteriormente por los colaboradores del estudio comparando el acuerdo con el investigador a fin de minimizar la variable dependiente del observador.

Fase 3.

En la tercera y última fase se analizarán todos los datos obtenidos mediante las pruebas realizadas (capilaroscopia y ecografía), historia clínica electrónica, aplicación informática de dispensación de fármacos antirretrovirales (Farmatools) y los resultados de laboratorio remitidos por los laboratorios de bioquímica, hematología e inmunología del hospital.

Para la realización de las pruebas, las instalaciones del hospital se utilizaron fuera de las horas de trabajo habituales para no interferir con la actividad clínica.

Todo se llevó a cabo bajo la aprobación de la gestión del hospital clínico Lozano Blesa y de la comisión ética investigación de Aragón (CEICA).

5.6 Variables.

5.6.1 Demográficas.

- A. Edad.
- B. País de origen.
- C. Estudios.
- D. Prevalencia del VIH en el país de origen.
- E. Factores de riesgo.

5.6.2 Relacionadas con VIH.

- 1. Fecha del diagnóstico.
- 2. Motivo de la solicitud.
- 3. Enfermedad relacionada con VIH.
- 4. Contactos de salud antes del diagnóstico.
- 5. Mecanismo de transmisión.
- 6. Linfocitos CD4 en el diagnóstico.
- 7. %CD4 linfocitos al diagnóstico.
- 8. Linfocitos CD8 en el diagnóstico.
- 9. %CD8 linfocitos al diagnóstico.
- 10. Relación CD4 / CD8 en el momento del diagnóstico.
- 11. Carga viral al momento del diagnóstico.
- 12. Tipo de VIH.
- 13. HLA.
- 14. Co-infección con el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B, virus Hepatitis D. La infección por VHB y VHC se diagnosticó mediante serología positiva para dichos virus por enzima-inmunoensayo.
- 15. Enfermedades asociadas de transmisión sexual. (Chlamydia, Gonococo, Sífilis).
- 16. Presencia de citopenias al diagnóstico (Anemia, leucopenia, trombopenia).

5.6.3 Comorbilidades y Estilo de vida.

- A. Comorbilidades familiares: diabetes, hipertensión, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica y dislipemia.
- B. Comorbilidades personales: diabetes, hipertensión, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica y dislipemia.
- C. Ejercicio físico (baja, media y alta intensidad).
 - 3.1 Baja intensidad: <1 hora semanal.
 - 3.2 Media intensidad 1-3 horas semanales.
 - 3.3 Alta intensidad: >3 horas semanales.

D. Adhesión a la dieta mediterránea (cuestionario, fuente: SAS.).

Nº	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si =1 punto	
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más cucharadas =1 punto	
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones o acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto	
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr)?	Menos de una al día= 1 punto	
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (una porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día= 1 punto	
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día= 1 punto	
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto	
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana= 1 punto	
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto	
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto	
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Una o más por semana= 1 punto	
13	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150 gr)?	Si= 1 punto	
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto	
Resultado final, puntuación total			

PUNTUACIÓN TOTAL:

< 9 baja adherencia; >= 9 buena adherencia

5.6.4 Datos analíticos (Al diagnóstico y el momento del estudio).

Los datos analíticos fueron obtenidos del laboratorio de bioquímica, hematología e inmunología del hospital Clínico Lozano Blesa. El análisis se realizó el mismo día de la realización de las otras pruebas complementarias (capilaroscopia y ecografía).

Las medidas utilizadas fueron las estandarizadas en la práctica clínica diaria.

A) Inmunología:

El recuento de linfocitos CD4+ se realizó por citometría de flujo estándar. La carga viral de VIH-1 se estableció por reacción en cadena de la polimerasa, con un límite inferior de 20 copias/mL.

1. Carga viral.
2. Linfocitos CD4.
3. Linfocitos CD8.
4. Relación CD4 / CD8.
5. Inmunoglobulinas IgA, IgG, e IgM.

B) Marcadores Inflamatorios:

1. VSG.
2. b2 microglobulina.
3. Interleukina 6.
4. Interleukina 10.
5. Fibrinógeno.
6. PCR.

C) Renal:

1. creatinina sérica.
2. Cistatina.
3. FG (CKD-Epi y Cistatina).

D) Perfil hepático:

1. AST.
2. ALT.
3. GGT.

E) Perfil lipídico:

1. LDL.
2. HDL.
3. Triglicéridos.
4. Colesterol
5. ApoB.
6. Lipoproteína A.

F) Bioquímica:

1. Glucemia.
2. Hemoglobina glicosilada.
3. Bilirrubina.
4. Homocisteína.
5. Fosfatasa Alcalina.

G) Hemograma:

1. Hemoglobina.
2. ADE.

5.6.5 Hallazgos capilaroscópicos.

La prueba capilaroscópica se realizó en una oficina adyacente a la consulta de Enfermedades infecciosas habilitada en el hospital para la investigación. La temperatura exterior entre 21°-24°C.

El paciente permanecía sentado durante al menos 15 minutos, acercando la mano que iba a ser explorada, extendiendo todos los dedos salvo el pulgar de cada mano. Se confirmaba que no existiese ningún traumatismo menor o medidas cosméticas que dificultaran la visualización. El sujeto a estudio no debía fumar al menos una hora antes de la exploración.

Se utilizaba una fuente de luz fría para en un ángulo aproximado de 45° y se utilizaba aceite de inmersión sobre el lecho ungueal facilitando así la visualización de capilar. El capilaroscopio se encontraba conectado a un portátil que a través de un programa X obtenía una imagen en vivo de la exploración, facilitando así la captura de imagen, para su visualización más precisa y pudiéndose almacenar de forma encriptada.

Las imágenes eran remitidas a un observador experimentado miembro del grupo de investigación de enfermedades autoinmunes del Hospital Clínico Lozano Blesa y así establecer la concordancia con la interpretación del investigador principal.

Las variables recogidas se clasificaron de forma dicotómica entre la presencia o ausencia de alteración patológica, y de forma cualitativa para expresar la cantidad afectada.

1. Tortuosidades Sí / No <30%; 30-60%; > 60%
2. Dilataciones Sí / No <30%; 33-60%; > 60%
3. Hemorragias Sí / No <30%; 33-60%; > 60%
4. Congestión Sí / No
5. Pérdida capilar: Sí / No
6. Ramificaciones: Sí / No

5.6.6 Hallazgos ecográficos.

Posteriormente a la capilaroscopia se realizaba la ecografía de troncos supraórticos y en ambas arterias femorales.

El sujeto a estudio permanecía tumbado en una camilla en decúbito supino con la cabeza en situación de hiperextensión.

Se utilizó un ecógrafo modelo ecógrafo General Electric modelo LogiqV5 con sonda lineal de 7MHz.

Se exploraron en todos los pacientes ambas carótidas en todo su recorrido obteniendo imágenes de todo su territorio, así como de las femorales de ambas extremidades. La medición se realizó con software de cuantificación avanzada "EchoPAC", un programa específico de medición automática para grosor íntima mediana carotídeo a 1 centímetro del bulbo carotídeo. Con la imagen y el área a medir elegido, la medición se realizó en forma automática. El software calculó un promedio del espesor en un segmento de 1 cm de longitud; el programa también entrega el porcentaje de éxito de la medición automática del segmento elegido manualmente, es decir evaluando la calidad de la imagen obtenida.

Las mediciones fueron llevadas a cabo por el investigador principal de este estudio acreditado por el grupo de ecografía clínica de la sociedad española de Medicina Interna con entrenamiento en este campo en el Hospital Infanta Cristina de Madrid, y con acreditación de experto en el diagnóstico de ateromatosis subclínica mediante ecografía arterial por la unidad de detección y tratamiento de enfermedades aterotrombóticas de la Universidad de Lleida.

Se evaluaron los siguientes parámetros:

A) Grosor íntima media carotídeo (GIMc).

1. Arteria carótida común (ACC) izquierda y derecha.

B) Diámetro.

1. Arteria carótida común (ACC), izquierda y derecha.

2. Femoral común (FC) izquierda y derecha.

C) Grosor íntima media femoral (GIMf).

1. Arteria femoral derecha.
2. Arteria femoral izquierda.

D) Placa de ateroma.

1. Presencia / Ausencia.
2. Localización: (ACC, BD, BI, ACID, ACII, ACED, ACEI).

5.6.7 Tratamiento antirretroviral (TAR).

A) Tipo de tratamiento antirretroviral al diagnóstico y en el momento del estudio.

1. ITIAN.
2. ITINN.
3. IP.
4. Integrasa.

C) Tiempo de tratamiento.

1. Con el TAR de inicio.
2. Con el TAR en el momento del estudio.
3. Demora en iniciar tratamiento antirretroviral (Expresada en días desde el momento del diagnóstico).

D) Motivo de discontinuación/cambio del TAR.

1. Toxicidad.
2. Interacción.
3. Simplificación.
4. Fracaso virológico.
5. Otros/Desconocido.

5.7. Análisis estadístico.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo. El análisis de los datos de la presente tesis se realizó íntegramente utilizando la versión 23 del paquete SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Para el análisis de las variables no métricas se utilizaron el programa frecuencias y el programa de tabulación cruzada. Para la prueba de hipótesis con este tipo de variables se utilizó el test chi-cuadrado con corrección de continuidad y una aproximación Montecarlo con 10000 extracciones aleatorias para calcular la significación. Se determinó el ajuste a la normalidad de las variables métricas empleando el test para muestras pequeñas de Shapiro-Wilk. Las correlaciones entre variables se realizaron utilizando el coeficiente no paramétrico de Spearman, para soslayar el escaso ajuste a la normalidad de la mayoría de las variables. Para las comparaciones entre grupos se utilizó el análisis de varianza robusto de Welch (que es insensible a la violación de la homogeneidad de varianzas y también parcialmente a la de la normalidad) cuando el número de niveles del factor era mayor que dos, o la prueba Welch t-test, que es robusta también a la violación de la homogeneidad (y parcialmente de la normalidad).

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Se analizaron un total de 102 sujetos (n=102), de los cuales en 2 no se pudo obtener la información completa respecto al análisis de sangre, por no realizarse dicho procedimiento, sin que esto afectara al resto de las pruebas complementarias (ecografía, capilaroscopia) y al resto de datos recogidos.

6.1 Variables demográficas.

Edad:

La edad media de los pacientes fue de 40 (± 10) años, con una mediana de 40 años (rango: 20-79 años). Esta variable se distribuyó normalmente según el test de Kolmogorov-Smirnov ($p=0.20$).

País de origen:

La mayoría de los sujetos estudiados eran de origen español, seguido de Guinea Ecuatorial. El resto de la muestra era muy heterogénea con gran diversidad de regiones de Europa, Sudamérica y África, tal y como vienen reflejados en la siguiente tabla. (Tabla 2.1)

País	n	%	Región
España.	67	65.7	SP
Ghana.	3	2.9	AS
Nigeria.	3	2.9	AS
Ecuador.	3	2.9	SUD
Rumania.	5	4.9	EU
Rep.Dominicana.	2	2.0	SUD
Camerún.	2	2.0	AS
Guinea Ecuatorial.	8	7.8	AS
Paraguay.	1	1.0	SUD
Colombia.	3	2.9	SUD
Argentina.	2	2.0	SUD
Senegal.	1	1.0	AS
Perú.	2	2.0	SUD
Total	102	100.0	

Tabla 2.1 País de procedencia

Nota. SP: España, AS: África subsahariana, SUD: Sudamérica, EU: Resto de Europa.

Estudios

Primarios: 89.2%; Secundarios: 9.8% (Desconocido: 1 paciente).

Sexo

El 73.5% (n=75) varones y el 26.4% restante (n=27) mujeres.

Prevalencia del VIH en el país de origen

Un 16.7% de los pacientes provenían de una zona endémica de VIH. Agrupando según continente queda reflejado de la siguiente tabla (Tabla 2.2).

Región	%	Prevalencia >1% VIH
España.	65.7	No
África Subsahariana.	16.7	Si
Sudamérica.	12.7	No
Resto Europa.	4.9	No

Tabla 2.2 Prevalencia VIH en país de origen.

6.2 Variables relacionadas con VIH.

A) Tiempo de infección: (Definido por: Fecha de diagnóstico – Fecha análisis).

El tiempo medio de infección fue de 4.5 (\pm 3.1) años, con una mediana de 4.1 años, y un rango de 0.07 a 10.7 años. Esta variable no se distribuye normalmente, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0.001$).

B) Motivo de solicitud de prueba VIH. (Tabla 2.3)

El principal motivo que motivó la solicitud de prueba para VIH fue una enfermedad relacionada con la misma en un 59,8% (n=61), seguido de la motivación voluntaria, gestación, diagnóstico de su pareja, desconociéndose el motivo en un 10.8% (n=11).

Motivo	N	%
Enfermedad relacionada.*	61	59.8
Gestación.	6	5.9
Voluntaria.	18	17.6
Pareja seropositiva.	6	5.9
Desconocido.	11	10.8

Tabla 2.3. Motivo de solicitud de prueba VIH.

C) *Enfermedad relacionada: (Tabla 2.4)

La enfermedad relacionada con VIH que más motivó la solicitud de la prueba diagnóstica de VIH fue el síndrome gripal en un 41% (n=25), seguido de las infecciones de transmisión sexual.

Enf. relacionada	N	%
ITS.	17	27.9
Síndrome gripal.	25	41
Alteración hematológica.	4	6.6
Síndrome constitucional.	4	6.6
Adenopatía.	3	4.9
Virus Herpes Zoster.	4	6.6
Virus hepatotropos.	2	3.3
Otros.	2	3.3
Total	61	100%

Tabla 2.4 Enfermedad relacionada con VIH. Nota: ITS: Infección transmisión sexual.

C) Contactos previos al sistema de salud: (tabla 2.5)

Un 41.6% de pacientes (n=42) no había tenido ningún contacto previo con el sistema nacional de salud. En contraposición un 58,4% si que tuvo contacto con el sistema sanitario en una o más ocasiones como viene reflejado en la siguiente tabla:

Contactos Previos	N	%
0	42	41.6
1	45	44.6
2	10	9.9
3	3	3
4	1	1
Total	101	100

Tabla 2.5 Contactos previos con el sistema de salud.

D) Mecanismo de transmisión: (tabla 2.6)

La transmisión se produce por igual a través de contactos homo- y heterosexuales (48%), seguido del uso de drogas por vía parenteral.

Transmisión	N	%
Homosexual.	49	48
Heterosexual.	49	48
UDVP.	4	3.9
Total.	102	100.0

Tabla 2.6 Mecanismos de transmisión.

Nota: UDVP: Usuarios droga vía parenteral.

E) Situación inmunológica al diagnóstico. Tabla 2.7

La media de CD4 fue de 408.07mm, con un rango de entre 9 y 1400mm³. EL cociente CD4/CD8 medio fue de 0.44 con un rango comprendido entre 0.1 y 1.9

El resto de los parámetros inmunológicos viene reflejado en la siguiente tabla;

Inmunidad	Media	DE	Rango	Mediana	Normalidad
CD4 mm	408	298.38	9-1400	406	p=0.039
%CD4	22.3	29.12	2-292	18.5	p<0.001
CD8 mm	1054.3	750.22	2-3661	920	p<0.004
%CD8	52.8	13.79	25-86	53	p=0.200
Cociente CD4/CD8	0.4	0.35	0-1.9	0.35	p<0.001

Tabla 2.7 Situación inmunológica al diagnóstico.

F) Tipo de VIH y HLAB5701:

Solo se objetivó VIH- tipo 1 y la prevalencia global de HLAB5701 fue del 5,9%.

G) Hepatitis: (Tabla 2.8)

La coinfección por VHB fue la más prevalente (14.7%), seguido de VHC y VHD.

Virus	N	%
VHB	15	14.7
VHC	8	7.8
VHD	2	1.9

Tabla 2.8 Hepatitis.

Nota: VHB: Virus de la hepatitis B. VHC: Virus de la hepatitis C. VHD: Virus de la hepatitis D.

H) Infecciones de transmisión sexual: (Tabla 2.9)

La prevalencia de ITS fue en su mayoría debido a sífilis (74%), seguido del virus del papiloma (21%) a y virus herpes simple (3%), como se detalla en la siguiente tabla.

ITS	N	%
LUES	28	74
VPH	8	21
VHS	2	5
OTROS (Chlamydia y gonococo)	0	0

Tabla 2.9 Infecciones de transmisión sexual

Nota: ITS: Infección transmisión sexual. LUES: Sífilis, enfermedad venerea causada por treponema pallidum. VPH: Virus papiloma humano. VHS: Virus herpes simple.

I) Presencia de Penias: (Tabla 2.10)

Un total de 22 pacientes presentaron algún tipo de alteración hematológica, La presencia de leucopenia, fue la más prevalente observada, seguido de forma muy homogénea por las siguientes mostradas en orden alfabético:

Alt. hematológica	N	%
Anemia	3	14%
Leucopenia	11	50%
Linfopenia	2	9%
Pancitopenia	1	5%
Plaquetopenia	5	22%
Total	22	100%

Tabla 2.10. Presencia de Penias.

6.3 Comorbilidades y estilo de vida.

6.3.1 Comorbilidades familiares. (Tabla 2.11)

DM con un 26% (n=27) fue el antecedente familiar más destacable, continuado de forma muy distributiva por las siguientes reflejadas en la siguiente tabla:

Antecedentes familiares	N	%
Cardiopatía isquémica	21	20.6
Dislipemia	10	9.8
HTA	22	21.6
ACV	7	6.7
DM	27	26.5

Tabla 2.11 Comorbilidades familiares

Nota: HTA: Hipertensión. DM: Diabetes mellitus. ACV: Accidente cerebrovascular.

6.3.2 Comorbilidades personales. (Tabla 2.12)

El tabaquismo fue el factor de riesgo más observado en un 31.37% (n=32) A continuación se enumeran las demás comorbilidades personales.

Antecedentes personales:	N	%
Tabaquismo	32	31.4
Alcohol	14	13.7
HTA	11	10.8
Dislipemia	11	10.8
DM	3	2.9
Cardiopatía	2	1.9
ACV	1	1.9
Obesidad	2	1.9

Tabla 2.12 Comorbilidades personales

Nota: HTA: Hipertensión. DM: Diabetes mellitus. ACV: Accidente cerebrovascular.

6.3.3. Ejercicio físico. (Tabla 2.13)

Fue dividido en tres categorías con resultados similares en ambos grupos

Intensidad	N	%
Baja	35	34.3
Moderada	37	36.3
Alta	30	29.4

Tabla 2.13 Ejercicio físico.

6.3.4 Dieta mediterránea.

Adhesión a la dieta mediterránea:

La prevalencia de adhesión fue del 50% de todos los pacientes estudiados.

6.4 Datos analíticos.

1. Inmunología al diagnóstico: (Tabla 2.14)

La media de CD4 fue de 408.07, con un rango de entre 9 y 1400mm³. El resto de los parámetros inmunológicos viene reflejado en la siguiente tabla.

Inmunidad	Media	DE	Rango	Mediana	Normalidad
CD4 mm	408	298.38	9-1400	406	p=0.039
%CD4	22.3	29.12	2-292	18.5	p<0.001
CD8 mm	1054.3	750.22	2-3661	920	p<0.004
%CD8	52.8	13.797	25-86	53	p=0.200
Cociente CD4/CD8	0.4	0.35	0-1.9	0.3	p<0.001

Tabla 2.14 Inmunología al diagnóstico

2. Virología al diagnóstico.

La media de RNA-VIH fue de 253309.27 copias/mL (DE=758678.59), (rango 52 – 5150000 copias/mL).

3. Inmunología en el momento de realización de la prueba: (Tabla 2.15).

La media de CD4 en el momento de realizar dicho estudio fue de 695.27mm, con un rango comprendido desde 127 a 1933 mm. El resto de parámetros inmunológicos se describen en la siguiente tabla:

Inmunidad	Media	DE	Mediana	Rango
CD4 mm	695.2	337.197	621	127-1933
%CD4	31	10.925	31.07	7-59
CD8 mm	856.9	410.855	747	126-2525
%CD8	38.3	11.156	37.8	19-65
Cociente CD4/CD8	0.9	0.493	0.8	0.1-2.4

Tabla 2.15 Inmunología en el momento de la prueba.

4. Virología en el momento de realización de la prueba:

Se observó un 7% de pacientes detectables (RNA>20copias/mL).

5. Marcadores de inflamación/trombosis: (Tabla 2.16) Descritos en la siguiente tabla:

Marcadores	Media	DE	Mediana	Rango
VSG mm/h	19.3	20.486	12	2-101
B2-microglobulina mg/l	2.4	0.784	2.2	1.2-5.7
IL-6 pg/mL	3.4	5.17	2.1	0.0-30.2
IL-10 pg/mL	7.1	9.726	4.3	0-50
Fibrinógeno mg/dl	392.9	123.476	374	129-974
PCR mg/dl	1	3.616	0.2	0-25.1
Cistatina mg/l	1.7	7.93	0.8	1.5-78
Homocisteina μ mol/L.	13.5	8.239	11.6	7-74

Tabla 2.16. Marcadores de inflamación. Nota VSG: Velocidad de sedimentación globular. IL-6: Interleucina 6. IL-10: Interleucina 10. PCR: Proteína c reactiva.

6. Inmunoglobulinas: (Tabla 2.17)

Inmunoglobulinas	Media	DE	Mediana	Rango
IgG mg/dL	1404.2	452.2	1310	625-2900
IgA mg/dL	298.9	146.3	276	57-753
IgM mg/dL	108.8	54.5	105.5	2-298

Tabla 2.17 Inmunoglobulinas.

7. Perfil Renal (Tabla 2.18)

La cifra media de creatinina sérica fue de: 0.89, SD=0.17, mediana=0.9, con rango: 0.18-1.58.

La cifra media de cistatina fue de 1.7, DE=7.77, mediana=0.84, y rango 0.5-77.5

En relación al FG, se dividió en 3 categorías; Pacientes con FG<30, pacientes con FG 30-60 y pacientes con FG>60, con los resultados mostrados en la siguiente tabla. (Tabla 2.18).

Filtrado glomerular	<30 mL/min/1,73m²	30-60 mL/min/1,73m²	>60 mL/min/1,73m²
Por Cistatina FGP-EPI creatinina- cistatina C	1	3	97
Por Creatinina CKD-EPI	0	2	98

Tabla 2.18 Perfil renal.

8. Perfil Hepático: (Tabla 2.19)

El análisis de las enzimas hepáticas queda reflejado en la siguiente tabla.

Transaminasas	Media	DE	Mediana	Rango
AST U/L	25.6	22.04	21	9-206
ALT U/L	27.4	18.12	21	6-122
GGT U/L	32.7	28.45	24.5	6-203

Tabla 2.19 Perfil hepático.

9. Perfil lipídico: (Tabla 2.20)

En relación a dicho perfil el LDL medio fue de 108.89, con un rango comprendido entre 14 y 175. La cifra media de triglicéridos fue de 122.48, con un rango 30 a 613. El resto de parámetros vienen determinados en la siguiente tabla:

Lípidos	Media	DE	Mediana	Rango
LDL mg/dL	108.8	32.66	108.7	14-175
HDL mg/dL	51.3	17.73	51	30-81
Triglicéridos mg/dL	122.4	95.89	96.5	30-613
Colesterol mg/dL	179.1	44.67	182.5	22-279
ApoB mg/dL	99.6	25.24	97	34-171
Lipoproteína A mg/dL	43.3	62.90	18.9	1-360

Tabla 2.20 Perfil lipídico.

