

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD  
INTERNACIONAL**



**ESCLEROSTINA COMO MARCADOR PRECOZ DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL  
VIH**

**AUTOR:**

Violeta Ramos Sesma. DNI:03918122-A.

**TUTORES:**

- José Hernández Quero. Profesor Titular de Medicina, Universidad de Granada. Director de la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.
- Félix Gutiérrez Rodero. Profesor Titular de Medicina, Universidad Miguel Hernández. Jefe de la Unidad de Enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario de Elche.

## **RESUMEN:**

**Introducción:** La disminución de la mortalidad por eventos SIDA en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha dado lugar a la aparición de numerosas complicaciones no relacionadas directamente con la inmunosupresión, entre la que se encuentra la enfermedad cardiovascular. El propio VIH, por la inflamación crónica asociada estaría implicados en el desarrollo de una arteriosclerosis acelerada en estos pacientes.

Los valores séricos de esclerostina se han relacionado con el riesgo cardiovascular en otras enfermedades con arteriosclerosis precoz y acelerada, como la diabetes, por lo que nos propusimos investigar la existencia o no de una asociación entre la esclerostina y la arteriosclerosis en pacientes con VIH.

**Material y métodos:** Estudio transversal que incluyó a 26 pacientes. Los pacientes se estratificaron en tres grupos, pacientes con infección VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR), pacientes VIH en TAR con buen control viro-inmunológico y controles sanos. A todos los pacientes se les realizaron medidas del índice tobillo-brazo (ITB), velocidad de la onda de pulso (VOP) y determinación sérica de la esclerostina.

**Resultados:** En la muestra estudiada, los factores de riesgo clásico y los valores de ITB y de la VOP fueron similares en los tres grupos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de HDL y triglicéridos, entre los pacientes con infección VIH y el grupo control, ( $p= 0.026$  y  $p = 0.01$  para triglicéridos y colesterol respectivamente). Los valores de HDL fueron menores en la población con infección VIH que en los controles (43.3 mg/dL vs 75.5 mg/dl,  $p= 0.01$ ) y los de triglicéridos fueron más elevados (105.5 mg/dl vs 84 mg/dl,  $p= 0.026$ ). Los valores de esclerostina plasmática no mostraron diferencias significativas en la población seleccionada ( $p=0,564$ ).

**Conclusiones:** En la muestra elegida no hubo diferencias en los marcadores específicos de riesgo cardiovascular (ITB, VOP). La esclerostina tampoco mostró una capacidad predictora significativa de riesgo cardiovascular.

## **ABSTRACT:**

**Background:** The decrease in AIDS mortality events in patients with HIV infection has given rise to numerous unrelated to HIV-associated immunosuppression directly, among whom cardiovascular disease is the complications. HIV itself, by the associated chronic inflammation would be involved in the development of accelerated atherosclerosis in these Patients.

Serum levels of sclerostin of been linked to cardiovascular risk in other diseases with early and accelerated atherosclerosis, diabetes and so we set out to investigate the existence fo without an association between sclerostin and Atherosclerosis in patients with HIV infection.

**Methods:** Transversal study involving 26 patients. Patients were stratified into three groups: HIV-infected patients without ART, HIV patients on ART with good viro-immunological control and healthy controls. All patients were performed measurements of ankle-brachial index (ABI), speed pulse wave (PWV) and determination of serum sclerostin.

**Results:** In the sample studied, classic risk factors and ABI values and PWV were similar in both groups. Statistical significance was found in levels of HDL-cholesterol and triglycerides, among HIV-infected patients and the control group,  $p = 0.026$  and  $p = 0.01$  for triglycerides and cholesterol respectively. Values of HDL - cholesterol were lower in HIV infected-population than in controls (43.3 mg / dl vs. 75.5 mg / dl,  $p = 0.01$ ) and higher in tryglicerides (105.5 mg/dl vs 84 mg/dl  $p= 0.026$ ). Sclerostin plasma values showed no significant difference in the selected population ( $p = 0.564$ ).

**Conclusions:** In the sample chosen there were no differences in specific markers of cardiovascular risk (ITB, VOP). Sclerostin did not show a significant predictive capacity.