A su vez se categorizó en dos ramas, los pacientes con un perfil lipídico más desfavorable, observándose que un 61% (n=63) con LDL superior a 100:

LDL	N	%
<=100 mg/dL	39	39
>100 mg/dL	63	61

Tabla 2.21 Lípidos Nota: LDL: Lípidos de baja intensidad.

10. Bioquímica: (Tabla 2.22)

En la siguiente tabla quedan reflejados los parámetros de bioquímica observados.

Parámetros	Media	DE	Mediana	Rango
Glucemia mg/dL	96.6	10.47	96	74-136
Hb glicada	5.3	0.81	5.2	0.5-9.4
Bilirrubina mg/dL	0.4	0.21	0.4	0.1-1.1
Fosfatasa alcalina UI/L	65.9	21.79	66	8-133

Tabla 2.22 Bioquímica.

11. Hemograma: (Tabla 2.23)

Marcadores	Media	DE	Mediana	Rango
Hemoglobina gr/dL	14.90	1.485	15.1	10.2-17.4
ADE	13.72	1.033	13.5	0.5-9.4

Tabla 2.23 Hemograma. Nota: ADE: Ancho de distribución eritrocitaria.

6.5 Hallazgos capilaroscópicos. (Tabla 3.1)

Un 93,1% (n= 95) de pacientes tuvo alguna de las alteraciones capilaroscópicas evaluadas. Se observaron un 77.5% de tortuosidades (n=79), del total de 102 pacientes estudiados, en su mayoría con una afectación <30% (n=43). La dilatación de capilares se observó en un 11.8% (n=12) de pacientes con un 100% de sujetos con <30% de afectación. Las hemorragias periungueales se observaron en 13.8% de los pacientes (n=14).

Las áreas de congestión fueron los signos capilaroscópicos más prevalentes en un 78.5% de los casos (n=80) y solo un paciente presentaba megacapilares. Todas las variables calculadas vienen expresadas en la siguiente tabla, (Tabla 3.1).

Alteración capilaroscópica	N	%
Tortuosidades	79	77.5%
Cantidad afectada		
<30%	43	54.4 %
30-60%	33	41.7%
>60%	3	3.8 %
Dilatación	12	11.8%
Cantidad afectada		
<30%	12	100%
30-60%	0	0%
>60%	0	0%
Megacapilares	1	1%
Áreas de congestión	80	78.5%
Pérdida capilar	5	5%
Hemorragias	14	13.8%

Tabla 3.1 Afectación capilaroscópica.

6.6 Hallazgos ecográficos.

6.6.1 Ecografía arterial y femoral. Diámetro y grosor íntima medio.

(Tabla 3.2)

En relación al estudio mediante ecografía arterial carotídea y femoral, se observó que en el lado derecho, la media del grosor íntimo medio carotídeo fue de 0.644 mm con un intervalo de 0.3 a 10,90 mm con un diámetro medio carotídeo de 6,004 mm. El grosor femoral medio del mismo lado fue de 0.618 mm con un rango comprendido entre 0.40 y 20 mm. Por otro lado, la media del GIM izquierdo carotídeo fue de 0.672 mm y un diámetro medio carotídeo de 6.06mm. Del mismo modo, el grosor femoral medio izquierdo fue de 0.597 con un rango entre 20 y 0.4 mm. Todos los detalles de las mediciones quedan reflejados en la siguiente tabla, así como la asimetría entre ambos lados.

Lateral	Medida	Media	DE	Mediana	Max	Min	KS-L
Derecha	GIM Carotideo	0.644	0.267	0.600	10.900	0.300	0.203
	Diámetro Carotideo	6.004	0.696	6.000	8.400	40.600	0.134
	Grosor Femoral	0.618	0.247	0.500	20.100	0.400	0.283
Izquierda	GIM Carotideo	0.672	0.256	0.600	20.000	0.400	0.211
	Diámetro Carotideo	6.067	0.760	6.000	9.000	40.900	0.159
	Grosor Femoral	0.597	0.207	0.500	20.000	0.400	0.269
Asimetría	GIM	-0.027	0.191	0.000	0.700	-0.600	0.168
	Diámetro	-0.063	0.463	-0.100	10.100	-10.500	0.089
	Grosor Femoral	0.021	0.119	0.000	0.600	-0.200	0.343

Tabla 3.2. Hallazgos ecográficos. Nota: GIM: Grosor íntima media.

6.6.2 Ateromatosis carotídea y femoral. (Gráfico 3.1 Tabla 3.3 y Tabla 3.4)

Un 23.5% (24) de pacientes padecían ateromatosis global (carotídea y/o femoral).

A) Ateromatosis carotídea:

La prevalencia de ateromatosis carotídea de toda la población estudiada fue del 15.6%, (n=16), con un total de 21 placas de ateroma establecida en su mayoría en el lado derecho (14) frente al izquierdo (7). También se observa una mayor prevalencia en el bulbo derecho (10) y arteria carótida común izquierda y derecha (4 y 4 respectivamente). En 5 pacientes estaban afectados simultáneamente de ateromatosis carotídea izquierda y derecha.

B) Ateromatosis femoral:

La prevalencia de ateromatosis femoral fue similar, un 16.6% (n=17) observándose en su mayoría en el lado derecho (17). En 9 pacientes existía una afectación simultáneamente de la femoral derecha e izquierda.

La proporción de pacientes con criterios de EAS global (afectación carotídea o femoral) fue del 23,5% (n=24). Esto implica un aumento de detección de EAS del 7,84% (IC 95%; 2,63% a 13,06%) de la muestra total cuando se usan ambas técnicas, lo que representa un aumento relativo del 49,7% en la detección de la EAS con respecto al criterio de afectación carotídea habitualmente utilizado en la práctica clínica (gráfico 3.1).

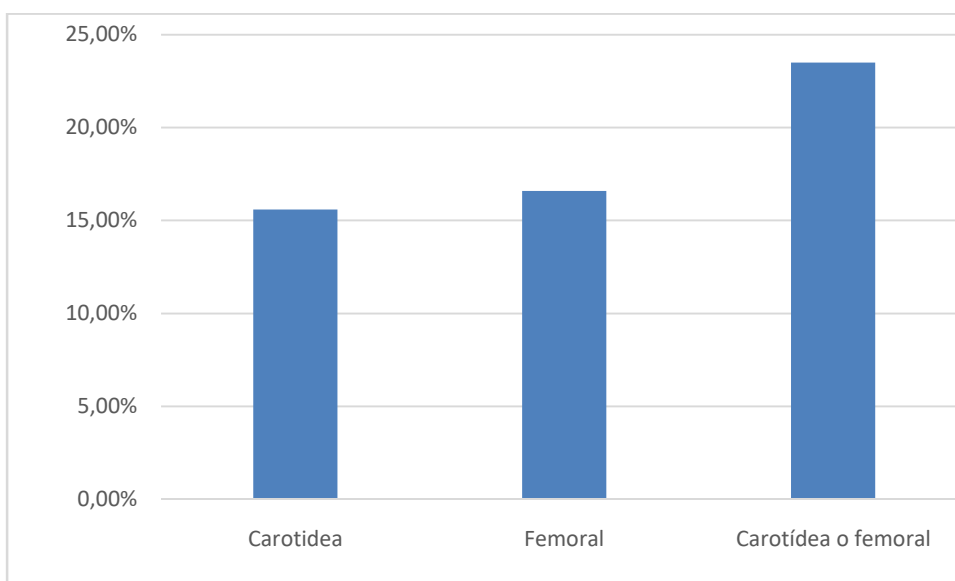


Gráfico 3.1

En total se detectaron 21 placas de ateroma a nivel carotídeo y 26 a nivel femoral, establecidas en su mayoría en el lado derecho. Los resultados en los que se detalla el total de placas en función del territorio afectado quedan detallados en la siguiente tabla (Tabla 3.3).

Placa ateroma	Localización Carotidea	Localización Femoral
Derecha		
ACC	4	
ACI		
ACE		
BD	10	
Total (nº placas)	14	17
Izquierda		
ACC	4	
ACI	2	
ACE		
BI	1	
Total (nº placas)	7	9
TOTALnºplacas	21 (16%)	26 (26%)

Tabla 3.3. Ateromatosis carotidea y femoral.

Nota: ACC: Arteria carótida común. ACI: Arteria carótida interna. ACE: Arteria carótida externa. BD: Bulbo derecho. BI: Bulbo izquierdo.

C) Afectación por territorios:

Los resultados divididos en relación a la afectación aislada o simultánea de cada paciente reflejan una prevalencia superior a la afectación carotidea y femoral en el 45.8% (11) de los casos, seguido de la afectación femoral aislada en el 33.3% (8) y carotidea solo en un 20.8% (5). Los resultados detallados se pueden observar en la siguiente tabla y visualmente en su gráfico (Gráfico 3.2).

Territorio	Pacientes (n=24)
Carotidea y femoral	45.8% (11)
Femoral sin carotidea	33.3% (8)
Carotidea sin femoral	20.8% (5)

Tabla 3.4. Afectación por territorios.

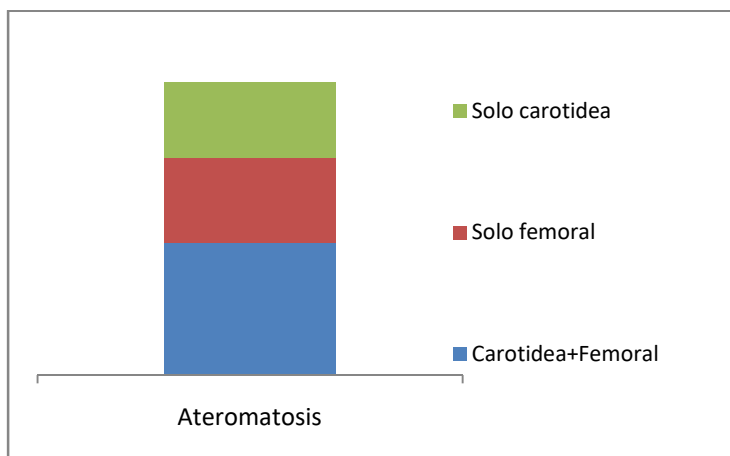


Gráfico 3.2 Afectación por territorios.

6.7 Relación entre hallazgos capilaroscópicos y ecográficos. (Tabla 4.1, Tabla 4.2 y Tabla 4.3).

A) GIMc y Alteraciones capilaroscópicas:

La media del GIMc fue superior en pacientes con tortuosidades, congestión y hemorragias. Sin embargo no encontramos diferencias significativas en las medias en ninguno de los parámetros capilaroscópicos analizados. La media del GIMc según la presencia/ausencia de alteraciones capilaroscópicas se muestra en la Tabla 4.1.

Alteraciones capilaroscópicas		GIM;Media (DE)	p
Tortuosidades	Si	0.68 (0.26)	0.07
	No	0.58 (0.15)	
Dilataciones	Si	0.63 (0.20)	0.62
	No	0.66 (0.25)	
Congestión	Si	0.67 (0.25)	0.45
	No	0.62 (0.22)	
Hemorragias	Si	0.78 (0.32)	0.15
	No	0.64 (0.23)	

Tabla 4.1. Relación entre hallazgos capilaroscópicos y GIMc medio.

El porcentaje de alteraciones capilaroscópicas según el tamaño del GIM (punto de corte 0,5mm) se muestran en la tabla 3.6. Se observó que los pacientes con un $GIM \geq 0.5mm$ tenían mayor prevalencia de tortuosidades de manera significativa. El resto de las alteraciones vienen reflejados en la siguiente tabla (Tabla 4.2).

Alteraciones capilaroscópicas		GIM \geq 0.5mm	GIM $<$ 0.5mm
Tortuosidades	Sí	71 (91%)*	7 (9%)
	No	17 (75%)*	6 (25%)
Dilataciones	Sí	10 (83.3%)	2 (16.7%)
	No	79 (87.8%)	11 (12.2%)
Congestión	Sí	70 (87.5%)	10 (12.5%)
	No	19 (86.4%)	3 (13.6%)
Hemorragias	Sí	12 (85.7%)	2 (14.3%)
	No	77 (87.5%)	11 (12.5%)

Tabla 4.2 Relación entre hallazgos capilaroscópicos y ecográficos. *p<0.05

B) Ateromatosis y alteraciones capilaroscópicas:

Se observó una mayor prevalencia de ateromatosis (28.2%) en pacientes con tortuosidades de manera significativa. Se observó también mayor presencia de ateroma (42.9%) en los pacientes con hemorragias, pero sin alcanzar la significación estadística. El resto de variables vienen detallados en la siguiente tabla. (Tabla 4.3)

Variables capilaroscópicas		Placa de ateroma	
		Presencia	Ausencia
Tortuosidades	Sí	22 (28.2%)*	56 (71.8%)
	No	2 (8.3%)*	22 (91.7%)
Dilataciones	Sí	4 (33.3%)	8 (66.7%)
	No	20 (22.2%)	70 (77.8%)
Congestión	Sí	19 (23.8%)	61 (76.3%)
	No	5 (22.7%)	17 (77.3%)
Hemorragias	Sí	6 (42.9%)	8 (57.1%)
	No	18 (20.5%)	70 (79.5%)

Tabla 4.3 Relación entre hallazgos capilaroscópicos y ateromatosis. *p<0.05.

6.8 Variables en relación con tar.

6.8.1 Tipo de tratamiento antirretroviral.

De los 102 pacientes estudiados, 101 estuvieron expuestos a tratamiento antirretroviral, solo un paciente, controlador de élite no estuvo expuesto a ningún tratamiento antirretroviral.

-Al diagnóstico: Se observó hasta 17 tipos de tratamiento antirretroviral diferentes; TDF/FTC/NVP, ABC/3TC/DTG, TDF/FTC/EVG, TDF/FTC/RPV, K VX +DRV/c, NVP+ABC/3TC, DRV/c +TVD, ATV/r +TVD, RAL+ TVD, DTG/3TC, DRV/c +RPV, NVP+TVD, K VX+RAL, LPV/r +3TC, RPV+RAL, DRV/c+3TC y DRV/c.

Se clasificó según familias (ITIAN, ITINN, IP, e Integrasa), así como el tiempo de exposición en días tal y como se reflejan en la siguiente tabla (Tabla 5.1)-

TAR de Inicio:	N	%	Tiempo (días)
ITIAN	56	54.9	822.2
ITINN	24	23.5	1089
IP	29	28.4	671.55
INI	3	29.4	144

Tabla 5.1 Tipos de TAR al diagnóstico.

Nota: ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa.

En el momento de realizar la prueba: Se observó hasta 18 tipos de tratamientos diferentes; TDF/FTC/NVP, ABC/3TC/DTG, TDF/FTC/EVG, TDF/FTC/RPV, ATZ/r+TVD, DRV/c+TVD, DRV/c+RPV, DRV/c+3TC, DRV/c, K VX+RAL, K VX+DRV/c, LPV/r+3TC, LPV/r+RAL, LPV/r +TVD, NVP+ABC/3TC, NVP+TVD, RAL+RPV, RAL+TVD.

Se clasificó del mismo modo en familias, y tiempo de exposición al mismo expresado en días. (Tabla 5.2)

TAR en el momento tesis	N	%	Tiempo (días)
ITIAN	92	90.2	661.5
ITINN	29	28.4	1013.5
IP	34	33.3	751.4
INI	44	43.2	345.5

Tabla 5.2 Tipos de TAR al momento de la tesis.

Nota: ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa.

6.8.2 Tiempo sin tratamiento.

La demora en iniciar el tratamiento antirretroviral una vez diagnosticado la infección fue de 1.76 meses (SD=5.68), mediana de 1.00, (rango: 1-5 meses).

6.8.3 Blips.

La prevalencia de historia del blips fue del 10.1% (n=10).

6.8.4 Motivo de cambio/discontinuación de primera línea de TAR. (Tabla 5.3)

De los 101 pacientes que estaban en tratamiento antirretroviral, un 46% (n=47) cambió su primera línea de tratamiento. Los cambios y motivos de discontinuación vienen reflejados, agrupados por familia en la siguiente tabla (Tabla 5.3).

Motivo	ITIAN	ITINN	IP	INI
Toxicidad	51% (26)	11% (2)	11% (2)	63% (10)
Interacción	0	4% (1)	54% (10)	0
Simplificación	47% (24)	53% (10)	23% (4)	25% (4)
Fracaso virológico	2% (1)	32% (6)	0	0
Embarazo	0	0	12% (3)	12% (2)
% cambios (n tratamientos)	50.5% (51)	19% (19)	19% (19)	16(16%)

Tabla 5.3. Motivo de cambio de Tratamientos.

Nota: ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa.

6.9. Analisis bivariante.

6.9.1 Relación entre afectación microangiopática e inmunología, comorbilidades, TAR, estilo de vida y marcadores inflamatorios en todos los pacientes estudiados (Tabla 6.1).

1. Tortuosidades (n=79). Se observó un 83.9% de prevalencia en sujetos mayores de 45 años, frente a un 74.6% en menores sin diferencias significativas. El 100% de los pacientes con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ las presentaban. El 78.3% tenía $CD4$ por encima de 500mm^3 . La PCR y fibrinógeno obtuvo una correlación positiva con la presencia de tortuosidades, y cistatina una correlación negativa pero no significativa. Se observó una mayor exposición a fármacos ITINN y menor a Integrasas de manera significativa. También una mayor prevalencia de fumadores de manera significativa, no así con el resto de los antecedentes personales, familiares, dieta y ejercicio.

2. Dilataciones (n=12). Solo un 16.1% mayores de 45 años las presentaban, en su mayoría con $CD4 > 500 \text{mm}^3$ y ningún paciente con $CD4 < 200 \text{mm}^3$. No diferencias con marcadores inflamatorios. Se observa una correlación marginalmente significativa con la exposición a ITINN y una correlación negativa con ITIAN e INI ambas no significativas. La mayoría realizaba ejercicio leve. Sin relación con antecedentes personales ni familiares ni adhesión a la dieta mediterránea.

3. Congestión (n=80): El 78.5% de pacientes presentó áreas de congestión, de los cuales el 78.9% con edad comprendida en 18 y 45 años, No se observó correlación con marcadores inflamatorios ni con el TAR. La prevalencia en sujetos que realizaban ejercicio físico intenso era significativamente inferior (60%) frente a leve y moderado (85.7 y 86.5% respectivamente). Sin relación con la dieta ni los antecedentes personales. Si se observó una prevalencia superior en sujetos con antecedentes de dislipemia familiar estadísticamente significativa.

4. Hemorragias (n=14): El 25.8% de pacientes con edad superior a 45 años y un 42.9% con CD4<200mm, las presentaban, ambos resultados fueron significativos. Sin relación con marcadores inflamatorios. Se observa una correlación negativa con la presencia de IP estadísticamente significativa. Sin relación con dieta ni ejercicio. Mayor prevalencia en sujetos hipertensos, también significativa. No se encontraron diferencias con el resto de los antecedentes personales ni familiares.

La relación entre las diferentes variables capilaroscópicas y la edad, inmunidad, ejercicio físico, dieta, antecedentes personales y familiares son reflejados en %, mientras que los marcadores inflamatorios y TAR en correlaciones en la siguiente tabla (Tabla 6.1).

Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH.
Prevencción del riesgo cardiovascular

Variables	N	Tortuosidades	Dilataciones	Congestión	Hemorragias
Edad					
18-45 años	71	74.6%	9.9%	78.9%	8.5%*
>45 años.	31	83.9%	16.1%	77.4%	25.8%*
Inmunidad					
CD4 <200	7	100%	0.0%	85.7%	42.9%*
CD4 200-500	24	66.7%	4.2%	70.8%	16.7%
CD4 >500	69	78.3%	15.9%	79.7%	10.1%
Marcadores inflamatorios**					
VSG		0.04	-0.11	-0.03	-0.1
PCR		0.19*	-0.18	0.17	0.03
IL-6		0.1	0.01	0.15	0.04
IL-10		0.04	-0.06	-0.13	-0.14
Fibrinógeno		0.30*	0.03	0.08	-0.14
Cistatina		-0.17	0.11	0.05	-0.06
Homocisteína		0.1	0.13	0.01	0.05
Tratamiento (TAR)**					
ITIAN		0.05	-0.14	0.11	0.12
ITNN		0.21*	0.15	0.07	0.06
IP		0.06	0.04	-0.12	-0.23*
Integrasa		-0.23*	-0.16	0.03	0.10
Ejercicio físico					
Leve	35	74.3%	14.3%	85.7%*	17.1%
Moderado	37	81.1%	10.8%	86.5%*	13.5%
Intenso	30	76.7%	10%	60%*	10%
Dieta mediterránea					
Adherencia	51	76.5%	11.8%	84.3%	15.7%
NO adherencia	51	78.4%	11.8%	72.5%	11.8%
Antecedentes Personales					
Tabaquismo					
No	70	72.9%*	11.4%	74.3%	10%
Sí	32	87.5%*	12.5%	87.5%	21.9%
Hipertensión					
No	91	75.8%	11%	76.9%	11%*
Sí	11	90.9%	18.2%	90.9%	36.4%*
Alcohol					
No	88	75%	10.2%	78.4%	13.6%
Sí	14	92.9%	21.4%	78.6%	14.3%
Diabetes					
No	99	76.8%	11.1%	78.8%	14.1%
Sí	3	100%	33.3%	66.7%	0%
Dislipemia					
No	91	74.7%	12.1%	76.9%	15.4%

Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH.
Prevención del riesgo cardiovascular

Cardiopatía	Sí	11	100%	9.1%	90.9%	0%
	No	100	77%	12%	79%	12%
ACV	Sí	2	100%	0%	50%	100%
	No	101	77.2%	11.9%	78.2%	13.9%
Obesidad	Sí	1	100%	0%	100%	0%
	No	100	79%	12%	78%	14.0%
	Sí	2	0%	0%	100%	0%
Antecedentes familiares						
Cardiopatía						
	No	81	80.2%	11.1%	79%	16%
	Sí	21	66.7%	14.3%	76.2%	4.8%
Dislipemia						
	No	92	78.3%	12%	81.5%*	10.9%
	Sí	10	70%	10%	50.0%	40%
Hipertensión						
	No	80	78.8%	11.3%	78.8%	12.5%
	Sí	22	72.7%	13.6%	77.3%	18.2%
ACV						
	No	95	78.9%	12.6%	78.9%	14.7%
	Sí	7	57.1%	0%	71.4%	0%
Diabetes						
	No	74	73%	9.5%	78.4%	10.8%
	Sí	27	88.9%	18.5%	81.5%	18.5%

Tabla 6.1 Afectación microangiopática, inmunología, comorbilidades, TAR y marcadores inflamatorios en todos los pacientes estudiados. * $p < 0.05$ **Los valores corresponden a correlación no paramétrica de Spearman.

Nota: Nota VSG: Velocidad de sedimentación globular. IL-6: Interleucina 6. IL-10: Interleucina 10. PCR: Proteína c reactiva ACV: Accidente cerebrovascular ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa.

En las siguientes tablas se detalla los marcadores inflamatorios y tratamientos antirretrovirales en función de la presencia/ausencia de una determinada variable capilaroscópica expresadas en medias y %, en lugar de correlaciones. (Tabla 6.2 y Tabla 6.3).

Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH.
Prevenición del riesgo cardiovascular

M. inflamatorios.		Tortuosidades		Dilataciones		Congestión		Hemorragias	
		media	DE	media	DE	media	DE	media	DE
VSG.	no	18.29	21.07	20.49	21.31	16.68	11.03	20.40	21.29
	sí	19.91	20.19	12.42	7.91	20.32	22.25	14.14	11.97
PCR.	no	0.38*	0.73	1.15	3.77	0.33	0.46	1.07	3.80
	sí	1.25*	4.03	0.21	0.23	1.24	3.99	0.82	1.16
IL-6.	no	2.34	2.09	3.48	5.42	1.92	1.32	3.43	5.42
	sí	3.71	5.74	2.71	1.96	3.80	5.70	3.11	2.84
IL-10.	no	6.82	10.10	7.32	10.23	10.14	13.65	7.31	10.33
	sí	7.05	9.60	4.61	2.98	6.08	8.06	5.10	3.42
Fibrinógeno.	no	328.2*	85.50	391.48	128.28	367.59	91.95	393.16	127.47
	sí	409.8*	125.5	381.33	59.30	396.65	128.90	372.43	80.90
Cistatina.	no	1.28	2.10	1.86	8.28	0.87	0.33	1.87	8.38
	sí	1.88	8.85	0.82	0.22	1.98	8.80	0.92	0.20
Homocist.	no	12.53	4.48	13.50	8.54	11.96	2.85	12.96	5.48
	sí	13.84	9.00	13.70	4.30	13.97	9.06	16.96	17,03

Tabla 6.2. Media de marcadores inflamatorios y alteraciones capilaroscópicas de todos los pacientes. *p<0.05 . Nota: Nota VSG: Velocidad de sedimentación globular. IL-6: Interleucina 6. IL-10: Interleucina 10. PCR: Proteína c reactiva. Homocis: Homocisteína.

Tratamiento		Tortuosidades	Dilataciones	Congestión	Hemorragias
		%	%	%	%
ITIAN	no	75%	9.7%	62.5%	0%
	sí	76.%	25%	79.6%	15.1%
ITINN	no	73.6%	6.9%	76.4%	12.5%
	sí	82.8%*	20.7%	82.8%	17.2%
IP	no	71.6%	10.4%	82.1%	19.4%*
	sí	85.3%	11.8%	70.6%	2.9%
INI	no	82.1%*	16.1%	76,8%	10,7%
	sí	68.9%	4.4%	80%	17.8%

Tabla 6.3. Porcentaje de exposición de tratamientos con las diferentes variables capilaroscópicas observadas en todos los pacientes. Nota: ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa.

6.9.2 Relación entre afectación microangiopática e inmunología, TAR, estilo de vida y marcadores inflamatorios en pacientes VIH sin factores de riesgo cardiovascular (Tabla 7.1).

Un total de 51 pacientes carecían factores de riesgo cardiovascular. Excluidos: Tabaquismo, alcohol, HTA, dislipemia, diabetes, obesidad, cardiopatía, ACV y obesidad.

Tortuosidades; El 75% de pacientes eran mayores de 45 años. El 100% de pacientes con $CD4 < 200 \text{ mm}^3$ las presentaban. Correlación positiva significativa con fibrinógeno y cistatina, no con resto de parámetros inflamatorios ni TAR. El 70% realizaba ejercicio físico leve y el 69.4% eran adherentes a la dieta.

Dilataciones; El 10,3% de pacientes tenía edad inferior a 45 años siendo estadísticamente significativo. Ningún paciente con $CD4 < 200 \text{ mm}^3$. Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa con IL-10 (-0.19). Mayor exposición a fármacos ITINN. El 10% realizaba ejercicio leve e intenso. Un 11% eran adherentes a la dieta.

Congestión; El 74.4% tenía menos de 45 años, el 77.4% con $CD4 > 500 \text{ mm}^3$. Correlación negativa estadísticamente significativa con IL-10 (-0.27) El 80% realizaba ejercicio físico leve frente al 60% intenso siendo marginalmente significativo. El 73.3% de pacientes adherentes a la dieta presentaban dicha alteración.

Hemorragias; En un 16.7% de pacientes mayores de 45 años se observó dicha alteración, siendo estadísticamente significativo. Un 18.8% presentaba $CD4$ entre 200 y 500 mm^3 . No relación con marcadores inflamatorios ni con TAR. El 10% realizaba ejercicio intenso y un 11% era adherente a la dieta.

Todos los detalles vienen reflejados en la siguiente tabla (Tabla 7.1). La edad, inmunidad, ejercicio físico, y dieta, son reflejados en el porcentaje, mientras que los marcadores inflamatorios y tratamientos antirretrovirales en correlaciones.

Variables capilaroscópicas	N	Tortuosidades	Dilataciones	Congestión	Hemorragias
Edad					
18-45 años	39	64.1%	10.3%*	74.4%	5.1%
>45 años.	12	75%	8.3%	66.7%	16.7%*
Inmunidad					
CD4 <200 mm	4	100,0%	0%	75%	0%
CD4 200-500 mm	16	56,3%	0%	62,5%	18,8%
CD4 >500 mm	31	67,7%	16,1%	77,4%	3,2%
Marcadores inflamatorios					
VSG mm/h		0.07	-0.15	-0.04	-0.02
PCR mg/dl		0.18	-0.16	-0.03	0.04
IL-6 pg/ml		0.16	0.06	0.10	0.06
IL-10 pg/ml		-0.11	-0.19*	-0.27*	-0.15
Fibrinógeno mg/dl		0.15*	0.12	0.05	-0.04
Cistatina mg/l		0.15*	-0.08	-0.02	-0.20
Honmocisteina μ mol/L.		0.04	0.16	0.08	0.19
Tratamiento Tesis					
ITIAN		0.06	0.10	0.01	0.13
ITINN		0.13	0.10*	0.18	0.02
IP		0.07	0.03	-0.24+	-0.18
INI		-0.17	-0.18	0.07	0.08
Ejercicio físico					
Leve	10	70%	10%	80%+	10%
Moderado	21	66.7%	9.5%	81%	4.8%
Intenso	20	65%	10%	60%	10%
Dieta mediterránea					
NO Adherencia	15	60%	6.7%	73.3%	0%
Adherencia	36	69.4%	11.1%	72.2%	11.1%

*p<0.05

+p<0.10

Tabla 7.1 Relación entre afectación microangiopática, inmunología, estilo de vida y marcadores inflamatorios en pacientes VIH **sin** factores de riesgo

Nota: Nota VSG: Velocidad de sedimentación globular. IL-6: Interleucina 6. IL-10: Interleucina 10. PCR: Proteína c reactiva ACV: Accidente cerebrovascular ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa. Hcisteina; Homocisteina.

En las siguientes tablas detallamos la relación entre los diferentes marcadores inflamatorios y tratamientos antirretrovirales en función de la presencia/ausencia de una determinada variable capilaroscópica en pacientes sin FRCV expresados en medias, desviación estándar (DE) y %, en lugar de correlaciones (Tabla 7.2, Tabla 7.3).

Marcadores		Tortuosidades		Dilataciones		Congestión		Hemorragias	
		media	DE	media	DE	media	DE	media	DE
VSG.	no	16.58	12.68	22.29	22.83	16.78	13.20	21.93	22.76
	sí	23.09	25.59	8.20	6.69	22.47	24.73	8.75	3.95
PCR.	no	0.16	0.15	1.46	5.13	0.37	0.55	1.43	5.07
	sí	1.92	5.92	0.15	0.13	1.70	5.70	0.20	0.20
IL-6.	no	1.74	1.30	3.51	6.10	1.95	1.33	3.55	6.02
	sí	4.32	6.96	3.03	2.37	4.03	6.73	2.44	3.16
IL-10.	no	5.58	4.03	7.91*	10.26	12.80*	16.60	7.90	10.12
	sí	8.76	11.50	6.09	3.50	5.69	3.84	5.71	4.63
Fibri.	no	311.82*	87.83	386.7 8	159.4 5	364.93	113.4 0	385.2 6	158.1 5
	sí	416.88*	167.0 8	336.6 0	59.90	388.27	166.4 2	342.0 0	64.18
Cistati	no	0.86	0.38	2.53	11.38	0.89	0.40	2.49	11.26
	sí	3.10*	13.24	0.71	0.13	2.91	12.69	0.78	0.09
Homo.	no	11.96	3.90	12.87	6.09	11.75	2.93	13.20	6.25
	sí	13.66	6.88	14.94	5.89	13.60	6.85	11.73	2.64

Tabla 7.2. Media de marcadores inflamatorios y alteraciones capilaroscópicas en pacientes sin FRCV. *p<0.05.

Nota: VSG: Velocidad de sedimentación globular. IL-6: Interleucina 6. IL-10: Interleucina 10. PCR: Proteína c reactiva. Homocis: Homocisteína. Fibri: Fibrinógeno. Cistati: Cistatina. Homo: Homocisteína.

Tratamiento		Tortuosidades	Dilataciones	Congestión	Hemorragias
		%	%	%	%
ITIAN	no	100%	0%	33.3%	0%
	sí	63.8%	8.5%	74.5%	8.5%
ITINN	no	62.9%	0%	71.4%	5.7%
	sí	73.3%	26.7%*	73.3%	13.3%
IP	no	56.3%	12.5%	71.9%	12.5%
	sí	83.3%	0%	72.2%	0%
INI	no	76.7%	13.3%	76.7%	6.7%
	sí	50%	0%	65%	10%

Tabla 7.3. Porcentaje de exposición de tratamientos con las diferentes variables capilaroscópicas observadas en pacientes sin FRCV. *p<0.05.

Nota: ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa

6.9.3 Relación entre afectación macroangiopática inmunología, marcadores inflamatorios, TAR, estilo de vida y comorbilidades de todos los pacientes estudiados (Tabla 8.1).

El GIM medio de pacientes menores de 45 años fue de 0.60mm frente a los 0.80mm de los mayores de 45 años, siendo esta diferencia significativa. Los que tenían $CD4 < 200mm^3$ tenían 0.84 mm frente a los 0.66mm de $CD4 > 500mm^3$. No se observaron diferencias con los diferentes tratamientos antirretrovirales. Los que realizaban ejercicio físico intenso tenían un GIM medio 0.62mm frente a los 0.71mm con menor actividad física. Los que no eran adherentes a la dieta tenían un GIM aumentado (0.69mm) frente a los que si lo eran (0.62mm). En relación con las comorbilidades, todas aumentaban en GIM medio siendo estadísticamente significativas HTA (1.05mm), dislipemia (0.92mm) y alcoholismo (0.81mm). No se observaron diferencias con los antecedentes familiares.

En función si GIM $< \geq$ de 0.5mm. El 93.5% de pacientes mayores de 45 años y el 84.5% menores de 45 años tenían un GIM > 0.5 . No se observó diferencias con la inmunidad. Los pacientes con GIM menor de 0.5mm tenían una media de IL-6 (1.74pg/ml) y fibrinógeno (326.38mg/dl) inferior respecto al grupo de GIM > 0.5 mm. (3.63pg/ml; 399mg/dl respectivamente) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No se observó diferencias en cuanto a la dieta, ejercicio físico y tratamientos. La mayoría de las pacientes con un GIM < 0.5 mm no tenían antecedentes de riesgo cardiovascular, solo documentándose un 9.1% de pacientes con dislipemia en este grupo. No se observaron diferencias con otros antecedentes personales ni familiares.

En función de ateromatosis. Se observó una prevalencia de ateromatosis del 51.6% en los sujetos mayores de 45 años siendo esta diferencia significativa. De los pacientes con $CD4 < 200mm^3$ un 42% las presentaban frente al 21% de sujetos con $CD4 > 500mm^3$. La PCR y fibrinógeno fue significativamente superior con una media de 2.73mg/dl y 463mg/dl respectivamente. La prevalencia de los que se encontraban en tratamiento con IP fue

significativamente inferior (33.5% vs 64.7%). El 90% de los sujetos que hacían ejercicio intenso no presentaban ateromatosis frente al 37.1% de los que realizaban ejercicio leve que, si presentaban, siendo esta diferencia significativa. No diferencias con la dieta. El 90% de hipertensos y el 72.7% de pacientes con dislipemia conocida presentaban una prevalencia de ateromatosis superior estadísticamente significativa. La prevalencia también era superior con el resto de los antecedentes personales. Sin diferencias con el resto de los antecedentes familiares.

Todos los resultados vienen reflejados en la siguiente tabla (Tabla 8.1).

Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH.
Prevencción del riesgo cardiovascular

Variables Ecográficas	N	GIM Medio	GIM<0.5m	GIM≥0.5	No Placa Ateroma	Placa de Ateroma
Edad						
18-45 años	71	0.60 (0.17)	15.5%	84.5%	88.3%	11.3%
>45 años.	31	0.80* (0.33)	6.5%	93.5%	48.4%	51.6%*
Inmunidad						
CD4 <200 mm	7	0.84 (0.27)	0%	100%	57.10%	42.90%
CD4 200-500	24	0.60 (0.18)	25%	75%	79.20%	20.80%
CD4 >500 mm	69	0.66 (0.26)	10.1%	89.9%	78.30%	21.70%
Marcadores inflamatorios						
VSG mm/h			17.23 (12.74)	19.86 (21.25)	18.93 (18.44)	21.43 (25.94)
PCR mg/dl			0.22 (0.21)	1.16 (3.79)	0.53* (0.82)	2.73* (7.10)
IL-6 pg/ml			1.74* (1.77)	3.63* (5.42)	2.97 (3.75)	4.77 (8.19)
IL-10 pg/ml			6.84 (4.67)	7.01 (10.19)	7.57 (10.85)	5.09 (3.33)
Fibrinógeno mg/dl			326.38* (116.16)	399.80* (120.49)	368.55* (91.60)	462.96* (175.27)
Cistatina mg/l			0.78 (0.14)	1.88 (8.33)	1.99 (8.86)	0.89 (0.19)
Homocisteína µmol/L.			13.82 (5.59)	13.48 (8.47)	13.85 (9.04)	12.43 (3.81)
Tratamiento Tesis						
ITIAN		0.65 (0.21)	14.1%	85.9%	76.3%	23.7%
ITNN		0.71 (0.32)	10.3%	89.7%	86.2%	13.8%
IP		0.68 (0.25)	2.9%	97.1%	64.7%*	35.3%*
INI		0.67 (0.31)	20.5%	79.5%	77.8%	22.2%
Ejercicio físico						
Leve	35	0.71 (0.30)	5.7%	94.3%	62.9%	37.1%
Moderado	37	0.64 (0.21)	21.6%	78.4%	78.4%	21.6%
Intenso	30	0.62 (0.21)	10%	90%	90%*	10%
Dieta mediterránea						
NO Adherencia	51	0.69 (0.28)	9.8%	90.2%	70.6%	29.4%
Adherencia	51	0.62 (0.19)	15.7%	84.3%	82.4%	17.6%
Antecedentes Personales						
Tabaquismo						
No	70	0.65 (0.22)	17.5%	82.9%	80.0%	20%
Sí	32	0.69 (0.28)	3.1%	96.9%	68.8%	31.3%
Hipertensión						
No	91	0.61* (0.17)	14.3%	85.7%	84.6%	15.4%*
Sí	11	1.05* (0.39)	0%	100%	9.1%	90.9%*
Alcohol						
No	88	0.63* (0.21)	14.9%	85.2%	79.5%	20.5%
Sí	14	0.81* (0.36)	0%	100%	57.1%	42.9%+
Diabetes						
No	99	0.65 (0.23)	13.1%	86.9%	76.8%	23.2%
Sí	3	0.97 (0.56)	0%	100%	66.7%	33.3%
Dislipemia						
No	91	0.63* (0.18)	13.2%	86.8%	82.4%	17.6%*
Sí	11	0.92* (0.47)	9.1%	90.9%	27.3%	72.7%*

Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH.
Prevencción del riesgo cardiovascular

Cardiopatía							
No	100	0.64 (0.22)	13%	87%	78%	22%	
Sí	2	1.38 (0.11)	0%	100%	0%	100%	
ACV							
No	101	0.65 (0.21)	12.9%	87.1%	77.2%	22.8%	
Sí	1	1.95 ()	0%	100%	0%	100%	
Obesidad							
No	100	0.66 (0.25)	13%	87%	76%	24%	
Sí	2	0.63 (0.35)	0%	100%	100%	0%	
Antecedentes familiares							
Cardiopatía							
No	81	0.66 (0.27)	14.8%	85.2%	75.3%	24.7%	
Sí	21	0.63 (0.12)	4.8%	95.2%	81%	19%	
Dislipemia							
No	92	0.65 (0.24)	13%	87%	78.3%	21.7%	
Sí	10	0.71 (0.30)	10%	90%	60%	40%	
Hipertensión							
No	80	0.67 (0.25)	11.3%	88.8%	75%	25%	
Sí	22	0.62 (0.23)	18.2%	81.8%	81.8%	18.2%	
ACV							
No	95	0.66 (0.25)	12.6%	87.4%	76.8%	23.2%	
Sí	7	0.61 (0.12)	14.3%	85.7%	71.4%	28.6%	
Diabetes							
No	74	0.66 (0.25)	14.7%	85.3%	76%	24%	
Sí	27	0.65 (0.23)	7.4%	92.6%	77.8%	22.2%	

Tabla 8.1. Relación entre afectación macroangiopática e inmunología, marcadores inflamatorios, TAR, estilo de vida y comorbilidades de todos los pacientes estudiados.

*p<0.05. **p<0.01 +p<0.10

Nota VSG: Velocidad de sedimentación globular. IL-6: Interleucina 6. IL-10: Interleucina 10. PCR: Proteína c reactiva ACV: Accidente cerebrovascular ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa.

6.9.4 Relación entre afectación macroangiopática e inmunología, marcadores inflamatorios, TAR y estilo de vida en pacientes VIH sin factores de riesgo cardiovascular (Tabla 9.1).

Se observaron un total de 51 pacientes sin antecedentes de riesgo cardiovascular. Excluidos: Tabaquismo, alcohol, HTA, dislipemia, diabetes, obesidad, cardiopatía, ACV y obesidad.

El GIMc medio en menores de 45 años fue 0.58 mm frente a los 0.66 mm de mayores de 45 años, siendo esta diferencia significativa. Con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ fue 0.65 mm frente a los 0.58 mm con $CD4 > 500 \text{mm}^3$. Sin diferencias con el TAR. Los que realizaban ejercicio físico leve tenían un GIM medio de 0.66 mm frente a los que hacían intenso 0.58 mm. No relación con la dieta.

En función si $GIM < 0.5 \text{ mm}$; El 74.4% y el 91.7% de pacientes menores y mayores de 45 años respectivamente tenían un $GIM > 0.5 \text{ mm}$. No se observó ningún paciente con $CD4 < 200 \text{mm}$ con $GIM < 0.5 \text{ mm}$. La media de todos los marcadores inflamatorios (excepto homocisteína) era superior en pacientes con $GIM \geq 0.5 \text{ mm}$. Destacamos: IL-6 (3.90 vs 1.86 mg/dl), Fibrinógeno (398 vs 322 mg/dl) y cistatina (2.79 vs 0.76mg/dL) siendo estas diferencias significativas. Sin diferencias con el TAR ni ejercicio ni dieta.

Ateromatosis. El 33.3% de pacientes mayores de 45 años sin FRCV presentaban ateromatosis de manera significativa No relación con la inmunidad. La media de fibrinógeno fue superior (602mg/dl) frente a los que no tenían placa (357mg/dl). También la media de PCR (10.25 vs 0.36 mg/dl) y de la IL-6 (13,7 vs 2,35pg/ml) fue superior en el grupo de pacientes que padecían ateromatosis, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Todos los resultados vienen reflejados en la siguiente tabla (Tabla 8.1). Para GIMc medio se calculó la media para todas las variables con su desviación estándar (DE). Para los grupos GIM < y ≥ 0.5 mm se calculó la prevalencia en % para todas las variables excepto marcadores inflamatorios que fueron expresados en medias y desviación estándar (DE).

Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH.
Prevención del riesgo cardiovascular

VARIABLES	N	GIM Medio	GIM<0.5	GIM≥0.5	No Placa	Sí Placa
ecográficas:						
Edad						
18-45 años	39	0.56* (0.11)	25.6%	74.4%	97.4%	2.6%
>45 años.	12	0.66*(0.18)	8.3%	91.7%	66.7%	33.3%*
Inmunidad						
CD4 <200 mm	4	0.65 (0.11)	0%	100%	10%	0%
CD4 200-500 mm	16	0.56 (0.13)	31.3%	68.8%	81.3%	18.8%
CD4 >500 mm	31	0.58 (0.14)	19.4%	80.6%	93.5%	6.5%
Marcadores inflamatorios						
VSG mm/h			18.73 (13.18)	21.48 (24.17)	18.11 (15.91)	45.80 (48.53)
PCR mg/dl			0.21 (0.19)	1.64 (5.48)	0.36* (0.56)	10.25* (13.56)
IL-6 pg/ml			1.86 (1.91)	3.90* (6.46)	2.35* (2.14)	13.70* (15.10)
IL-10 pg/ml			7.68 (4.52)	7.74 (10.77)	8.03 (10.25)	5.07 (2.83)
Fibrinógeno mg/dl			322.45 (126.81)	398.20* (156.85)	357.87* (98.38)	602.60* (340.62)
Cistatina mg/l			0.76* (0.13)	2.79* (12.20)	2.52 (11.38)	0.82 (0.15)
Homocisteína µmol/L.			13.87 (6.12)	12.86 (6.08)	12.91 (6.05)	14.58 (6.46)
Tratamiento Tesis						
ITIAN		0.58 (0.14)	23.4%	76.6%	89.4%	10.6%
ITNN		0.63 (0.18)	20%	80.0%	93.3%	6.7%
IP		0.64 (0.10)	5.6%	94.4%	77.8%	22.2%
Integrasa		0.51 (0.09)	35%	65%	100%	0%
Ejercicio físico						
Leve	10	0.66 (0.13)	10%	90%	80%	20%
Moderado	21	0.55 (0.12)	33.3%	66.7%	85.7%	14.3%
Intenso	20	0.58 (0.15)	15%	85.0%	100%	0%
Dieta mediterránea						
NO Adherencia	15	0.57 (0.13)	26.7%	73.3%	93.3%	6.7%
Adherencia	36	0.58 (0.14)	19.4%	80.6%	88.9%	11.1%

Tabla 9.1 Relación entre afectación macroangiopática e inmunología, marcadores inflamatorios TAR y estilo de vida en pacientes VIH **sin** factores de riesgo cardiovascular. *p<0.05;

Nota VSG: Velocidad de sedimentación globular. IL-6: Interleucina 6. IL-10: Interleucina 10. PCR: Proteína c reactiva ACV: Accidente cerebrovascular ITIAN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. IP: Inhibidores de proteasa. INI: Inhibidor de integrasa.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1 Discusión de material y métodos.

La limitación más importante es el propio diseño del estudio, estudio transversal y descriptivo al no tratarse de un proceso experimental.

La valoración de las pruebas realizadas (análisis, capilaroscopia y ecografía arterial) se realizan en un mismo acto, no realizándose un seguimiento longitudinal en el tiempo ni comparándose con un grupo control, no obstante, sirve como herramienta para la generación de hipótesis etiológicas que sean posteriormente comprobadas por otro tipo de diseños.

Las pruebas complementarias que podrían generar mayor confusión son la capilaroscopia y ecografía por la variabilidad intrínseca que tienen las pruebas observador dependiente.

Con respecto a la técnica de capilaroscopia, se realizó en las condiciones óptimas recomendadas por la sociedad española de Reumatología y sociedad Española de Medicina Interna, en relación a temperatura, visualización de todas las falanges distales salvo pulgares, colocándose el paciente sentado y asegurando que el sujeto no hubiese fumado en las cuatro horas anteriores, así como no utilizase ningún producto estético (esmalte, pintura uñas..) que pudiese interferir en la realización de las pruebas. Las imágenes eran obtenidas mediante un video microscopio convencional, perteneciente a la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas del servicio de medicina interna del hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza., operando con 200-500 veces de magnificación lo cual permite una evaluación más detallada conectado a un ordenador portátil Acer convencional para registro de imágenes. Este proceso se realizó por el investigador principal, con experiencia en este ámbito y formado en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas con rotación externa en Hospital San Cecilio de Granada, referente nacional en dicho ámbito. Las imágenes eran guardadas y encriptadas con un valor numérico afín de intentar disminuir y evitar el sesgo explorador-dependiente, remitiéndose a

otro operador para establecer la concordancia de los datos. El otro operador que hacía el doble-check de las imágenes, adjunto especialista de Medicina Interna, miembro del grupo de Enfermedades autoinmunes sistémicas, adscrito al instituto de investigación sanitaria de Aragón y con amplia experiencia al respecto, desconocía el sujeto al que pertenecían las imágenes así como la descripción que previamente se había formado, sin encontrar diferencia en la concordancia de datos.

Con respecto a la Ecografía se utilizó un ecógrafo General Electric modelo LogiqV5 con sonda lineal de 7MHz. El paciente se colocaba en decúbito supino sobre una camilla con hipertensión cervical y con la cabeza ligeramente ladeada hacia el lado contrario al explorado y tras un reposo de 4 minutos. El operador era el investigador principal del estudio, con capacitación para la ecografía clínica del grupo de ecografía clínica de la sociedad española de Medicina Interna, habilitado como experto universitario para la detección de ateromatosis subclínica por la unidad de prevención cardiovascular de la Universidad de Lleida. Se realizó en primer lugar una evaluación del eje carotídeo en “modo B” en el plano axial, para evaluar la morfología de la pared arterial de forma óptima diferenciando entre la sangre en la luz del vaso y las estructuras vasculares de la pared. El plano axial permite localizar placas, que podrían pasar desapercibidas en el plano longitudinal si son excéntricas; y permite también determinar la altura de la bifurcación carotídea. En segundo lugar, se evaluó el eje carotídeo en modo B en el plano longitudinal, con la sonda incidiendo lateral y estrictamente perpendicular, que permite observar cada segmento de la pared arterial de arteria carótida común (ACC), bifurcación y arteria carótida interna (ACI). Se consideró que la bifurcación comienza al final de la ACC, cuando sus paredes anterior y posterior comienzan a divergir. De la bifurcación nacen la arteria carótida externa (ACE) y la ACI. El modo B no permite diferenciar entre ACE y ACI con seguridad, por lo que para diferenciarlas se utilizó el modo doppler color, ya que presentan distinto espectro de velocidad doppler. La placa de ateroma fue definida por estructura focal invade la luz arterial al menos 0,5 mm ó el 50% del valor del GIM que la rodea, ó Engrosamiento intimal > 1,5 mm. Para la medición del GIM

medio y diámetro, se utilizó un software de medición automatizada obteniendo los valores de una forma rápida y reproducible, conocido como análisis semi-automatizada. La medida semi-automatizada mejora la precisión y la variabilidad inter e intraobservador de la medida manual. A su vez en relación al GIM se estableció una subdivisión estableciendo como punto de corte 0.5mm. Este punto de corte fue establecido debido a la variabilidad del GIM intrínseca (edad, factores de riesgo) y la posibilidad de que valores por encima de 0.5 se pudiesen relacionar con mayor riesgo cardiovascular, ya que se trataría del 1/3 valor establecido como placa ateroma (1.5mm de GIM). El protocolo de estudio seguía las recomendaciones del último consenso de medición de GIM de Mannheim.

Con respecto a la ecografía femoral, en el mismo acto con el paciente en decúbito supino se exploró a nivel inguinal con la extremidad del mismo lado explorado en ligera rotación externa evaluándose únicamente la presencia o ausencia de placa aterosclerótica ya que hasta el momento no existe un consenso claro sobre valor del GIM femoral. Se utilizaba del mismo modo una sonda lineal de 7MHz con el mismo ecógrafo antes citado en modo B visualizando la pared posterior de la arteria femoral común y se cuantificaron las placas de ateroma.

7.2 Discusión de la población a estudio.

Se seleccionó una muestra de pacientes (n=102) pertenecientes al Sector Zaragoza III (Servicio Aragonés de Salud, Zaragoza, España), cuya población total asignada es de 313 602 habitantes (año 2021), siendo el hospital de referencia el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa con unos criterios de inclusión amplios afín de intentar reproducir la variabilidad observada en la práctica clínica diaria en la vida real. En dos pacientes no se recogieron las variables analíticas de sangre complementarias a la ecografía y capilaroscopia.

La edad media fue de 40 años, nos encontramos con una población joven que va desde los 20 hasta los 79 años. Por un lado refleja como desde la instauración del tratamiento antirretroviral se ha aumentado exponencialmente el pronóstico de estos pacientes hasta niveles extrapolables a población sana, y por otro lado se observa como el VIH, continua siendo una enfermedad presente y constante, con afectación de personas tanto jóvenes como mayores, hecho que nos motiva a seguir trabajando para conseguir erradicarla evitando la transmisión mediante un diagnóstico precoz y tratamiento[149,150].

La mayoría de los pacientes eran varones (73.5%), un 65.7% eran autóctonos, seguido muy por debajo por pacientes procedentes de África subsahariana, reflejando un problema real local que cada vez tiene menos que ver con el origen, ya que tan solo un 16.7% de los pacientes provenían de una zona endémica de VIH.

Cabe destacar que la inmensa mayoría, un 89.2% solo tenía estudios primarios, entendidos como la escolarización obligatoria, y si bien estos datos pueden sugerir que la cualificación académica es un factor asociado a contraer la enfermedad, no hay que obviar que los estudios suelen tener una correlación con la situación psicosocial del sujeto y que unos estudios superiores (universitarios, etc.) no son garantía de la no exposición al virus, observándose en hasta un 9.8% de pacientes en este subgrupo.

7.3 Discusión sobre las variables relacionadas con VIH.

Los resultados muestran que el principal motivo de la solicitud de prueba de VIH fue una enfermedad relacionada con la misma en un 59,8% de los casos, destacando el síndrome gripal frente a las ITS. Esto podría explicarse porque si bien, tras una relación de riesgo está indicado el despistaje de todas las ITS (incluyendo VIH) esto no siempre se realiza, y en muchas ocasiones coexisten ITS asintomáticas, tales como sífilis, chlamydia y menos frecuentemente gonococo que al no ser sintomáticas, no motivan al paciente a demandar atención sanitaria, o bien estas son tratadas empíricamente desde el medio ambulatorio y/o urgencias y tras resolución del cuadro el paciente no acude a realizarse el despistaje de las otras restantes. También no podemos obviar que en el momento de realizar el estudio no se disponía en el servicio de una unidad exclusiva para ITS, es por ello que en el análisis se observaban en su mayoría sífilis y VPH, no constando chlamydia y gonococo al no estar implantado el despistaje sistemático y subunidad especializada tal y como ahora sucede.

Se revisó cuantos pacientes diagnosticados de VIH habían tenido contacto previo con el sistema sanitario, lo que se conoce como “oportunidades perdidas”, observando que hasta un 58.4% había consultado en una o más ocasiones sin que se hubiese solicitado prueba diagnóstica en ningún caso. Este hecho recalca la importancia del despistaje universal de VIH, como herramienta de diagnóstico precoz y reducción de transmisión, pero hasta el momento no implementada. No hemos podido constatar el servicio solicitante de la prueba, pero ya hay estudios que hacen referencia a atención primaria como principal fuente de oportunidades diagnósticas perdidas[151].

La vía de transmisión era predominantemente sexual, repartida del mismo modo entre homo y heterosexuales, desplazando la vía parenteral a algo anecdótico (4%), lo que refleja el cambio de tendencia que ya se viene observando desde hace años acorde con la situación actual. Esto fue uno de los motivos que impulsó la implementación de la prep exposición, dado el

cambio conductual de la población con el objetivo de reducir la transmisibilidad[152].

La situación inmunoviológica al diagnóstico de los pacientes muestra una población muy heterogénea, se observa pacientes con un largo tiempo de infección no diagnosticada expresada con CD4 9mm^3 , en contraposición con otros pacientes 1400mm^3 orientando a infección precoz. A pesar de que la media era 408mm^3 , la mediana (406) ya constata también que quedan muchos pacientes en una situación de inmunosupresión antes de ser diagnosticados.

El estudio refleja pacientes con un tiempo medio de infección intermedio de 4.5 años ($\pm 3,09$) no observándose los clásicos pacientes de larga data, expuestos en su mayoría a tóxicos y con exposición a antiguos tratamientos antirretrovirales conocidos también por su toxicidad, con lo que tenemos una población a estudio con menos variables de confusión a la hora de analizar y correlacionar.

Gracias a los tratamiento antivirales de acción directas contra la hepatitis C también se observa un cambio de tendencia, en concreto en nuestra muestra ya era más prevalente el VHB (14.7%) frente al VHC (7.8%)[153].

7.4 Discusión sobre comorbilidades y estilo de vida.

Es conocido el papel que juega la carga genética de diferentes enfermedades al aumentar el riesgo cardiovascular, es por ello que se analizó no solo las comorbilidades personales de los sujetos, sino también los antecedentes familiares, observándose que un 26.47% padecían DM, no quedándose registrada si eran insulino dependientes o no, siguiéndole muy de cerca la cardiopatía isquémica, y la hipertensión, resultados extrapolables a la población global pero que cobran más interés en estos pacientes VIH por incrementar su riesgo[154].

En relación a las comorbilidades personales; HTA y dislipemia fueron las más observadas dejando la cardiopatía isquémica, ACV y DM en cifras marginales. Esto puede interpretarse a que debido a que la población estudiada, es en general, una población joven, y por tanto puede que no se haya podido observar aún el desarrollo de las mismas.

Respecto a los tóxicos solo se recogieron datos sobre tabaquismo y alcohol (31 Vs 13%), si bien no se notificó ningún paciente con ADVP. Destacamos el tabaquismo en nuestra muestra (31,3%) que parece ser superior al reflejado por el Instituto Nacional de Estadística de España (23,3%), aunque los datos obtenidos mediante la encuesta utilizada por esta institución pueden infraestimar la prevalencia total[155].

El ejercicio físico fue dividido en 3 categorías, en función de la intensidad (leve/moderado/intenso) que dependía de la cantidad de horas a la semana que se practicaba (1,1-3 y >3h). El estudio mostró una división muy homogénea 34%, 36% y 30% respectivamente. Del mismo modo la adhesión a la dieta mediterránea fue repartida de manera equitativa (50 vs 50%) entre los adherentes y no adherentes. No se llevó a cabo ninguna prueba de esfuerzo, ni examen físico por lo que el tiempo destinado al ejercicio dependía de la subjetividad del sujeto a estudio.

En relación con la adherencia a dieta mediterránea se clasificó en función de los puntos obtenidos en un cuestionario con las limitaciones que ello conlleva, al tratarse de un test universal, si bien avalado por la sociedad andaluza de medicina interna, con las limitaciones que pueda tener de cara a discriminar pacientes y sometido a la subjetividad del sujeto. Si revisamos la literatura acerca de la dieta mediterránea y VIH, destacamos un estudio de 571 sujetos en el que observaba una adherencia similar (42%) en individuos con riesgo cardiovascular moderado-alto, sugiriendo la baja adopción de este patrón alimentario en presencia de comorbilidades [156].

7.5 Discusión sobre hallazgos capilaroscópicos.

El estudio se realizó mediante videocapilaroscopia, una herramienta no invasiva, segura, con alta sensibilidad y bajo coste que permite evaluar la microcirculación a través de la morfología de los capilares[69]. Acorde con los criterios de Maricq modificados por Bergman se realizó de manera sistemática la visualización de capilares a través del lecho ungueal del segundo al quinto dedo de ambas manos describiéndose la presencia o ausencia de Tortuosidades, dilataciones, congestión, hemorragias, megacapilares y pérdida capilar.

A su vez, a fin de cuantificar el grado de afectación observado, intentando disminuir el sesgo observador dependiente, las imágenes se clasificaron en función de la afectación observada en porcentaje afectado, de tal modo que quedó reflejado <30%, entre 30 y 60% y más del 60%, en contraposición de reflejar los datos cuantitativamente a través del conteo directo.

En el sujeto sano la morfología de los capilares periungueales generalmente tiende a mantenerse constante en el tiempo. Es importante recalcar que la arquitectura de la red microvascular puede presentar un amplio grado de variabilidad interindividual. Algunos trabajos demuestran que en un 10% de sujetos sanos es posible evidenciar alteraciones de la estructura capilar[73].

Respecto a los resultados observamos que Áreas de congestión y tortuosidades son las afectaciones más prevalentes, en un 78% y 77% respectivamente. Si bien está descrito las anormalidades de la microcirculación en enfermedades autoinmunes típicas como la pérdida capilar, dilatación de capilares, neoangiogénesis, y congestión vascular [72],no así se ha establecido para el VIH. Estos datos coinciden con la publicación reciente de SarigulYildirim[157], en los que observa de igual forma un aumento de tortuosidades significativo en comparación con la población no VIH. Sin embargo, la prevalencia de alteraciones capilaroscópicas fue menor que en nuestro estudio: 36% con tortuosidades y 10% con dilataciones. En relación

con la evaluación de la causa de estas diferencias, en dicho estudio el tiempo medio de infección por VIH fue bastante menor (15 meses) que el tiempo medio de nuestra muestra (4,5 años). No reportaron las prevalencias de los FRCV como la hipertensión o la diabetes mellitus, por lo que no podemos comparar el perfil cardiovascular de nuestra muestra con dicho estudio. En nuestro estudio no se comparó con grupo control por lo que únicamente podemos confirmar dicha prevalencia en población VIH. Existen pocos estudios acerca de la capilaroscopia en población VIH, con muestras reducidas que impiden una interpretación amplia de los resultados.

Las tortuosidades son un indicador de daño endotelial. Son una alteración en la morfología del capilar consistente en que los capilares presentan irregularidades en su trayectoria presentando bucles en forma de caduceo o “pinzas de cangrejo” que en sus formas extremas pueden asemejarse a la figura de “sacacorchos”[73]. La disfunción endotelial igual que la aterosclerosis parece estar aumentada en la población VIH [138]. Muchos factores pueden estar implicados en ello como la inflamación sistémica y crónica, activación persistente del sistema inmune, hecho que ha motivado la búsqueda incesante de biomarcadores que puedan reflejar el grado de inflamación sistémico con resultados dispares, así como su relación la inmunidad del sujeto observándose que en los pacientes con una situación inmunológicamente más desfavorable, parecía ser que ese daño endotelial aumentaba si se correlacionaba con parámetros inflamatorios séricos[107]. Es probable que dicha inflamación se trate de una patología multifactorial lo que dificulta aún más la búsqueda de biomarcadores nuevos específicos que por otro lado no suelen estar disponibles en la práctica clínica diaria, reservándose para la investigación. Es importante mencionar que un modesto número de tortuosidades puede observarse con relativa frecuencia en personas sanas, especialmente en ancianos[158], sin embargo nuestra muestra se componía en su mayoría por pacientes jóvenes. Conocemos que el VIH provoca un envejecimiento más prematuro de las células [159], por lo que estos hallazgos podrían reflejar de forma microscópica esta asociación. La presencia de una importante tortuosidad de los capilares (mayor del 20%) ha sido reportada en

diversos cuadros de interés reumatológico como el lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Behçet y en los “escleroderma spectrum disorders”[74].

En relación a las Áreas de congestión no hemos encontrado numerosos estudios al respecto, se ha descrito que en algunos casos existe un retraso del flujo hemático a nivel de los capilares, como se observó en el trabajo de Maggi P[88], en el que analizaba el impacto de la microcirculación mediante laser–doppler comparando con población sana y otra afecta de enfermedades autoinmunes constatando que en los pacientes VIH existiría una alteración de la regulación de la microcirculación manifestada como un incremento de perfusión[88], hecho que también constatamos en este estudio donde se observa la gran prevalencia existente de dicha alteración sugiriendo que es posible que existiese una alteración en la regulación de la microcirculación. Este fenómeno no se ha relacionado con factores inmunológicos (CD4) ni con el tiempo de infección, factores de riesgo cardiovascular y tratamientos antirretrovirales, en los pocos estudios al respecto, hasta el momento solo publicados dos, relación que posteriormente nosotros también analizaremos en el análisis multivariante.

La presencia de alteraciones hemorrágicas puede observarse también en sujetos sanos y puede ser debida a microtraumas, onicofagia o manicure, aunque también están escritas como signos capilaroscópicos de patrones pertenecientes a enfermedades autoinmunes como es el caso de en el grupo de los “scleroderma spectrum disorders” debido a presencia de una gran cantidad de capilares ectásicos[76][60]. En nuestra muestra este signo fue observado en un 13.73% de los casos, sin embargo a pesar de las recomendaciones y constatación de preparación previa a la capilaroscopia, no se puede descartar que las causantes de las mismas pudiesen ser debido a microtraumatismo accidentales que pasaran por alto en los sujetos.

Las dilataciones observadas en un 11.7% de los casos, entendidas como aumento del diámetro de los capilares a más de 20 μm [75], se presenta en una amplia gama de patologías como el FR, ES, DM y no deben confundirse con megacapilares (diámetro de asa superior a 50 μm) que son los marcadores por excelencia de daño microvascular en la Esclerosis sistémica. No obstante podría interpretarse como primer signo de lesión microvascular, precursora a la microangiopatía, pero no podemos confirmar este supuesto al no realizar un estudio y seguimiento longitudinal en el tiempo. En nuestro caso la cifra de megacapilares fue anecdótica.

Este estudio no está exento de limitaciones. Así, el diseño del estudio transversal y descriptivo no permite abordar una presunta relación causa efecto en la aparición de microangiopatía. Sin embargo, describir las alteraciones capilaroscópicas en pacientes con infección VIH bien controlados inmunoviroológicamente puede generar hipótesis sobre la detección precoz de enfermedad cardiovascular que deberán contrastarse en posteriores estudios analíticos. Así mismo, no se comparó con grupo control por lo que únicamente podemos confirmar dicha prevalencia en población VIH. Sin embargo, dado que existen pocos estudios acerca de la capilaroscopia en población VIH, creemos que estos hallazgos son relevantes.

7.6 Discusión sobre hallazgos ecográficos.

El GIM carotideo medio de la muestra fue de 0.65 mm con un rango amplio (0.3 a 10 mm), datos ligeramente superiores a los reflejados en un cohorte española en población general no afectada por VIH (un GIM medio de $0,60 \pm 0,14$ mm y máximo de $0,72 \pm 0,19$ mm para todas las edades en varones, y medio de $0,55 \pm 0,16$ mm y máximo de $0,66 \pm 0,19$ mm en mujeres con un incremento anual del GIM en ACC es de 0,010 mm/año para ambos sexos)[160].

Se puede observar que el GIM carotideo derecho medio de la muestra fue de 0.64 mm con un rango amplio (0.3 a 10 mm) lo que refleja una población no homogénea y en consecuencia unos diámetros con una longitud mínima y máxima de bastante amplitud. El GIM femoral fue ligeramente inferior (0,61 mm) con unos rangos también amplios (0.4 a 20 mm), las medidas del lado izquierdo fueron similares; El GIMc medio izquierdo de 0.67 mm (0.4 a 20 mm) y grosor femoral medio izquierdo de 0.59 mm. Se calculó entonces la asimetría entre ambos lados, para comprobar si existiese una correlación de ambos utilizando la t de Student, y no hay diferencias en ninguna de las tres medidas. Tendríamos $t(101)=-1.45$, $p=0.15$, $t(101)=-1.368$, $p=0.17$, y $t(101)=1.74$, $p=0.09$.

Si bien estos datos sugerirían que no es preciso la evaluación simultánea de ambos lados para la medición de la GIM, esta no se comporta de la misma forma cuando evaluamos la presencia o ausencia de placa aterosclerótica lo que hace énfasis en la imperiosa necesidad de ser evaluado todo el territorio de ambos lados.

Dado que el GIMc podría actuar como marcador pronóstico precoz de aterosclerosis se estableció un punto de corte (0.5 mm), lo que supone 1/3 del valor del GIMc equivalente a ateromatosis establecida[144] donde los sujetos fueron evaluados frente a la presencia/ausencia de comorbilidades, así como su correlación con parámetros analíticos, tratamientos, estilo de vida y hallazgos capilaroscópicos

En relación al GIM femoral no existe unos valores consensuados ni ajustados[161], por lo que nos centramos en la presencia o ausencia de placa de ateroma para la correlación, recogiendo previamente sus valores de grosor intimo medios que puedan generar hipótesis para estudios posteriores.

La arteriosclerosis carotídea subclínica determinada por ecografía en pacientes con infección por VIH ha sido analizada en diferentes estudios con resultados dispares en cuanto a su relación con el tiempo de infección, situación inmunoviológica y tratamientos antirretrovirales[162].

Sin ajustar por factores de riesgo cardiovascular los resultados muestran una media de GIMc superior en sujetos mayores de 45 años (0.80mm) frente a jóvenes (0.60 mm), valores por encima de la media poblacional. Si bien parece que en situaciones más desfavorables ($CD4 < 200 \text{ mm}^3$) este grosor aumenta (0.84 mm), los pocos sujetos en este grupo hacen imposible cualquier tipo de significación estadística. No se pudo estudiar su relación con la carga viral dado que solo 6 pacientes se encontraban con viremia detectable en el momento que se realizó el estudio, un número muy bajo de sujetos. Tampoco se observaron diferencias significativas en relación con el tratamiento antirretroviral. En ausencia de FRCV se continúa observando un aumento del GIMc en función de la edad, sin embargo no así con la inmunidad como sucedía previamente.

Un total de 24 pacientes padecían ateromatosis global, lo que corresponde un 23.5% de total de la población estudiada, proporción muy superior a la diagnóstico de dislipemia recogido inicialmente en sus antecedentes personales, que rondaba el 11%.

En primer lugar a nivel exclusivamente carotídeo se observa que la prevalencia fue del 15.6% (n=16) con afectación notablemente superior en el lado derecho frente al izquierdo lo mismo que sucede a nivel femoral. La localización preferente carotídea derecha fue en el bulbo derecho mientras que en el lado izquierdo fue la ACC.

La prevalencia de ateromatosis femoral fue del 16.6%, en la mayoría de los casos en el lado derecho como sucedía a nivel carotideo, 17 placas en el lado derecho, frente a 7 del izquierdo.

Se analizó también la presencia aislada o simultánea de afectación carotídea y femoral, mostrando una incidencia superior en este grupo simultáneo con 11 pacientes frente a los pacientes afectados únicamente de forma aislada a nivel carotideo (5) o solo femoral (8). Revisando el estudio de Protogerou Athanasios D. et al [150] en que se realizaba ecografía femoral a una cohorte de 962 pacientes con DM, Artritis reumatoide, y VIH ya mostraba una incidencia también superior de afectación simultánea frente a ateromatosis carotídea o femoral de forma aislada. Estos datos nos hacen sugerir que pueda existir una mayor morbimortalidad en este subgrupo de pacientes lo que indicaría que quizás fuese necesario un control más estricto desde punto de vista cardiovascular[150].

Nuestro estudio muestra que la detección de EAS aumenta cuando a la exploración ecográfica carotídea se añade la exploración del territorio femoral. La importancia de explorar también la región femoral destaca más considerando los hallazgos del estudio PESA [163] en personas de 40 a 54 años (n=4184), donde se reportó que la región con mayor prevalencia de placas ateromatosas fue la femoral (44%), seguida de la región carotídea (31%) y aórtica (25%). Otros dos estudios en pacientes afectados por VIH, con objetivos primarios diferentes al nuestro, también han reportado un aumento de detección de EAS cuando se asocia la exploración femoral a la carotídea.

Destacamos también la presencia de ateromatosis femoral en pacientes sin afectación carotídea, reflejando pacientes que podrían pasar desapercibidos en los estudios de rutina en los que este territorio no es explorado de forma habitual, suponiendo 1/3 de pacientes con ateromatosis de la muestra analizada. Estos datos están en consonancia con el estudio ILEVARIS [164] en el que analizaba la presencia de ateromatosis subclínica en 8330 sujetos de mediana edad sin enfermedad cardiovascular establecida observando un 54.5% de ateromatosis en este territorio.

A pesar de que el 10,8% de pacientes tenían diagnóstico de dislipemia, se observó que hasta un 23,5% padecían ateromatosis global (carotídea y femoral) a través de la ecografía arterial, observándose por tanto que más del doble de pacientes no tenían al menos un diagnóstico establecido de dislipemia.

Por tanto, podemos concluir con la importancia de explorar ambos territorios de cara a conocer la carga global de aterosclerosis arterial.

7.7 Discusión sobre relación entre hallazgos capilaroscópicos y ecográficos.

Se determinó que pacientes para un determinado signo capilaroscópico (Tortuosidades, dilataciones, áreas de congestión y hemorragias) presentaban un GIMc inferior o superior a 0.5 mm, cuál era su GIMc medio y además cuantos presentaban ateromatosis global (tanto carotídea como femoral).

En relación a pacientes con tortuosidades se observó que tenían un GIMc superior (0,68 mm) frente a los que no presentaban dicha alteración (0.58 mm) aunque esta diferencia no era significativa. Sin embargo, analizando el punto de corte establecido (0.5 mm) si se observó que 91% de los sujetos tenían un GIMc superior a 0.5 mm estadísticamente significativo. En cuanto a la ateromatosis también se observó una mayor prevalencia de ateroma en sujetos con esta alteración capilaroscópica (28.2%) frente a los que no la tenían (8.3%) de forma significativa.

Los pacientes que presentan áreas de congestión tenían también un GIMc medio discretamente superior a los que no las presentaban, pero sin alcanzar la significación ni al ser categorizados superior o inferior a 0.5 mm. Tampoco se observaron grandes diferencias en cuanto a la presencia/ausencia de placas de ateroma.

Los pacientes con hemorragias tenían un GIMc medio superior (0.78 mm) frente a los que no las tenían (0.64 mm), una mayor prevalencia de ateromatosis (42.9% vs 20.5%) pero no siendo significativos estos resultados, pudiéndose ser debido al escaso tamaño muestral de dicha afectación. Destacamos que analizando en función del punto de corte (Superior o inferior a 0.5 mm) tampoco encontramos diferencias significativas entre los pacientes con presencia o ausencia de esta alteración capilaroscópica. Si bien estos datos sugieren una relación entre el aumento del GIMc y presencia de ateroma, debemos interpretarlos con cautela ya que existen trabajos acerca de ésta relación en la que muestran que una disminución del GIMc no se

correlacionaba siempre con un descenso de eventos cardiovasculares en población general [165] sin embargo hay otras cohortes descritas que si que establecían una correlación. [166]. Concluimos que estos datos sugerirían que una afectación capilaroscópica de hemorragias supondría una mayor posibilidad de afectación aterosclerótica, con un GIMc aumentado sin embargo, debido al número pequeño de casos de la población estudiada hace difícil una inferencia estadística al respecto.

En cuanto a las dilataciones, los pacientes tenían un GIMc medio discretamente inferior (0.63mm) aunque en su mayoría, más del 80% por encima 0.5 mm y con mayor prevalencia de ateromatosis. El escaso número de pacientes afectos podría dificultar también cualquier inferencia estadística.

Con estos datos podemos plantear la posibilidad de que determinadas afectaciones capilaroscópicas en población VIH podrían estar en relación un aumento del GIMc medio, sobre todo con GIMc superior a 0.5 mm y con afectación de ateromatosa, siendo necesario estudios con muestras más amplias que puedan generar inferencia estadística, para plantear nuevas hipótesis.

7.8 Discusión sobre la relación entre microangiopatía e inmunología, comorbilidades, TAR y marcadores inflamatorios en todos los pacientes estudiados.

Se determinó como se relacionaba los distintos signos capilaroscópicos (tortuosidades, dilatación, áreas de congestión y hemorragias) con el resto de las variables estudiadas de toda la población.

Se observó que las tortuosidades eran más prevalentes en población mayor de 45 años, sin embargo, sin diferencias significativas si lo comparamos con los más jóvenes. Destacamos que dicha alteración se observó en el 100% de sujetos con una situación inmunológica desfavorable, no alcanzando la significación probablemente por el escaso tamaño muestral de este subgrupo de pacientes. Se observó también una correlación positiva con la PCR y fibrinógeno, marcadores de inflamación utilizados ampliamente en la práctica clínica, estadísticamente significativa y sin embargo una correlación negativa con cistatina, aunque no significativa. Se observó también una mayor prevalencia de exposición a tratamientos con ITINN y menor con Integrasa de manera significativa. No se observaron diferencias en cuanto a dieta/ejercicio. Se observó una mayor presencia de tabaquismo de manera significativa, que podría estar en consonancia con los datos observados previamente acerca de la relación entre el aumento del GIMc y prevalencia de ateromatosis en este grupo. No observamos diferencias con otros FRCV ni personales ni familiares.

Las áreas de congestión que se distribuyeron también de forma similar en ambos grupos de edad, fue la alteración más observada (n=80). En relación a la inmunidad el 87.7% de pacientes con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ la presentaban, pero sin diferencias significativas. No se encontró correlación con marcadores inflamatorios ni tampoco tratamientos. Si diferencias con el ejercicio intenso documentándose una correlación negativa que se refleja con una prevalencia inferior en este subgrupo respecto a los que hacían leve/moderado. Sin embargo, a pesar de encontrarse en pacientes con hábito de vida saludable (mayor adherencia a dieta mediterránea) no se observaron diferencias en

cuanto a comorbilidades personales ni tampoco familiares, salvo la ausencia de dislipemia familiar que si fue estadísticamente significativo.

Las hemorragias se observaron con mayor prevalencia en sujetos mayores de 45 años, y en situaciones inmunológicamente más desfavorables, con un 42.9% en pacientes con $CD4 < 200 \text{mm}^3$, resultados estadísticamente significativos. No se observó relación con los parámetros inflamatorios medidos. Estaban menos expuestos a IP de manera significativa y esto puede ser debido al tratarse de sujetos más mayores, podrían optar a regímenes terapéuticos sin potenciador afín de evitar futuras interacciones con otros tratamientos concomitantes. No se observó relación con la dieta ni con ejercicio sin embargo había mayor prevalencia de HTA de forma significativa.

Las dilataciones que se observaron de manera similar en sujetos mayores y menos de 45 años, 45.5 y 54.5% respectivamente, no se observaron en ningún paciente con $CD4 < 200 \text{mm}^3$, y estaban expuestos a más ITINN, pero solo se demostró de manera marginal. Tampoco se relacionó con Ejercicio físico ni adhesión a la dieta. Si se observó que era más prevalente la ausencia de comorbilidades personales y familiares. Es posible no encontrar significación debido a que la población afectada era pequeña ($n=12$).

En resumen, podemos plantear que, según los resultados obtenidos en la población VIH observada;

1. Las áreas de congestión, signo capilaroscópico más frecuente observado, fué también el más inespecífico al no encontrar diferencias en relación a edad, inmunidad, marcadores inflamatorios, TAR, comorbilidades y estilo de vida. Únicamente se observó que eran menos prevalente en pacientes que realizaban ejercicio físico intenso de forma significativa.
2. Las tortuosidades se presentan en mayor proporción en sujetos mayores de 45 años, y aunque el 100% de los sujetos con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ las presentaban, sin significación estadística. La PCR y el fibrinógeno aumentan en presencia de la misma y se observa mayormente en pacientes con mayor exposición a ITINN, menor a Integrasas y en fumadores siendo estos resultados, estadísticamente significativos. No se relacionaron con otros factores.
3. Las hemorragias predominaban en pacientes mayores de 45 años, con una situación inmunológica más desfavorable ($CD4 < 200 \text{mm}^3$), con menor exposición a IP, y con antecedentes de hipertensión arterial de manera significativa. No sé relacionó con otros factores.
4. Las dilataciones no se relacionaron la edad y ningún paciente con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ las presentó. No se observó grandes diferencias ni correlaciones en el grupo de dilataciones, motivado tal vez por el tamaño pequeño muestral (n=7).

Recapitulando, y analizando conjuntamente la relación entre hallazgos capilaroscópicos/ecográficos y resto de variables analizadas en la muestra global de pacientes, sin ajustar por FRCV, observamos que las tortuosidades y hemorragias tienen un comportamiento similar, relacionándose con un GIMc medio superior, y mayor presencia de ateromatosis, presentes en sujetos de mayor edad, con $CD4 < 200 \text{mm}^3$, sin embargo no existiendo la misma relación cuando analizamos los marcadores inflamatorios, comorbilidades asociadas y tratamientos antirretrovirales utilizados, ya que únicamente fueron las tortuosidades las que se pudieron relacionar, probablemente por el escaso tamaño muestral del grupo de hemorragias. Del mismo modo las áreas de congestión y dilataciones tuvieron un comportamiento similar, no existiendo grandes diferencias en función del GIMc, edad, inmunología, con un porcentaje también superior de presencia de ateromatosis en comparación con los pacientes que no presentaban dichos signos capilaroscópicos.

7.9 Discusión sobre la relación entre microangiopatía e inmunología, comorbilidades, TAR y marcadores inflamatorios en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular.

Aquí excluimos los pacientes con factores de riesgo cardiovascular con resultado de 51 pacientes. Se trata de sujetos VIH sin antecedentes de HTA, DM, dislipemia, ACV, CI, Obesidad, alcohol o tabaquismo. Si comparamos con la muestra total (n=102) podemos observar que:

- Las Áreas de congestión muestran una distribución similar por edad e inmunidad, respecto a pacientes con antecedentes de RCV. Si se observó una correlación negativa con IL-10 de manera significativa, dato no observado en pacientes con FRCV. Al tratarse de una citoquina con mayor poder antiinflamatorio, es plausible suponer que existiese una cierta relación entre esta variable capilaroscópica y cierto grado de inflamación, en relación al VIH dado que quedaban excluidos todos los FRCV. No otras diferencias encontradas.
- Con respecto a las tortuosidades se mantenían igualmente una mayor prevalencia en personas mayores de 45 años. También el 100% de pacientes con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ las presentaban. Se observó correlación positiva con Fibrinógeno y cistatina estadísticamente significativa, en lugar de PCR. La cistatina ha sido sugerida como marcador inflamatorio más sensible de estado inflamatorio y estado oxidativo en campo de la insuficiencia renal y ha demostrado su utilidad para valorar la presencia de RCV y ECV establecida en población general y ancianos. No se observó relación con el TAR ni con la dieta, ni ejercicio físico.
- En relación con las dilataciones esta vez no se distribuía de manera similar por ambos grupos de edad, sino que era más prevalente en sujetos menores de 45 años siendo esta diferencia significativa. Continuó sin relacionarse con la inmunidad. También se observó una correlación negativa con IL-10, sin otras diferencias a cuando se tuvieron en cuenta todos los factores de riesgo.

- Las hemorragias como conocíamos previamente seguían siendo más prevalentes en pacientes mayores de 45 años pero con una significación aún mayor, en cambio, no diferencias con inmunidad ni marcadores inflamatorios, ni tratamiento con respecto a los pacientes que con FRCV.

En conclusión y mostrando las diferencias respecto a los pacientes con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular podemos decir que;

1. Las áreas de congestión eran observadas con patrón de edad e inmunidad similar pero presentaban una media de IL-10 inferior significativa no observada previamente.
2. Con respecto a las tortuosidades se mostraban de forma similar en relación a edad e inmunidad (>45 años y $CD4 < 200 \text{mm}^3$) obteniéndose una correlación positiva con fibrinógeno y cistatina en lugar de PCR lo que nos induce a pensar que estos marcadores podrían tener mayor relación con la inflamación existente en pacientes VIH, no relacionada con los FRCV clásicos.
3. Las dilataciones ya no se distribuían de manera similar independientemente de la edad sino eran más características en sujetos menores de 45 años y una correlación negativa con IL-10.
4. Las hemorragias continuaban siendo más prevalentes en sujetos mayores, sin embargo no mostraron diferencias respecto a la inmunidad ni marcadores inflamatorios, ni tratamientos como sucedía previamente en a los pacientes con FRCV.

7.10 Discusión sobre la relación entre afectación macroangiopática e inmunología, marcadores inflamatorios, TAR, estilo de vida y comorbilidades de todos los pacientes estudiados.

Se determinó como se correlacionaban el GIM medio y ateromatosis global (carotídea y femoral) con el resto de variables estudiadas en toda la población. También se categorizó el GIM inferior o igual/superior a 0.5 mm con el objetivo de observar si un GIM muy inferior, en concreto 1/3 del valor establecido para diagnóstico de ateromatosis, reflejaría una protección frente a daño vascular.

Por una parte, se observó como el GIM medio fue superior en sujetos mayores de 45 años siendo esta diferencia significativa, con un grosor aumentado en pacientes con $CD4 < 200 \text{ mm}^3$ pero sin diferencias significativas, probablemente debido a los pocos pacientes que se encontraban en este subgrupo. No se observaron diferencias significativas con el TAR. Si observamos una disminución progresiva del GIM a medida que aumenta la intensidad del ejercicio físico realizado, desde 0.71 mm los que realizaban leve, frente a los 0.62 mm que realizaban ejercicio intenso. Situación similar con respecto a los que no eran adherentes a la dieta frente a los adherentes. Es conocido que los buenos hábitos alimenticios y estilo de vida reducen considerablemente los factores de riesgo de cardiovascular; estos resultados muestran una reducción del GIM con hábito de vida saludable, sin embargo, no alcanzaron la significación.

Como era esperable, todos los pacientes con FRCV presentes aumentaban su GIM, siendo significativos HTA, alcohol, dislipemia. El incremento mayor observado fue en pacientes con cardiopatía (0.64 mm ausente vs 1.38 mm presente), sin embargo, dado que el escaso número de sujetos afectados (2) no permitió una inferencia estadística significativa. Destacamos el aumento del GIM en pacientes con alcoholismo frente al tabaquismo, factor de riesgo que a menudo se encuentra presente e infravalorado. Si revisamos los antecedentes familiares no vemos diferencias entre ambos grupos en relación con el GIM, este dato nos sugiere que variabilidad del GIM estaría más en consonancia con un factor individual más allá de la predisposición genética.

Los pacientes con un $GIM \geq 0.5$ mm se distribuían de manera similar independientemente de la edad. Destacamos en relación con la inmunidad que el 100% de los pacientes con $CD4 < 200 \text{ mm}^3$ tenían este GIM aumentado, por tanto, ningún paciente con situación inmunológica desfavorable tenía un $GIM < 0.5$ mm. La media de todos los marcadores inflamatorios estaba aumentada en este grupo siendo significativos IL-6 y fibrinógeno. No se observaron diferencias entre ambos grupos con el estilo de vida ni TAR. La inmensa mayoría de pacientes con cualquier FRCV presentaba un $GIM \geq 0.5$ mm sin embargo ningún resultado fue significativo.

Con relación al punto de corte establecido (0.5 mm) nos encontramos con muy pocos pacientes por debajo del mismo, lo que dificulta la inferencia estadística a la hora de establecer conclusiones. Desde punto de vista de la edad, si podemos observar que existe una relación con la edad como era esperable, pero en relación a la inmunidad llama la atención como ningún paciente con $CD4 < 200 \text{ mm}^3$ tenía un $GIM < 0.5$ mm, esto podría estar en relación con varias hipótesis; una inflamación persistente motivada por la infección VIH, o bien pacientes con una mayor morbimortalidad derivada de otros FRCV añadidos que suelen estar más presentes en este perfil de pacientes.

El punto de corte establecido fue capaz de discernir diferencias en relación a los parámetros inflamatorios, sin embargo, no cuando analizamos el TAR, estilo de vida y comorbilidades.

Concluimos que categorizados los pacientes en GIM menor /igual o mayor de 0.5 mm nos encontramos con una mayoría de pacientes con $GIM \geq 0.5$ mm, con una cierta relación con la inmunidad, una IL6 y fibrinógeno aumentado de forma significativa respecto a los pacientes con $GIM < 0.5$ mm, mostrando que quizás estos marcadores podrían ser los que tuvieran más relación de entre los estudiados con el GIM. Sin relación con el TAR, ni tampoco con el estilo de vida, antecedentes personales o familiares.

La ateromatosis global (carotídea y femoral) fue significativamente más prevalente en sujetos mayores de 45 años, no obstante, debemos destacar que un 11.3% de sujetos con menos de 45 años la presentaban. Los pacientes con $CD4 < 200 \text{ mm}^3$ presentaban el doble de afectación frente a los que tenían $CD4 > 500 \text{ mm}^3$. La media de la mayoría de marcadores inflamatorios estaban aumentados en el grupo de ateromatosis, mostrando PCR y fibrinógeno una correlación positiva estadísticamente significativa. Sin embargo, no se observó significación cuando analizamos la IL-6, marcador que si mostraba un aumento significativo en pacientes con $GIM \geq 5 \text{ mm}$, lo que nos sugiere que este marcador podría estar más en relación con el incremento del GIM incipiente que con la enfermedad ateromatosa establecida. Si analizamos la exposición a TAR observamos una menor exposición a IP en los pacientes con ateromatosis establecida, esto puede ser debido a que probablemente estos pacientes, en su mayoría podrían estar en tratamientos con estatinas, y afín de evitar posibles interacciones se optaban por otros regímenes antirretrovirales diferentes. Como era esperable un hábito de vida saludable conllevaría una menor presencia de ateromatosis, observándose una menor prevalencia de la misma en pacientes con ejercicio físico intenso y adherencia a dieta mediterránea, destacando que el 90% que realizaba ejercicio físico intenso no presentaba ateromatosis, siendo estos resultados significativos. En relación a los antecedentes personales, la presencia de cualquier FRCV era superior en el grupo de ateromatosis, siendo significativo dislipemia e HTA, y marginalmente el alcohol como era esperable encontrar. Si observamos los antecedentes familiares, los resultados son dispares, resaltamos dislipemia, ya que se observó que los que tenían antecedentes familiares, la prevalencia de ateromatosis era el doble, no llegando a la significación probablemente por la escasa cantidad de sujetos afectados (10).

En conjunto, estudiando todos los sujetos del estudio;

1. El GIM tiene relación con la edad, tal y como ha quedado reflejado la literatura, dato que hemos corroborado también en nuestra población, también hemos observado un aumento del grosor en situaciones inmunológicamente desfavorables, sin embargo, resultados no significativos, debido probablemente al pequeño tamaño muestral de pacientes con inmunodeficiencia grave.
2. En relación con los marcadores inflamatorios, IL 6 y fibrinógeno discernía entre pacientes con un GIM menor o igual/superior a 0.5 mm, mostrando una correlación positiva con el GIM. La PCR y fibrinógeno reflejó una relación con la presencia de ateromatosis.
3. El ejercicio físico intenso y una adhesión a dieta se relacionó con el GIM medio inferior y con menor presencia de ateromatosis, pero no alcanzó la significación. Como era de esperar los pacientes con comorbilidades tenían un GIM aumentado y mayor prevalencia de ateromatosis, destacamos el alcoholismo con la misma significación estadística que dislipemia, HTA o cardiopatía isquémica y con mayor relación que con el tabaquismo.
4. La ateromatosis fue más prevalente en sujetos mayores, con una situación inmunológica desfavorable.

7.11 Discusión sobre la relación entre afectación macroangiopática e inmunología, marcadores inflamatorios, TAR y estilo de vida en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular.

Aquí excluimos los pacientes con factores de riesgo cardiovascular con resultado de 51 pacientes. Se trata de sujetos VIH sin antecedentes de HTA, DM, dislipemia, ACV, CI, Obesidad, alcohol o tabaquismo. Si comparamos con la muestra total (n=102) podemos observar que:

- Con respecto al GIM medio se mantuvo una prevalencia superior en sujetos mayores de 45 años, de igual forma con un GIM aumentado en pacientes con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ frente a los que tenían una mejor inmunidad. También se observó un GIM medio inferior en los pacientes que realizaban ejercicio físico intenso frente a leve y en los adherentes a la dieta mediterránea.
- Categorizando los pacientes con GIM inferior o igual/superior a 0.5 mm se observó que se comportaba de manera similar a cuando estudiamos a todos los pacientes en relación a la edad e inmunidad. En relación a los marcadores inflamatorios, encontramos también como la media de casi todos los estudiados, era superior en pacientes con un $GIM \geq 0.5$ mm siendo sin variación significativos la IL-6 y fibrinógeno, sin embargo se observan diferencias también con cistatina. Sin relación con el TAR ni el estilo de vida.
- En relación a la ateromatosis, en ausencia de otros factores de riesgo predomina también en sujetos mayores de 45 años afectando de manera muy marginal a los demás jóvenes. No se observó ningún paciente con $CD4 < 200 \text{mm}^3$. En cuanto a marcadores inflamatorios, se mantiene también PCR y fibrinógeno como marcadores significativos aumentados como sucedía previamente, a lo que se añade IL-6. No relación con ningún TAR, lo que nos apoya en la hipótesis comentada previamente en relación a los IP. Si nos fijamos en el estilo de vida, en cuanto al ejercicio físico sucede de manera similar, no observándose ninguna afectación de aterosclerosis en sujetos que realizaban ejercicio físico intenso.

En definitiva, en los pacientes VIH evaluados sin factores de riesgo cardiovascular;

1. El GIM medio continua variando con la edad estando aumentado de manera significativa por encima de los 45 años observándose también un aumento del grosor en pacientes con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ y relacionándose con la actividad física no así con la adhesión a la dieta mediterránea.
2. En cuanto a marcadores inflamatorios; IL-6 y fibrinógeno continuaban mostrando una relación significativa con el GIM, a lo que se añadió cistatina.
3. No se observaron grandes diferencias con el TAR utilizado.
4. La ateromatosis fue casi en su totalidad en sujetos mayores de 45 años, pero sin relación con el estado inmunitario, correlacionándose como sucedía previamente en pacientes con FRCV con los mismos marcadores inflamatorios; PCR y fibrinógeno, a lo que se añade IL-6.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con VIH es muy alta. Los signos capilaroscópicos más frecuentes observados fueron: áreas de congestión o halo eritematoso (78.5%), tortuosidades (77.5%), hemorragias (13.8%) y dilataciones (11.8%).
2. Las tortuosidades y especialmente las hemorragias fueron más prevalentes en los sujetos mayores de 45 años con una situación inmunológica más desfavorable ($CD4 < 200 \text{mm}^3$). La media de todos los marcadores inflamatorios en los pacientes con dichos signos capilaroscópicos estaban aumentados. En los pacientes con tortuosidades dicho aumento fue significativo para la PCR, fibrinógeno, y cistatina; y en ausencia de FRCV se observó una menor expresión de IL-10. Las áreas de congestión y dilataciones no mostraron grandes diferencias con la edad ni la inmunidad pero en ausencia de FRCV se observó una correlación negativa con IL-10.
3. La alta prevalencia de alteraciones capilaroscópicas reportadas en nuestro estudio refuerza la consideración de la capilaroscopia como herramienta de detección de alteraciones de la microcirculación en pacientes VIH.
4. La detección de enfermedad arterial subclínica aumenta cuando a la exploración ecográfica carotídea se añade la exploración del territorio femoral. Se observó mayor afectación ateromatosa simultánea carotídea y femoral frente a la afectación aislada de ambos territorios y además presencia de ateromatosis femoral en pacientes sin afectación carotídea.
5. La ateromatosis predominaba en sujetos mayores de 45 años, con $CD4 < 200 \text{mm}^3$ y se relacionó con PCR y fibrinógeno, una menor actividad física y una menor adherencia a dieta mediterránea. Se asoció fundamentalmente a HTA, dislipemia, cardiopatía y alcohol. En ausencia de FRCV se observó además relación con IL-6 y sin diferencias en cuanto a la inmunidad del sujeto.

6. El GIMc medio fue significativamente mayor en los pacientes mayores de 45 años (0.80 mm) en comparación con los menores de dicha edad (0.60 mm), y este grosor aumentaba en sujetos con CD4 menor de 200mm³. El GIMc se correlacionó con la IL-6 y fibrinógeno. En ausencia de FRCV estas diferencias se mantuvieron presentes, observándose además relación con cistatina. No se relacionó del GIMc con el TAR ni con la dieta, pero sí con la actividad física, el tabaquismo, la dislipemia y el consumo de alcohol.

7. Respecto a la relación entre los signos capilaroscópicos y los signos ecográficos, se observó una mayor prevalencia de ateromatosis en los pacientes que presentaban tortuosidades, congestión y hemorragias. Además, la media del GIMc fue superior en los pacientes con dichas alteraciones capilaroscópicas.

8. Estos datos nos parecen relevantes ya que ambas técnicas consisten en técnicas no invasivas, seguras y de bajo coste, sin dificultades importantes para su introducción en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Holguín A, Soriano V. Origin and evolution of human immunodeficiency virus. *Med Clin (Barc)* 2000;115:775-8. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(00\)71689-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(00)71689-7).
- [2] Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:877-83. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3132>.
- [3] Freed EO, Mouland AJ. The cell biology of HIV-1 and other retroviruses. *Retrovirology* 2006;3. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-77>.
- [4] Klasse PJ. The molecular basis of HIV entry. *Cell Microbiol* 2012;14:1183-92. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01812.x>.
- [5] Perez EE, Wang J, Miller JC, Jouvenot Y, Kim KA, Liu O, et al. Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotechnol* 2008;26:808-16. <https://doi.org/10.1038/nbt1410>.
- [6] Peeters M, D'Arc M, Delaporte E. Origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Rev* 2014;16:23-34.
- [7] Smyth RP, Davenport MP, Mak J. The origin of genetic diversity in HIV-1. *Virus Res* 2012;169:415-29. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.06.015>.
- [8] Freeman PB. By the numbers. vol. 79. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2008.06.002>.
- [9] Smart KL, Whiting ME, DeTienne KB. Assessing the need for printed and online documentation: A study of customer preference and use. vol. 38. 2001. <https://doi.org/10.1177/002194360103800306>.
- [10] ONUSIDA. Data 2017. Program HIV/AIDS 2017:1-248. <https://doi.org/UNAIDS/JC2900E>.
- [11] Folch C, Munoz R, Zaragoza K, Casabona J. Sexual risk behaviour and its determinants among men who have sex with men in Catalonia, Spain. *Euro Surveill* 2009;14. <https://doi.org/10.2807/ese.14.47.19415-en>.
- [12] Folch C, Lazar C, Ferrer L, Sanclemente C, Casabona J. Female sex workers and access to social and health services in Catalonia: Influence of region of origin and place of work. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV* 2013;25:1033-8. <https://doi.org/10.1080/09540121.2012.748872>.
- [13] Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman RS, et al. An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis carinii Pneumonia. *N Engl J Med* 1981;305:1431-8. <https://doi.org/10.1056/nejm198112103052402>.
- [14] Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*, vol. 384, 2014, p. 258-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60164-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1).
- [15] Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2003;9:853-60. <https://doi.org/10.1038/nm0703-853>.
- [16] Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *Aids* 2009;23:147-60. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283217f9f>.

- [17] Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Rev Investig Clin* 2004;56:126-9.
- [18] Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* (80-) 1996;272:1167-70. <https://doi.org/10.1126/science.272.5265.1167>.
- [19] Beelaert G, Vercauteren G, Franssen K, Mangelschots M, De Rooy M, Garcia-Ribas S, et al. Comparative evaluation of eight commercial enzyme linked immunosorbent assays and 14 simple assays for detection of antibodies to HIV. *J Virol Methods* 2002;105:197-206. [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(02\)00102-7](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(02)00102-7).
- [20] García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:297-307. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.12.006>.
- [21] Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* (80-) 2000;288:1789-96. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1789>.
- [22] Salemi M, Strimmer K, Hall WW, Duffy M, Delaporte E, Mboup S, et al. Dating the common ancestor of SIVcpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes by using a new method to uncover clock-like molecular evolution. *FASEB J* 2001;15:276-8. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0449fje>.
- [23] Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* (80-) 2006;313:523-6. <https://doi.org/10.1126/science.1126531>.
- [24] Fittig J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE. Global epidemiology of HIV. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:323-37. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.05.001>.
- [25] Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, Nicolosi A. Man-to-Woman Sexual Transmission of the Human Immunodeficiency Virus: Risk Factors Related to Sexual Behavior, Man's Infectiousness, and Woman's Susceptibility. *Arch Intern Med* 1991;151:2411-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400120055009>.
- [26] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med* 2000;342:921-9. <https://doi.org/10.1056/nejm200003303421303>.
- [27] Tudor-Williams G, Lyall EGH. Mother to infant transmission of HIV. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:21-6. <https://doi.org/10.1097/00001432-199902000-00004>.
- [28] Fowler MG, Lampe MA, Jamieson DJ, Kourtis AP, Rogers MF. Reducing the risk of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges, and future directions. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.06.048>.

- [29] Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA and the Risk of Perinatal Transmission. *N Engl J Med* 1999;341:394-402. <https://doi.org/10.1056/nejm199908053410602>.
- [30] Dorenbum-Kracer A, Sullivan J, Gelber R, Mofeson L, Culnane M, Cunningham C, et al. Antiretroviral use in pregnancy in PACTG 316: a phase III randomized, blinded study of single-dose intrapartum/neonatal nevirapine to reduce mother to infant HIV transmission. *Int Conf AIDS* 1998;12.
- [31] Riddell J, Amico KR, Mayer KH. HIV preexposure prophylaxis: A review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2018;319:1261-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1917>.
- [32] Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1202614>.
- [33] Kelesidis T, Landovitz RJ. Preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011;8:94-103. <https://doi.org/10.1007/s11904-011-0078-4>.
- [34] Heneine W, Kashuba A. HIV prevention by oral preexposure prophylaxis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007419>.
- [35] Cairns G, McCormack S, Molina JM. The European preexposure prophylaxis revolution. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:74-9. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000223>.
- [36] Chin RL. Postexposure Prophylaxis for HIV. *Emerg Med Clin North Am* 2010;28:421-9. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.01.013>.
- [37] Darbyshire JH, Aboulker JP. Delta: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)05387-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)05387-1).
- [38] Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000233310.90484.16>.
- [39] Siliciano RF, Greene WC. HIV latency. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007096>.
- [40] Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999;5:512-7. <https://doi.org/10.1038/8394>.
- [41] Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-2-199907200-00002>.

- [42] Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: A prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:863-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01122-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01122-8).
- [43] Cain LE, Logan R, Robins JM, Hernán MA, Sterne JAC, Sabin C, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and aids-defining illness in HIV-infected persons in developed countries. *Ann Intern Med* 2011;154:509-15. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00001>.
- [44] Porter K. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet* 2000;355:1158-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02069-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02069-9).
- [45] World Health Organization. Guideline on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. *World Heal Organ* 2015:1-76. [https://doi.org/978 92 4 150956 5](https://doi.org/978%201509565).
- [46] The INSIGHT START Study Group. How achievable is immediate ART for all? *Lancet HIV* 2015;2. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>.
- [47] Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:211-8. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001350>.
- [48] Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: Week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:58-64. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000940>.
- [49] Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: An analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014;161:1-10. <https://doi.org/10.7326/M14-0293>.
- [50] Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60983-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60983-5).
- [51] Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60084-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60084-2).
- [52] Deeks ED. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs* 2018;78:1013-24. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0934-2>.

- [53] Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384:1942-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61170-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61170-)
- [54] Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:572-80. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70736-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70736-4).
- [55] Peñafiel J, De Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1752-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx053>.
- [56] Hosein S. Agencies issue caution about use of dolutegravir by pregnant HIV-positive women. *Catie* 2018.
- [57] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019;393:143-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0).
- [58] A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507198>.
- [59] Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020;19:102458. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>.
- [60] Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:885-7. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.079756>.
- [61] Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska. Capillaroscopy - A role in modern rheumatology. *Reumatologia* 2016;54:67-72. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60215>.
- [62] GARRA V, DANESE N, REBELLA M, CAIROLI E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Méd Urug* 2012.
- [63] Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: A review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int* 2009;29:1263-71. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1019-z>.

- [64] Silva MB. Percepção da população assistida sobre a inserção de estudantes de medicina na Unidade Básica de Saúde. vol. 1. 2016. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- [65] Gates PE, Strain WD, Shore AC. Human endothelial function and microvascular ageing. *Exp. Physiol.*, vol. 94, 2009, p. 311-6. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.043349>.
- [66] Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res* 2005;97:512-23. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000182903.16652.d7>.
- [67] Zeidler H, Borenstein D. Editorial. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:1-7. <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0202>.
- [68] Correa MJU, Andrade LEC, Kayser C. Comparison of laser Doppler imaging, fingertip lacticemy test, and nailfold capillaroscopy for assessment of digital microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2010;12. <https://doi.org/10.1186/ar3112>.
- [69] Khopkar U, Jadhav P. Nailfold Capillaroscopy in Connective Tissue Diseases. *Dermoscopy Trichoscopy Dis. Brown Ski. Atlas Short Text*, 2012, p. 157-157. https://doi.org/10.5005/jp/books/11693_14.
- [70] Andrade LEC, Gabriel A, Assad RL, Ferrari AJL, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: A new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:21-31. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(90\)90091-S](https://doi.org/10.1016/0049-0172(90)90091-S).
- [71] Grassi W, Angelis R. Capillaroscopy: Questions and answers. *Clin Rheumatol* 2007;26:2009-16. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0681-3>.
- [72] Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Fernandes TM, De Araújo Fontenele SM, et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv Rheumatol* 2019;59. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0046-4>.
- [73] Grassi W, Medico P Del, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: Capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:397-402. <https://doi.org/10.1053/sarh.2001.20269>.
- [74] da Silva LS, Lima AR, Pucinelli ML, Atra E, Andrade LE. Panoramic nailfold capillary microscopy and its application in rheumatic diseases. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43:69-73. <https://doi.org/10.1590/s0104-42301997000100015>.
- [75] Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980;23:183-9. <https://doi.org/10.1002/art.1780230208>.
- [76] Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones / Capillaroscopy in rheumatology units. Uses and applications. *Rev esp Reum* 2004;31:514-20.
- [77] Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:1093-108. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.10.001>.

- [78] Lee P, Leung FYK, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue disease: A semiquantitative assessment. *J Rheumatol* 1983;10:930-8.
- [79] Facina ADS, Pucinelli MLC, Vasconcellos MRA, Ferraz LB, De Almeida FA. Achados capilaroscópicos no lúpus eritematoso. *An Bras Dermatol* 2006.
- [80] Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reum Port* 2007;32:29-36.
- [81] Leroux MB. Capillaroscopia periungueal. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2015;43:S17-27.
- [82] Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology* 2006;45.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei310>.
- [83] Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int* 2015;2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/974530>.
- [84] Rosário e Souza EJ do, Kayser C. Nailfold capillaroscopy: Relevance to the practice of rheumatology. *Rev Bras Reumatol* 2015;55:264-71.
<https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.003>.
- [85] Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Doumas M, Triantafyllou A, Chatzimichailidou S, Zamboulis C. Association of capillaroscopic microhaemorrhages with clinical and immunological antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:307-9.
- [86] Movasat A, Shahram F, Carreira PE, Nadji A, Akhlaghi M, Naderi N, et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:603-5. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1106-2>.
- [87] Capobianco KG, Xavier RM, Bredemeier M, Restelli VG, Brenol JCT. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: Clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:789-94.
- [88] Maggi P, Bellacosa C, Grattagliano V, Pastore G, Lapadula G. Functional impairments of microcirculation in HIV-positive patients: A laser Doppler fluxometry-based investigation. *HIV Clin Trials* 2008;9:428-33.
<https://doi.org/10.1310/hct0906-428>.
- [89] Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;13:453-68. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x>.
- [90] Pham T Van, Torres M. Human Immunodeficiency Virus Infection-Related Heart Disease. *Emerg Med Clin North Am* 2015;33:613-22.
<https://doi.org/10.1016/j.emc.2015.04.009>.
- [91] Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37:292-8. <https://doi.org/10.1086/375844>.

- [92] Hultén 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;95:1826-35. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.177774>.
- [93] Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs108>.
- [94] Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60612-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60612-7).
- [95] Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, Brecht B, Franklin A, Killian M, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *Aids* 2006;20:2275-83. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3280108704>.
- [96] Sinha A, Ma Y, Scherzer R, Hur S, Li D, Ganz P, et al. Role of T-cell dysfunction, inflammation, and coagulation in microvascular disease in HIV. *J Am Heart Assoc* 2016;5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004243>.
- [97] Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: Relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood* 2010;115:161-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-210179>.
- [98] Hansen L, Parker I, Sutliff RL, Platt MO, Gleason RL. Endothelial dysfunction, arterial stiffening, and intima-media thickening in large arteries from HIV-1 transgenic mice. *Ann Biomed Eng* 2013;41:682-93. <https://doi.org/10.1007/s10439-012-0702-5>.
- [99] Vachiat A, McCutcheon K, Tsabedze N, Zachariah D, Manga P. HIV and Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:73-82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.979>.
- [100] Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, Sullivan MP, Hemphill L, Lees RS, et al. Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:44-54. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000159323.59250.83>.
- [101] Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: Role of CD4+ cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008;197:1145-55. <https://doi.org/10.1086/529523>.
- [102] Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol* 2009;196:193-222. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01964.x>.
- [103] Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;185:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.025>.
- [104] Mu H, Chai H, Lin PH, Yao Q, Chen C. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J. Surg.*, vol. 31, 2007, p. 632-43. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0730-0>.

- [105] Oshima T, Flores SC, Vaitaitis G, Coe LL, Joh T, Park JH, et al. HIV-1 Tat increases endothelial solute permeability through tyrosine kinase and mitogen-activated protein kinase-dependent pathways. *Aids* 2000;14:475-82. <https://doi.org/10.1097/00002030-200003310-00002>.
- [106] Tomaras GD, Haynes BF. HIV-1-specific antibody responses during acute and chronic HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4:373-9. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32832f00c0>.
- [107] Zemlin AE, Ipp H, Rensburg MA, Germishuys JJ, Esser MM, Olivier M, et al. Serum free light chains in patients with HIV infection: Their association with markers of disease severity and antiretroviral use. *J Clin Pathol* 2015;68:148-53. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202733>.
- [108] Yilmaz A, Jennbacken K, Fogelstrand L. Reduced IgM levels and elevated IgG levels against oxidized low-density lipoproteins in HIV-1 infection. *BMC Infect Dis* 2014;14. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-143>.
- [109] Aukrust P, Luna L, Ueland T, Johansen RF, Müller F, Frøland SS, et al. Impaired base excision repair and accumulation of oxidative base lesions in CD4+ T cells of HIV-infected patients. *Blood* 2005;105:4730-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-11-4272>.
- [110] Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, Palella FJ, Skarbinski J, Chmiel JS, et al. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis* 2016;63:1508-16. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw615>.
- [111] Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation* 2018;137:2203-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975>.
- [112] Hernández-García I, Sáenz-González MC, González-Celador R. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en el año 2006. *An Sist Sanit Navar* 2010;33:23-33. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272010000100003>.
- [113] Pedrol-Clotet E, Deig-Comerma E, Ribell-Bachs M, Vidal-Castell I, García-Rodríguez P, Soler A. Uso de bupropión en la deshabituación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:509-11. <https://doi.org/10.1157/13092468>.
- [114] Lustig RH, Mulligan K, Noworolski SM, Tai VW, Wen MJ, Erkin-Cakmak A, et al. Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity* 2016;24:453-60. <https://doi.org/10.1002/oby.21371>.
- [115] Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Executive Summary: Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected With HIV: 2013 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:1-10. <https://doi.org/10.1093/cid/cit757>.
- [116] Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2007;7:787-96. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70287-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70287-6).

- [117] Fawcett W, Chadwick A. Space-time management and office floorspace demand: Applied experience and mathematical simulations. *J Corp Real Estate* 2007;9:5-24. <https://doi.org/10.1108/14630010710742455>.
- [118] Calza L, Masetti G, Piergentili B, Trapani F, Cascavilla A, Manfredi R, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV-1 infection. *Int J STD AIDS* 2011;22:43-5. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2010.010256>.
- [119] Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, Galliani A, Piatti P, Hasson H, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol* 2012;27:657-65. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9707-5>.
- [120] De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients. *Diabetes Care* 2008;31:1224-9. <https://doi.org/10.2337/dc07-2013>.
- [121] Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165:1179-84. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1179>.
- [122] Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *Aids* 2012;26:303-14. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834e8776>.
- [123] Adeyemi OM, Livak B, Orsi J, Glesby MJ, Villacres MC, Weber KM, et al. Vitamin D and insulin resistance in non-diabetic women's interagency HIV study participants. *AIDS Patient Care STDS* 2013;27:320-5. <https://doi.org/10.1089/apc.2012.0400>.
- [124] 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;43:685-96. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.05.003>.
- [125] Recommendations to increase physical activity in communities. *Am J Prev Med* 2002;22:67-72. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(02\)00433-6](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(02)00433-6).
- [126] Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública* 2004;78:435-8. <https://doi.org/10.1590/S1135-57272004000400002>.
- [127] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800389>.
- [128] Marković D, Jevtović-Stoimenov T, Ćosić V, Stošić B, Dinić V, Marković-Živković B, et al. Clinical Utility of Survivin (BIRC5), Novel Cardiac Biomarker, as a Prognostic Tool Compared to High-Sensitivity C-Reactive Protein, Heart-Type Fatty Acid Binding Protein and Revised Lee Score in Elderly Patients Scheduled for Major Non-Cardiac Surgery: A Prospective Pilot Study. *J Med Biochem* 2018;37:110-20. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0046>.

- [129] Lafeuillade A, Tamalet C, Pellegrino P, de Micco P, Vignoli C, Quilichini R. Correlation between surrogate markers, viral load, and disease progression in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1028-33.
- [130] Da Cunha J, Ferreira Maselli LM, Treitinger A, Monteiro AM, Gidlund M, Maranhão RC, et al. Serum levels of IgG antibodies against oxidized LDL and atherogenic indices in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:371-8. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0225>.
- [131] Nkambule BB, Davison GM, Ipp H. The evaluation of platelet indices and markers of inflammation, coagulation and disease progression in treatment-naïve, asymptomatic HIV-infected individuals. *Int J Lab Hematol* 2015;37:450-8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12307>.
- [132] Ledwaba L, Tavel JA, Khabo P, Maja P, Qin J, Sangweni P, et al. Pre-ART levels of inflammation and coagulation markers are strong predictors of death in a south african cohort with advanced HIV disease. *PLoS One* 2012;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024243>.
- [133] Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:533-9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833e8412>.
- [134] Garcia Gallego F, Robles NR, Matias Orozco N, Mena C, Cidoncha A. Cistatina C como predictor de mortalidad en población hipertensa de Extremadura. *Med Clin (Barc)* 2015;145:198-200. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.03.012>.
- [135] Eckard AR, Raggi P, Ruff JH, O'Riordan MA, Rosebush JC, Labbato D, et al. Arterial stiffness in HIV-infected youth and associations with HIV-related variables. *Virulence* 2017;8:1265-73. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1305533>.
- [136] Van Vonderen MGA, Smulders YM, Stehouwer CDA, Danner SA, Gundy CM, Vos F, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: The role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:153-61. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31819367cd>.
- [137] Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2012;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044454>.
- [138] Ballocca F, D'Ascenzo F, Gili S, Grosso Marra W, Gaita F. Cardiovascular disease in patients with HIV. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27:558-63. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.005>.
- [139] Weir-McCall JR, Khan F, Lambert MA, Adamson CL, Gardner M, Gandy SJ, et al. Common carotid intima media thickness and ankle-brachial pressure index correlate with local but not global atheroma burden: A cross sectional study using whole body magnetic resonance angiography. *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099190>.
- [140] Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: A 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001;156:379-87. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00665-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00665-1).

- [141] Pignoli P, Longo T. Ultrasound evaluation of atherosclerosis. Methodological problems and technological developments. *Eur Surg Res* 1986;18:238-53. <https://doi.org/10.1159/000128532>.
- [142] Hurst RT, Ng DWC, Kendall C, Khandheria B. Clinical Use of Carotid Intima-Media Thickness: Review of the Literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:907-14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.02.028>.
- [143] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>.
- [144] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-6. <https://doi.org/10.1159/000343145>.
- [145] Baker J V., Henry WK, Patel P, Bush TJ, Conley LJ, Mack WJ, et al. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis* 2011;53:826-35. <https://doi.org/10.1093/cid/cir497>.
- [146] Weir-McCall JR, Khan F, Lambert MA, Adamson CL, Gardner M, Gandy SJ, et al. Common carotid intima media thickness and ankle-brachial pressure index correlate with local but not global atheroma burden: A cross sectional study using whole body magnetic resonance angiography. *PLoS One* 2014;9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099190>.
- [147] Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: A duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther* 2014;16. <https://doi.org/10.1186/ar4489>.
- [148] Cunnane EM, Mulvihill JJE, Barrett HE, Hennessy MM, Kavanagh EG, Walsh MT. Mechanical properties and composition of carotid and femoral atherosclerotic plaques: A comparative study. *J Biomech* 2016;49:3697-704. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.09.036>.
- [149] Alcam K J, Alemany A, Doderó J, Llibre JM. Current situation of HIV research in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36:26-30. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(18\)30243-X](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(18)30243-X).
- [150] Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, Argyris AA, Aissopou E, Arida A, et al. The additive value of femoral ultrasound for subclinical atherosclerosis assessment in a single center cohort of 962 adults, including high risk patients with rheumatoid arthritis, Human Immunodeficiency Virus infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132307>.
- [151] Martínez-Sanz J, Rodríguez Albarrán J, Torralba M. Late diagnosis of HIV infection: Missed opportunities. *Med Clin (Barc)* 2019;152:466-7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.05.031>.
- [152] Hillis A, Germain J, Hope V, McVeigh J, Van Hout MC. Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention Among Men Who Have Sex with Men (MSM): A Scoping Review on PrEP Service Delivery and Programming. *AIDS Behav* 2020;24:3056-70. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02855-9>.

- [153] Pereson MJ, Martínez AP, Isaac K, Laham G, Ridruejo E, Garcia GH, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and HIV infection among patients undergoing haemodialysis in Buenos Aires, Argentina. *J Med Microbiol* 2020;70. <https://doi.org/10.1099/JMM.0.001278>.
- [154] Yang X, Li X, Qiao S. Patterns of comorbidity and sociodemographic and psychosocial correlates among people living with HIV in South Carolina, USA. *HIV Med* 2020;21:205-16. <https://doi.org/10.1111/hiv.12812>.
- [155] Villalbí JR, Suelves JM, Martínez C, Valverde A, Cabezas C, Fernández E. El control del tabaquismo en España: situación actual y prioridades. *Rev Esp Salud Publica* 2019;93.
- [156] Policarpo S, Rodrigues T, Moreira AC, Valadas E. Adherence to Mediterranean diet in HIV infected patients: Relation with nutritional status and cardiovascular risk. *Clin Nutr ESPEN* 2017;18:31-6. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.008>.
- [157] Sarigul Yildirim F, Balkarli A. Assessment of Microcirculation in HIV-Positive Patients with a Noninvasive Method: Nailfold Videocapillaroscopy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2020;36:8-12. <https://doi.org/10.1089/aid.2019.0107>.
- [158] Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:237-48. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.03.001>.
- [159] Guaraldi G, Milic J, Mussini C. Aging with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019;16:475-81. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00464-3>.
- [160] Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:97-102. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70014-2](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70014-2).
- [161] Saratzis A, Stavroulakis K. Contemporary endovascular management of common femoral artery atherosclerotic disease. *Br J Surg* 2021;108:882-4. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab150>.
- [162] 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-265>.
- [163] Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, 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;131:2104-13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>.
- [164] Bermúdez-López M, Martínez-Alonso M, Castro-Boqué E, Betriu À, Cambray S, Farràs C, et al. Subclinical atheromatosis localization and burden in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the ILERVAS study. *Rev Esp Cardiol* 2021;74:1043-54. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.024>.

- [165] Lorenz MW, 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; 2;379(9831):2053-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3. Epub 2012 Apr 27. Erratum in: *Lancet*. 2012 Aug 4;380(9840):474. PMID: 22541275;
- [166] Syed MA. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *Cardiol Rev* 2011;27. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1012592>.

10. ANEXOS

10.1 Publicación nº 1



An Sist Sanit Navar 2022; 45(3): e1015
<https://doi.org/10.23938/ASSN.1015>

eISSN: 2340-3527 • ISSN: 1137-6627
<https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/>

ARTÍCULOS ORIGINALES

Capilaroscopia, microangiopatía y VIH. Estudio descriptivo de hallazgos capilaroscópicos en pacientes con VIH

Capillaroscopy, microangiopathy, and HIV. Descriptive study of capillaroscopy findings in HIV positive patients

Guillermo Verdejo-Muñoz¹, César Gálvez-Barrón², Borja Gracia Tello³, Sara Gamarra Calvo⁴, Isabel Sanjoaquin Conde⁵, Andrés Catena⁶, José Ramón Blanco Ramos^{6,7}

RESUMEN

Fundamento. El objetivo de este estudio fue valorar la afectación microangiopática mediante capilaroscopia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Apenas ha sido estudiada y podría constituir una herramienta de diagnóstico precoz de afectación cardiovascular en estos pacientes.

Material y métodos. Estudio transversal que incluyó pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de infección por VIH entre 2008 y 2018. Se recogieron variables demográficas (sexo, edad), analíticas (tiempo de infección, CD4, CD4/CD8, coinfección por otros virus), tratamiento antirretroviral y comorbilidades (tabaquismo, enolismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, cardiopatía). Se realizó una capilaroscopia y un análisis de sangre en el mismo acto. Las alteraciones capilaroscópicas evaluadas fueron: congestión, tortuosidades, hemorragias, dilataciones, pérdida capilar y megacapilares.

Resultados. Se incluyeron 102 pacientes, 73,5% hombres, edad media 40 años (DE: 10) y tiempo medio de infección 4,5 años (DE: 3,1). Al diagnóstico, la media de CD4 fue 408 células/mm³ y la razón CD4/CD8 fue 0,4. El 14,7% presentaban coinfección por el virus de la hepatitis B, el 31,3% tabaquismo y el 13,7% enolismo. El 93,1% de pacientes mostró alguna alteración capilaroscópica. Se observaron, por orden de frecuencia, congestión (78,5%), tortuosidades (77,5%), hemorragias (13,8%), dilataciones (11,8%), pérdida capilar (5%) y megacapilares (1%). Las tortuosidades se asociaron a edad y tabaquismo, y las hemorragias a edad, CD4, tratamiento antirretroviral, e hipertensión.

Conclusiones. Los pacientes con infección por VIH presentan una prevalencia importante de alteraciones capilaroscópicas, principalmente tortuosidades y congestión. Es la primera descripción de áreas de congestión como hallazgo capilaroscópico en este grupo de pacientes.

Palabras clave. VIH. Capilaroscopia. Microangiopatía.

ABSTRACT

Background. In this study, we aim to evaluate microangiopathy in HIV positive patients by using capillaroscopy. To date, few studies have been published on the topic. Capillaroscopy may be a tool for early diagnosis of cardiovascular involvement in this patient population.

Methodology. Cross-sectional study with HIV positive patients >18 years. The enrolment period was set from January to June 2018. The following data were collected: demographic (sex, age), laboratory tests (duration of infection, CD4 cell count, CD4/CD8 ratio, coinfection with other viruses), antiretroviral treatment, dyslipidemia, and comorbidities (active smoking, alcoholism, high blood pressure, dyslipidaemia, diabetes, cardiopathy). The capillaroscopy and blood tests were performed simultaneously. The following alterations were evaluated in the capillaroscopy: congestion, tortuosity, haemorrhage, dilations, capillary loss, and presence of megacapillaries.

Results. One hundred and two patients were included; 73.5% were male, mean age was 40 years (SD: 10), and mean duration of infection 4.5 years (SD 3.1). At diagnosis, mean CD4 cell count was 408/mm³ and CD4/CD8 ratio 0.4. A number of patients (14.7%) were coinfecting with the hepatitis B virus; 31.3% were active smokers and 13.7% alcoholics. Capillaroscopy alterations were found in most study patients (93.1%): congestion (78.5%), tortuosity (77.5%), haemorrhage (13.8%), dilations (11.8%), capillary loss (5%), and megacapillaries (1%). Capillary tortuosity was associated with age and smoking; and haemorrhage with age, CD4, antiretroviral treatment, and hypertension.

Conclusion. Prevalence of capillaroscopy alterations is high in HIV positive patients, particularly tortuosity and congestion. To the best of our knowledge, the later alteration has not been previously reported in this group of patients.

Keywords. HIV. Capillaroscopy. Microangiopathy.

1. Servicio de Medicina Interna. Consorci Sanitari Alt Penedès i Garraf. Barcelona. España.
2. Área de investigación. Consorci Sanitari Alt Penedès i Garraf. Barcelona. España.
3. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.
4. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.
5. Departamento de Psicología Experimental. Universidad de Granada. Granada. España.
6. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Pedro. Logroño. España.
7. Centro de investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño. España.

Correspondencia:

Guillermo Verdejo-Muñoz [guillemovil@hotmail.com]

Citación:

Verdejo-Muñoz G, Gálvez-Barrón C, Gracia Tello B, Gamarra Calvo S, Sanjoaquin Conde I, Catena A, Blanco Ramos JR. Capilaroscopia, microangiopatía y VIH. Estudio descriptivo de hallazgos capilaroscópicos observados en pacientes con VIH. An Sist Sanit Navar 2022; 45(3): e1015. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1015>

Recibido: 16/07/2022 - Revisado: 13/10/2022 - Aceptado: 27/10/2022



© 2022 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-Compartir Igual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra.

INTRODUCCIÓN

Desde la instauración del tratamiento antirretroviral (TAR) de alta eficacia, el pronóstico vital de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha mejorado considerablemente hasta alcanzar niveles similares a la población no infectada¹. Sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo cardiovascular derivado tanto de la idiosincrasia del propio paciente como de la infección por VIH², la cual cursa con una activación inflamatoria crónica y un estado de inmunoactivación persistente que afecta tanto a la macrocirculación (macroangiopatía) como a la microcirculación (microangiopatía)^{3,4}. Esta afectación puede ser independiente de los parámetros analíticos clásicos medibles, como son los marcadores inflamatorios, inmunológicos y trombóticos, que pueden no verse afectados a pesar de la presencia de un daño subclínico⁵.

Dado que la microangiopatía puede preceder a la macroangiopatía⁶, su detección podría ayudar a la identificación precoz de los pacientes con mayor riesgo cardiovascular. La capilaroscopia es una herramienta que permite evaluar la microcirculación mediante la valoración cualitativa directa de la morfología del capilar^{7,8}, pudiendo detectar alteraciones morfológicas de los capilares como ectasias, capilares gigantes, microhemorragias, áreas avasculares y zonas de neoangiogénesis^{9,10}. Esta técnica ha demostrado su utilidad diagnóstica en otras patologías, especialmente de las autoinmunes, a través de la identificación de patrones de alteraciones típicos de enfermedades como la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, y el fenómeno de Raynaud¹¹⁻¹³. Las alteraciones detectadas mediante esta técnica incluso se han propuesto como criterio diagnóstico de la esclerosis sistémica¹⁴.

La capilaroscopia como herramienta de detección de alteración microvascular en pacientes con VIH ha sido muy poco estudiada. Maggi y col no encontraron alteraciones capilaroscópicas en una muestra de 69 pacientes con VIH¹⁵. En cambio, Sarigul y col¹⁶ describieron alteraciones (tortuosidades, capilares bizarros y dilataciones) en un grupo de 51 pacientes con VIH. Estos resultados discrepantes justifican la realización de más estudios al respecto.

El objetivo del presente estudio fue describir los parámetros capilaroscópicos relacionados con la microcirculación de un grupo de pacientes con infección por VIH.

MÉTODOS

Estudio transversal realizado desde julio de 2018 a mayo de 2019 en pacientes pertenecientes al Sector Zaragoza III (Servicio Aragonés de Salud, Zaragoza, España), cuya población total asignada es de 313.602 habitantes (año 2021), siendo el hospital de referencia el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de infección por VIH entre enero de 2008 y junio de 2018; se excluyeron aquellos pacientes que rechazaron su participación.

Se recogieron las siguientes variables a través de la historia clínica:

- demográficas: sexo (mujer, hombre), edad (años; 18 a 45, >45), nacionalidad;
- inmunidad y diagnóstico: tiempo medio (años) desde la infección por VIH hasta la realización de la capilaroscopia, media de linfocitos CD4 (células/mm³), cociente CD4/CD8 y carga viral (copias/mL) al diagnóstico y al momento de realizar la capilaroscopia, situación inmunitaria (CD4/mm³: <200, 200-500, >500), coinfección por otros virus;
- tratamiento antirretroviral (TAR): inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la integrasa (INI).
- comorbilidades: tabaquismo actual, consumo habitual de alcohol, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, antecedentes de cardiopatía.

Los pacientes seleccionados se realizaron una analítica y una capilaroscopia en el mismo acto; con antelación fueron advertidos de que no se pintaran las uñas en las 24 horas previas y que no fumaran en las 6 horas previas¹⁷.

La capilaroscopia se llevó a cabo por un único investigador con el fin de evitar sesgos de interpretación, en una habitación con una temperatura ambiente no superior a 25 °C, permaneciendo el paciente sentado. Se visualizaron todos los dedos salvo la primera falange de ambas extremidades. Las imágenes fueron guardadas y codificadas numéricamente para que posteriormente fueran revisadas por otro colaborador, ciego al estudio, minimizando así la variable observador-dependiente.

Acorde con los criterios de Maricq modificados por Bergman¹⁸ se visualizaron de manera sistemática los capilares describiendo la presencia o ausencia de los signos capilaroscópicos detectados en otras enfermedades sistémicas, especialmente las autoinmunes¹⁹. De este modo, se evaluó la presencia o ausencia de las siguientes alteraciones: áreas de congestión o halo eritematoso, tortuosidades, dilatación, hemorragias, pérdida capilar y megacapilares. A su vez, las tortuosidades y dilataciones fueron categorizadas en función del porcentaje de afectación: <30%, 30-60%, >60%.

Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar (DE) y las cualitativas como frecuencia y porcentaje. La asociación entre las variables cualitativas se evaluó mediante el test Chi-cuadrado con corrección de continuidad y una aproximación Montecarlo con 1.000 extracciones aleatorias para calcular la significación. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico Microsoft Excel y SPSS.v. 21.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza (N 08/2017).

RESULTADOS

Se realizaron capilaroscopias a 102 personas. La mayoría de los pacientes eran hombres (73,5%), de nacionalidad española (65,7%), con edad media 40 años (DE: 10). Todos los pacientes candidatos aceptaron participar y pudieron ser incluidos en el estudio.

El tiempo medio desde la infección por VIH hasta la realización de la capilaroscopia fue 4,5 años (DE: 3,1). Al diagnóstico, la media de linfocitos CD4 fue 408 células/mm³ (rango: 9 - 1.400) y el cociente CD4/CD8 0,44 (rango: 0,1 - 1,9); solo dos pacientes tenían una carga viral por encima de 50 copias/mL. En el momento de realizar la capilaroscopia la cifra media de CD4 fue 695 células/mm³ (rango: 127 - 1.933) y el cociente CD4/CD8 0,9 (rango: 0,1 - 2,4). Algunos pacientes presentaban coinfección por virus de la hepatitis B (14,7%), C (7,8%) y D (1,9%).

En relación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el 31,4% de los pacientes eran fumadores, el 13,7% consumían alcohol de forma habitual, el 10,8% tenían hipertensión arterial, el

10,8% dislipemia, el 2,9% diabetes, y el 2,0% antecedentes de cardiopatía o de evento cerebrovascular previo.

La mayoría recibía tratamiento antirretroviral (TAR) con ITIAN (90,2%), el 43,2% con INI, el 33,3% con IP y un 28,4% con ITINN.

El 93,1% de los pacientes tuvo alguna de las alteraciones capilaroscópicas evaluadas. Las más frecuentes fueron las áreas de congestión (78,5%) y las tortuosidades (77,5%), seguidas de hemorragia (13,8%) y dilatación (11,8); las menos frecuentes fueron los megacapilares (un caso, 1%) y la pérdida capilar (n=5; 4,9%) (Tabla 1). De los 79 casos con tortuosidad, 43 (54,4%) tenían una afectación <30%, 33 (41,7%) entre 30 y 60%, y solo en tres casos (3,8%) fue >60%. Los 12 casos con dilataciones mostraron una afectación <30%.

La presencia de tortuosidades fue significativamente más frecuente en los pacientes mayores de 45 años y en fumadores. Las hemorragias fueron significativamente más frecuentes en los pacientes mayores de 45 años, en los pacientes con una situación inmunitaria deficiente (CD4 <200/mm³), y en los pacientes con antecedentes de hipertensión y cardiopatía, y significativamente menos frecuentes en los pacientes con tratamiento con IP.

En cuanto a las dilataciones y la congestión, no se observaron asociaciones con la edad, situación inmunitaria, TAR ni el resto de comorbilidades.

DISCUSIÓN

Este estudio describe una prevalencia importante de alteraciones capilaroscópicas (principalmente tortuosidades y congestión) en pacientes con VIH, siendo el primer estudio que reporta la congestión como alteración capilaroscópica en estos pacientes.

La prevalencia de dilataciones es similar a la publicada por Sarigul y col¹⁶, aunque su prevalencia de tortuosidades (36%) fue claramente menor que en nuestro estudio. Estas diferencias podrían relacionarse con el tiempo medio de infección por VIH, que fue muy inferior al tiempo medio de nuestra muestra (15 meses vs 4,5 años). Estos autores tampoco analizaron FRCV como la hipertensión o la diabetes mellitus, por lo que no podemos comparar el perfil cardiovascular de nuestra muestra con dicho estudio.

Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH.
Prevención del riesgo cardiovascular

G. Verdejo y col.

CAPILAROSCOPIA, MICROANGIOPATÍA Y VIH. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON VIH

Tabla 1. Hallazgos capilaroscópicos y relación con las variables del estudio

Variables	Global n (%)	Hallazgos capilaroscópicos			
		Tortuosidad 79 (77,5)	Dilatación 12 (11,8)	Congestión 80 (78,5)	Hemorragia 14 (13,8)
Edad (años), %					
18-45	71 (69,6)	74,6	9,9	78,9	8,5
>45	31 (30,4)	83,9	16,1	77,4	25,8
Inmunidad (células CD4/mm³), %					
<200	7 (7,0)	0	0	85,7%	42,9
200-500	24 (24,0)	66,7	4,2	70,8%	16,7
>500	69 (69,0)	78,3	15,9	79,7%	10,1
Tratamiento antirretroviral					
ITIAN					
Sí	90,2	75	25,0	62,5	0
No	92	76,3	9,7	79,6	15,1
ITINN					
Sí	29	82,8	20,7	82,8	17,2
No	28,4	73,6	6,9	76,4	12,5
IP					
Sí	34	85,3	11,8	70,6	2,9
No	33,3	71,6	10,4	82,1	19,4
INI					
Sí	44	68,9	4,4	80	17,8
No	43,2	82,1	16,1	76,8	10,7
Antecedentes personales, %					
Tabaquismo					
Sí	32 (31,4)	87,5	12,5	87,5	21,9
No	70 (68,6)	72,9	11,4	74,3	10
Hipertensión					
Sí	11 (10,8)	90,9	18,2	90,9	36,4
No	91 (89,2)	75,8	11,0	76,9	11,0
Alcohol					
Sí	14 (13,7)	92,9	21,4	78,6	14,3
No	88 (86,3)	75	10,2	78,4	13,6
Diabetes					
Sí	3 (2,9)	100	33,3	66,7	0
No	99 (97,1)	76,8	11,1	78,8	14,1
Dislipemia					
Sí	11 (10,8)	100	9,1	90,9	0
No	91 (89,2)	74,7	12,1	76,9	15,4
Cardiopatía					
Sí	2 (2,0)	100	0	50	100
No	100 (98,0)	77,0	12,0	79,0	12,0

En **negrita**, las relaciones significativas ($p < 0,05$, Chi cuadrado); ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleósidos; IP: inhibidores de proteasa; INI: inhibidores de integrasa.

Las tortuosidades, que son un indicador de daño endotelial²⁰, estaban presentes en un alto porcentaje de pacientes en nuestro estudio. Son una alteración de la morfología del capilar consistente en que los capilares presentan irregularidades en su trayectoria, presentando bucles en forma de caduceo o *pinzas de cangrejo*, que en sus formas extremas pueden asemejarse a la figura de *sacacorchos*²⁰. La disfunción endotelial, al igual que en la aterosclerosis, podría estar aumentada en la población con VIH. Muchos factores pueden estar implicados en ello, como la inflamación sistémica y crónica²¹, la activación persistente del sistema inmune, y la inmunidad del sujeto, observándose que en los pacientes con una inmunidad deficiente parece ser que ese daño endotelial aumenta si se correlaciona con parámetros inflamatorios séricos²². Es probable que dicha inflamación se trate de una patología multifactorial, lo que dificulta aún más la búsqueda de nuevos biomarcadores disponibles en la práctica clínica diaria, reservándose para la investigación. Es importante mencionar que un modesto número de tortuosidades puede observarse con relativa frecuencia en personas sanas, especialmente en ancianos¹⁹; o considerarse un hallazgo normal en el contexto de estudios de enfermedades reumáticas como la esclerodermia^{7,23}. Sin embargo, no necesariamente debe considerarse así en población joven con patología infecciosa como la muestra de nuestro estudio. Es conocido que el VIH provoca un envejecimiento prematuro de las células²⁴, por lo que estos hallazgos podrían reflejar de forma microscópica esta asociación. Una presencia de tortuosidades mayor del 20% también ha sido descrita en diversos cuadros de interés reumatológico, como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Behçet²⁵, enfermedades de índole sistémica con componente inflamatorio, como es el caso del VIH.

Es destacable la alta prevalencia de congestión encontrada en nuestro estudio, ya que es una alteración capilaroscópica que no había sido descrita previamente en pacientes con VIH. Maggi y col¹⁵ no mencionaron la presencia de congestión pero sí observaron un retraso del flujo hemático a nivel de los capilares medido por flujometría con láser Doppler. Ambos parámetros (la congestión y el retraso del flujo hemático) podrían ser marcadores de una alteración de la regulación de la microcirculación manifestada como un incremento de la perfusión.

La tercera alteración observada más frecuente (13,7%) fueron las hemorragias. Estas alteraciones hemorrágicas pueden observarse también en sujetos sanos, debidas a microtraumas, onicofagia o manicura en algunos casos, aunque también están descritas como signos capilaroscópicos de patrones pertenecientes a enfermedades autoinmunes como es el caso del grupo de los *scleroderma spectrum disorders* ectásicos^{26,27}. En nuestra muestra, su presencia se relacionó significativamente con un perfil inmunológico más desfavorable ($CD4 < 200$ células/mm³), la edad mayor de 45 años y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión y la cardiopatía. Esta alteración podría estar en relación con un daño endotelial derivado de una inmunidad deficiente y una actividad inflamatoria crónica. Sin embargo, debemos interpretar estos resultados con cautela ya que el escaso número de pacientes con esta afectación dificulta la inferencia de una asociación.

Las dilataciones observadas en un 11,8% de los pacientes con VIH, entendidas como aumento del diámetro de los capilares a más de 20 μm ²⁸, se presenta en una amplia gama de patologías como el fenómeno de Raynaud, la esclerosis sistémica o la diabetes mellitus, y no deben confundirse con los megacapilares (diámetro del asa superior a 50 μm) que son los marcadores por excelencia de daño microvascular en la esclerosis sistémica; implican un cambio en la termorregulación, y puede tratarse de una manifestación prematura de enfermedad autoinmune⁸. En nuestro caso la presencia de megacapilares fue anecdótica.

Respecto a las limitaciones del estudio, la principal es la ausencia de grupo control, que no permite confirmar que las alteraciones capilaroscópicas encontradas en nuestra muestra se asocien específicamente con la afectación por el VIH. Sin embargo, cabe mencionar que dicha prevalencia de alteraciones capilaroscópicas es bastante mayor que la descrita en los grupos control de los otros estudios de capilaroscopia en pacientes con VIH (en el estudio de Sarigul y col solo el 5% del grupo control presentó tortuosidades¹⁶, y en el estudio de Maggi y col no se encontraron alteraciones capilaroscópicas en el grupo control¹⁵). Otra limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, aunque dada la escasez de estudios de capilaroscopia en pacientes con VIH (hasta donde sabemos, solo se han publicado los dos previamente mencionados^{15,16}, ambos con menor tamaño muestral que el presente estudio), creemos

G. Verdejo y col.

CAPILAROSCOPIA, MICROANGIOPATÍA Y VIH. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE
HALLAZGOS CAPILAROSCÓPICOS EN PACIENTES CON VIH

que nuestro estudio muestra hallazgos importantes que requieren seguir siendo investigados.

En conclusión, los pacientes con VIH presentaron una alta prevalencia de alteraciones capilarescópicas, principalmente tortuosidades y congestión; esta última alteración no había sido descrita con anterioridad en este tipo de pacientes. La alta prevalencia de alteraciones capilarescópicas reportadas en nuestro estudio refuerza la consideración de la capilaroscopia como herramienta de detección de alteraciones de la microcirculación en pacientes con VIH. Este aspecto apenas ha sido estudiado en estos pacientes y podría constituir una herramienta de diagnóstico precoz de patología cardiovascular. Esto nos parece relevante ya que se trata de una técnica no invasiva, segura y de bajo coste, sin dificultades importantes para su introducción en la práctica clínica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

Agradecimientos

No aplica.

Contribución de autores:

Conceptualización: GVM, JRBR
Curación de datos: GVM, BGT, SGC
Análisis formal: AC, CGB
Adquisición de fondos: no aplica
Investigación: GVM, ISC, BGT, SGC
Metodología: GVM, JRBR, BGT, SGC
Administración del proyecto: GVM, SGC, ISC
Recursos: GVM, BGT, SGC, ISC
Supervisión: JRBR
Validación: GVM, CGB
Visualización: GVM, AC, CGB
Redacción – borrador original: GVM, CGB, AC, SGC, JRBR
Redacción – revisión y edición: GVM, CGB, AC, SGC

Declaración ética

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza (N 08/2017).

BIBLIOGRAFÍA

1. ENRÍQUEZ CANTO Y, DÍAZ GERVAZI, GM, MENACHO ALVIRIO LA. Impact of the TARGA program on the reduction of AIDS cases in the Peruvian health system, 1983-2018. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44: e27. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.27>
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS 2014. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
3. SINHA A, MA Y, SCHERZER R, HUR S, LI D, GANZ P et al. Role of T-Cell dysfunction, inflammation, and coagulation in microvascular disease in HIV. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e004243. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004243>
4. FUNDERBURG NT, MAYNE E, SIEG SF, ASAAD R, JIANG W, KALINOWSKA M et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood* 2010; 115(2): 161-167. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-210179>
5. VANHOUTTE PM, SHIMOKAWA H, TANG EHC, FELETOU M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica* 2009; 196(2): 193-222. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01964.x>
6. GATES PE, STRAIN WD, SHORE AC. Human endothelial function and microvascular ageing. *Exp Physiol* 2009; 94(3): 311-316. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.043349>
7. SMITH V, HERRICK AL, INGEGNOLI F, DAMJANOV N, DE ANGELIS R, DENTON CP et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020; 19(3): 102458. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
8. GARRA V, DANESE N, REBELLA M, CAIROLI E. Capilaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Urug* 2012; 28(12): 89-99
9. CHOJNOWSKI MM, FELIS-GIEMZA A, OLESIŃSKA. Capillaroscopy - A role in modern rheumatology. *Reumatologia* 2016; 54(2): 67-72. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60215>
10. KAYSER C, BREDEMEIER M, CALEIRO MT, CAPOBIANCO K, FERNANDES TM, DE ARAÚJO FONTENELE SM et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv Rheumatol* 2019; 59(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0046-4>
11. CORTES S, CUTOLO M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port* 2007; 32(1): 29-36.
12. TAVAKOL ME, FATEMI A, KARBALAEI A, EMRANI Z, ERLANDSSON BE. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: Which parameters should be evaluated? *BioMed Res Int* 2015; 2015:974530. <https://doi.org/10.1155/2015/974530>

13. CUTOLO M, MELSENS K, WIJNANT S, INGENOLI F, THEVISSEN K, DE KEYSER F et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev* 2018; 17(4): 344-352. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.025>
14. VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J, JOHNSON SR, BARON M, TYNDALL A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11): 2737-2747. <https://doi.org/10.1002/ART.38098>
15. MAGGI P, PASTORE G, GRATAGLIANO V, LAPADULA G, BELLACOSA C. Functional impairments of microcirculation in HIV-positive patients: A laser Doppler fluxometry-based investigation. *HIV Clin Trials* 2008; 9(6): 428-433. <https://doi.org/10.1310/hct0906-428>
16. SARIGUL YILDIRIM F, BALKARLI A. Assessment of microcirculation in HIV-positive patients with a noninvasive method: Nailfold videocapillaroscopy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2020; 36(1): 8-12. <https://doi.org/10.1089/aid.2019.0107>
17. GUTIÉRREZ M, PINEDA C, SORIANO ER, BERTOLAZZI C. La capilaroscopia en Reumatología. Conceptos básicos de una valiosa técnica de imágenes. *16 Rev Chil Reumatol* 2015; 31(1): 16-22.
18. BERGMAN R, SHARONY L, SCHAPIRA D, NAHIR MA, BALBIR-GURMAN A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003; 139(8): 1027-1030. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.8.1027>
19. CUTOLO M, SULLI A, SMITH V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(2): 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.03.001>
20. GRASSI W, MEDICO PD, IZZO F, CERVINI C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(6): 397-402. <https://doi.org/10.1053/sarh.2001.20269>
21. BALLOCCA F, D'ASCENZO F, GILI S, GROSSO MARRA W, GAITA F. Cardiovascular disease in patients with HIV. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27(8): 558-563. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.06.005>
22. ZEMLIN AE, IPP H, RENSBURG MA, GERMISHUYS JJ, ESSER MM, OLIVIER M et al. Serum free light chains in patients with HIV infection: their association with markers of disease severity and antiretroviral use. *J Clin Pathol* 2015; 68(2): 148-153. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202733>
23. PIETTE Y, REYNAERT V, VANHAECKE A, BONROY C, GUTERMUTH J, SULLI A et al. Standardised interpretation of capillaroscopy in autoimmune idiopathic inflammatory myopathies: a structured review on behalf of the EULAR study group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. *Autoimmun Rev* 2022; 21(6): 103087. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103087>
24. GUARALDI G, MILIC J, MUSSINI C. Aging with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019; 16(6): 475-481. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00464-3>
25. SILVA LSM DA, ATRA E, PUCINELLI MLC, LIMA ARAG, ANDRADE LFC. [Panoramic nailfold capillary microscopy and its application in rheumatic diseases]. *Revista da Associação Médica Brasileira* 1992; 43(1): 69-73. <https://doi.org/10.1590/s0104-42301997000100015>
26. JUANOLA X, SIRVENT E, REINA D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(9): 514-520.
27. SULLI A, SECCHI ME, PIZZORNI C, CUTOLO M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6): 885-887. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.079756>
28. MARICQ HR, LEROY EC, D'ANGELO WA, MEDSGER TA, RODNAN GP, SHARP GC et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 183-189. <https://doi.org/10.1002/art.1780230208>

10.2 Publicación nº 2

G Model
MEDCLI-6169; No. of Pages 4

ARTICLE IN PRESS

Medicina Clínica xxx (xxxx) xxx-xxx



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original breve

Utilidad de la ecografía de la arteria femoral complementaria a la exploración carotídea para la detección de ateromatosis subclínica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Guillermo Verdejo-Muñoz^{a,*}, César Gálvez-Barrón^b, Sara Gamarra-Calvo^c, Isabel Sanjoaquin Conde^d, Andrés Catena^e y José Ramón Blanco Ramos^f

^a Servicio de Medicina Interna, Consorci Sanitari Alt Penedès i Garraf, Barcelona, España

^b Área de Investigación, Consorci Sanitari Alt Penedès i Garraf, Barcelona, España

^c Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^e Departamento de Psicología Experimental, Universidad de Granada, Granada, España

^f Servicio de Enfermedades infecciosas, Hospital San Pedro, Centro de investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, La Rioja, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de agosto de 2022

Aceptado el 15 de noviembre de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana

Ecografía femoral

Ateromatosis

RESUMEN

Introducción: La detección de la enfermedad ateromatosa subclínica (EAS) en los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se basa habitualmente en la ecografía carotídea. Sin embargo, estudios en otras enfermedades muestran una infraestimación de la EAS cuando se explora exclusivamente la región carotídea. Este estudio evalúa el impacto de la exploración combinada carotídea y femoral en la detección de la EAS.

Métodos: Estudio transversal y prospectivo de pacientes con VIH, diagnosticados entre 2008 y 2017. Se realizó ecografía carotídea y femoral. La EAS fue definida según los criterios de Mannheim.

Resultados: Se incluyeron 102 pacientes (edad media: 40 años, el 73,5% varones). La prevalencia de la EAS por exploración carotídea fue del 15,7% (n = 16), y por exploración femoral fue del 18,6% (n = 19). La proporción de pacientes con criterios de EAS global (afectación carotídea o femoral) fue del 23,5% (n = 24) lo que implica un aumento absoluto de la detección de EAS del 7,84% (IC 95%: 2,63-13,06%).

Conclusiones: La detección de la EAS aumenta de forma importante con el uso combinado de la ecografía carotídea y femoral en la población con VIH.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Usefulness of artery femoral ultrasound complementary to carotid exploration for the detection of subclinical atheromatosis in patients with human immunodeficiency virus infection

ABSTRACT

Introduction: Detection of subclinical atheromatosis disease (SAD) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection is usually based on carotid ultrasound. However, studies in other pathologies have shown a probable underestimation of SAD when its detection is exclusively based on carotid exploration. This study evaluates the impact on detection of SAD in patients with HIV through combined carotid and femoral exploration.

Methods: Cross-sectional and prospective study of patients with HIV, diagnosed between 2008-2017. Carotid and femoral ultrasound examination was performed in all patients. EAS was defined according to Mannheim criteria.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gverdejo@csapg.cat (G. Verdejo-Muñoz).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.11.024>

0025-7753/© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: G. Verdejo-Muñoz, C. Gálvez-Barrón, S. Gamarra-Calvo et al., Utilidad de la ecografía de la arteria femoral complementaria a la exploración carotídea para la detección de ateromatosis subclínica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, Med Clin (Barc)., <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.11.024>

Results: One hundred two patients were included (mean age: 40 years, 73.5% being male). The prevalence of carotid SAD in the total sample was 15.7% (n = 16), and the prevalence of femoral SAD was 18.6% (n = 19). The proportion of patients with global SAD criteria (carotid or femoral) was 23.5% (n = 24), which implies an absolute increase in SAD detection of 7.84% (95% CI; 2.63-13.06%) at the total sample.

Conclusions: Detection of SAD is significantly increased by the combined use of carotid and femoral arterial ultrasound in the population affected by HIV infection.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está en relación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos, y con formas de inflamación vascular y disfunción endotelial inducidas por el propio VIH¹. La enfermedad ateromatosa subclínica (EAS) incluye la disfunción endotelial, el aumento del grosor íntima-medio (GIM) y la formación de placas precoces^{2,3}. Su detección es de suma importancia de cara a la prevención de eventos cardiovasculares graves.

En la actualidad, se recomienda la detección de la EAS mediante la exploración de la región carotídea⁴. Sin embargo, estudios realizados en otras patologías crónicas, como la artritis reumatoide y la diabetes mellitus⁵, han evidenciado una probable infraestimación de la prevalencia de EAS cuando su detección se basa exclusivamente en la exploración a nivel carotídeo. Por otro lado, Belcaro et al.⁶ realizaron un estudio prospectivo de 10 años de seguimiento con 13.221 sujetos sanos de bajo riesgo cardiovascular, concluyendo que el estudio combinado de carótidas y femoral parece predecir eventos cardiovasculares de manera más precoz que los realizados exclusivamente en carótidas.

A la fecha, no disponemos de datos definitivos sobre el aumento de la detección de la EAS a través de la exploración ecográfica combinada (carotídea y femoral) en pacientes con VIH. Por ello, en el presente estudio se evalúa el aumento de la detección de la EAS a través de la exploración ecográfica combinada en pacientes afectados por VIH.

Material y métodos

Diseño

Estudio observacional, transversal y prospectivo.

Muestra

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de VIH a través de enzimmunoanálisis y confirmación por Western blot, desde enero de 2008 a junio de 2017, en el área III de Zaragoza, España.

Pruebas diagnósticas y variables del estudio

La EAS fue definida como la presencia en la exploración ecográfica de placa de ateroma definida por una estructura focal que invade la luz arterial al menos 0,5 mm o el 50% del valor del GIM que la rodea, o de un engrosamiento íntima-medio de al menos 1,5 mm.

La exploración ecográfica de ambas regiones se llevó a cabo el mismo día, por el mismo evaluador y siempre en el mismo orden (primero la región carotídea). Se utilizó un ecógrafo de la marca General Electric, modelo Logiq V5 con sonda lineal de alta frecuencia (7 MHz).

La exploración carotídea se realizó con el cuello en hiperextensión cervical y con la cabeza ligeramente ladeada hacia el lado contrario al explorado y tras un período de reposo de 4 min. Se exploraron ambas carótidas en todo su recorrido. La medición

del GIM se realizó con un software de cuantificación avanzada (EchoPAC®). Se determinó la placa de ateromatosis y el GIM carotídeo según los criterios de Mannheim³.

La exploración femoral incluyó ambas arterias femorales comunes, evaluándose únicamente la presencia o ausencia de placa aterosclerótica ya que hasta el momento no existe un consenso claro sobre el valor del GIM femoral.

El mismo día de las exploraciones ecográficas también se recogieron datos sociodemográficos, comorbilidades y parámetros analíticos.

Análisis estadístico

La utilidad adicional de la ecografía femoral sobre la carotídea se analizó comparando la proporción de pacientes con criterios de la EAS (respecto al total de pacientes) detectados por ambas técnicas.

Se evaluó la simetría del GIM carotídeo, diámetro arterial carotídeo y grosor femoral comparando las medias de ambos lados a través del estadístico t de Student.

La significación estadística se estableció en el 5% (p < 0,05). Los datos perdidos no se imputaron y no se incluyeron en los análisis.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de referencia (CEICA Acta N.º 08/2017). Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado.

Resultados

Se reclutó al 100% de los pacientes potencialmente candidatos (n = 102). Los datos basales se muestran en la tabla 1. El tiempo medio de infección fue de 4,49 (desviación estándar [DE]: 3,09) años. Respecto a la carga viral, solo 2 pacientes tuvieron carga viral detectable, con una viremia menor a 200 copias/ml en ambos casos.

Las medias globales del GIM carotídeo, diámetro arterial carotídeo, y del grosor femoral fueron de 0,658 mm, 6,036 mm y 0,607 mm, respectivamente. Las medias de cada lado se muestran en la tabla 2. Respecto a la simetría de estas medias, ningún parámetro mostró diferencias estadísticamente significativas entre un lado y otro.

La prevalencia de ateromatosis carotídea fue del 15,7% (n = 16), y la prevalencia de ateromatosis femoral fue del 18,6% (n = 19). La proporción de pacientes con criterios de EAS global (afectación carotídea o femoral) fue del 23,5% (n = 24). Esto implica un aumento de detección de EAS del 7,84% (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 2,63-13,06%) cuando se usan ambas técnicas, lo que representa un aumento relativo del 49,7% en la detección de la EAS con respecto al criterio único de afectación carotídea.

Se detectaron 21 placas de ateroma a nivel carotídeo y 20 a nivel femoral, la mayoría en el lado derecho. En la tabla 3 se muestra la distribución de las placas según el territorio y lado afectado.

Entre los pacientes afectados de la EAS (n = 24), un 33,3%⁹ de los pacientes tenían su localización exclusivamente femoral y un 20,8%⁵ solo afectación carotídea. El resto (45,8%) tenía afectación de ambos territorios.

Tabla 1
Datos basales de la muestra

Epidemiología	N
Edad: media (DE)	40 (10) años
Nacionalidad	
España	67 (65,7%)
África	17 (16,7%)
Sudamérica	13 (12,7%)
Resto Europa	5 (4,9%)
Sexo	
Varones	75 (73,5%)
Mujeres	27 (26,5%)
Transmisión	
Hcmosexual	49 (48%)
Heterosexual	49 (48%)
Parenteral	4 (3,9%)
Comorbilidades	
Tabaquismo	32 (31,3%) (IC 95%: 22,4-40,4%)
Enolismo	13 (12,7%) (IC 95%: 6,3-19,2%)
Hipertensión arterial	11 (10,8%) (IC 95%: 4,8-16,8%)
Dislipemia	11 (10,8%) (IC 95%: 4,8-16,8%)
Diabetes mellitus 2	3 (2,9%) (IC 95%: 0-6,2%)
Cardiopatía	2 (1,9%) (IC 95%: 0-4,7%)
Ictus previo	2 (1,9%) (IC 95%: 0-4,7%)
Obesidad	2 (1,9%) (IC 95%: 0-4,7%)
Laboratorio	Media / DE
Linfocitos, CD4/mm ³	695,2 (298,38)
Colesterol-LDL, mg/dl	108,8 (32,66)
Colesterol-HDL, mg/dl	51,3 (17,73)
Triglicéridos, mg/dl	122,4 (95,89)
Colesterol, mg/dl	179,1 (44,67)

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 2
Hallazgos ecográficos

Lateral	Medida	Media	DE	Mediana	Max	Min
Derecha	GIM carotídeo	0,644	0,267	0,600	10,900	0,300
	Diámetro carotídeo	6,004	0,656	6,000	8,400	40,600
	Grosor femoral	0,618	0,247	0,500	20,100	0,400
Izquierda	GIM carotídeo	0,672	0,256	0,600	20,000	0,400
	Diámetro carotídeo	6,067	0,760	6,000	9,000	40,900
	Grosor femoral	0,597	0,207	0,500	20,000	0,400

DE: desviación estándar; GIM: grosor íntima media.

Tabla 3
Distribución de las placas de ateroma

Placa de ateroma	Carotídea	Femoral
Derecha		
Carótida común	4	
Carótida interna		17
Carótida externa bulbo carotídeo	10	
Total (número de placas)	14	
Izquierda		
Carótida común	4	
Carótida interna	2	
Carótida externa		
Bulbo carotídeo	1	
Total (número de placas)	7	9

Discusión

Nuestro estudio muestra que la detección de la EAS aumenta cuando a la exploración ecográfica carotídea se añade la exploración del territorio femoral. La importancia de explorar también la región femoral destaca más considerando los hallazgos del estudio PESA⁷ en personas de 40 a 54 años (n=4.184), donde se reportó que la región con mayor prevalencia de placas ateromatosas fue la femoral (44%), seguida de la carotídea (31%) y aórtica (25%).

Otros 2 estudios en pacientes afectados por VIH, con objetivos primarios diferentes al nuestro, también han reportado un aumento de detección de EAS cuando se asocia la exploración femoral a la carotídea⁸. Reconocemos un posible sesgo en relación a que fue el mismo evaluador quien exploró ambos territorios y siempre empezando por el territorio carotídeo (podría haber ocurrido una tendencia subjetiva a una mayor detección de ateromatosis femoral, especialmente cuando no se observaba ateromatosis carotídea). Sin embargo, los criterios cuantitativos y la medición automatizada utilizada hacen prever que dicho sesgo, si existiese, tendría poca repercusión en nuestros resultados.

No encontramos diferencias en el GIM, diámetro arterial carotídeo ni en el grosor femoral entre los lados derecho e izquierdo. Si bien estos datos sugieren que explorando un solo territorio tendríamos un «espejo» del lado contralateral, cuando evaluamos la presencia o ausencia de placa ateroma se aprecia la predominancia de un lado (derecho) tanto a nivel carotídeo como femoral, lo que resalta la necesidad de evaluar el territorio de ambos lados. Respecto a dicha predominancia (derecha vs. izquierda) no encontramos estudios que aborden diferencias entre ambos lados.

Con relación a las características de la muestra, destacamos el tabaquismo en nuestra muestra (31,3%), que parece ser superior al reportado por el Instituto Nacional de Estadística de España (23,3%), aunque la encuesta de esta institución podría infraestimar la prevalencia total⁹. A pesar de que solo el 10,8% de pacientes tenían dislipemia, se observó que más del doble (23,5%) padecían ateromatosis global (carotídea o femoral) según la ecografía arterial.

Entre las limitaciones destacamos el tamaño muestral reducido, lo que amerita que nuestros resultados se confirmen en otros estudios. El tamaño muestral no nos permitió realizar análisis de subgrupos o explorar en más profundidad relaciones bivariantes de los parámetros evaluados. Además, no pudimos aplicar ninguna escala de riesgo cardiovascular, aunque debemos anotar que las escalas actualmente existentes parecen infraestimar el riesgo cardiovascular en esta población y tener un problema de calibración, incluso tras los ajustes pertinentes¹⁰.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética de referencia (CEICA Acta N° 08/2017). Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado.

Financiación

Este estudio no recibió ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pham TV, Torres M. Human Immunodeficiency Virus Infection-Related Heart Disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33:613-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2015.04.009>
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459-67. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarro P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2008;18:346-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000081812>
- Johri AM, Nambi V, Nagvi TZ, Feinstein SE, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:917-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.021>

Estudio de microangiopatía y macroangiopatía en población VIH.
Prevención del riesgo cardiovascular

G Model
MEDCLI-6169; No. of Pages 4

ARTICLE IN PRESS

G. Verdejo Muñoz, C. Gálvez Barrón, S. Gamarra Calvo et al.

Medicina Clínica XXX (XXXX) XXX-XXX

5. Protogerou AD, Franssen J, Zampeli E, Argyris AA, Aissopou E, Arida A, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10:e0132307. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132307>.
5. Belcaro C, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, de Sanctis M, Incandela L, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: A 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*. 2001;156:379-87. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00665-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00665-1).
7. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez D, López-Melgar B, Laclaustra M, 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;131:2104-13. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>.
8. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15:329-34. <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-200102160-00005>.
9. Villalbi JK, Suelves JM, Martínez C, Valverde A, Cabezas C, Fernández E. Smoking control in Spain: Current situation and priorities [Article in Spanish]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93, e201907044.
10. Panel de Expertos de GESIDA. Escalas Clínicas Aplicables en Personas con VIH, [consultado 25 Oct 2022] Disponible en: <https://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/otras-guidas-vigentes/>; 2020.