# ÍNDICE

---

- Abreviaturas .....	4
- Introducción .....	5
- Hipótesis de trabajo .....	12
- Objetivos .....	12
- Material y métodos .....	12
o Población a estudio	
o Criterios de selección	
o Evaluación clínica de los pacientes	
o Diseño del estudio	
o Parámetros analizados	
o Consideraciones éticas	
- Análisis estadístico .....	16
- Resultados .....	17
- Discusión .....	22
- Conclusiones .....	27
- Anexos .....	28
- Bibliografía .....	29

## ABREVIATURAS

---

CT	Colesterol total
CDC	Center for Diseases Control and Prevention
DMO	Densidad mineral ósea
DD	Dímero D
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECV	Enfermedad cardiovascular clásica
ERC	Enfermedad renal crónica
ENOS	Eventos no SIDA
FNT	Factor de necrosis tumoral
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HDL-c	HDL colesterol
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IMC	Índice de masa corporal
ITB	Índice tobillo brazo
IL	Interleuquina
IP	Inhibidores de la proteasa
LDL-c	LDL colesterol
n.a.	No aplicable
PCR	Proteína C reactiva
PCR <sub>us</sub>	Proteína C reactiva ultrasensible
RFA	Reactantes de fase aguda
RTV	Ritonavir
p	Significación estadística
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Tratamiento antirretroviral
TG	Triglicéridos
VI	Ventrículo izquierdo
VOP	Velocidad de onda de pulso
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

# 1 INTRODUCCIÓN:

---

- **Enfermedad arterial periférica, rigidez arterial y nuevos métodos no invasivos de detección:**

La enfermedad cardiovascular clásica (ECV) es un problema universal y continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo(1)(2). Se ha relacionado con el envejecimiento precoz, cuya patogenia es compleja y en su desarrollo participan múltiples factores, como, entre otros, el daño endotelial, que degenera en rigidez arterial periférica y la aterosclerosis.

La enfermedad arterial periférica (EAP), se considera una manifestación de la aterosclerosis sistémica, ya que la oclusión arterial puede encontrarse en varias localizaciones diferentes (3)(4). Presenta un largo periodo subclínico por lo que es fundamental la detección precoz, ya que hoy en día, se disponen de medios farmacológicos que permiten enlentecer la evolución. En la actualidad, existen nuevas técnicas no invasivas y marcadores clínicos y biológicos que posibilitan diagnosticar de manera precoz este daño endotelial, lo que permite a los pacientes beneficiarse de los adelantos terapéuticos comentados.

La velocidad de la onda de pulso (VOP), la pletismografía, el índice tobillo brazo (ITB), la determinación del grosor media carotídeo, etc., son ejemplos de estas técnicas, que están adquiriendo popularidad para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV); aunque en la actualidad, muchas de ellas, sólo se empleen en investigación. Estas nuevas herramientas son muy reproducibles, debido al alto grado de automatización, además permiten efectuar un seguimiento evolutivo de los pacientes y valorar la respuesta clínica tras iniciar alguna medida preventiva o terapéutica (1).

Otras líneas de investigación han propuesto la determinación de algunas moléculas como marcadores de RCV alternativos. Así, la PCR, la IL-6, y otros mediadores inflamatorios se han correlacionado con el RCV (5). En la misma línea de investigación, la esclerostina, que es una molécula derivada del osteocito, y que se encarga de regular la formación ósea (6), ha sido implicada en la patogenia de la aterosclerosis, ya que se ha demostrado una correlación entre los valores elevados de esta proteína y la presencia de calcificaciones aórticas (7).

- **Infección por el VIH. Cambios en el perfil epidemiológico:**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un importante problema de salud pública. Según la OMS (8), a finales del 2014, el número total de personas infectadas, ascendía a 37 millones.

Datos del Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Carlos III (9) indican que, en España, la mediana de edad de los nuevos diagnósticos es de 35 años, siendo el 85%, hombres. Resultados que coinciden con el resto de países occidentales, ya que de acuerdo a las cifras aportadas por el CDC americanos (del inglés Center for Diseases Control and Prevention) (10), casi el 50% de los nuevos diagnósticos se realizan en personas de menos de 40 años.

Con el inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR), se produjo un cambio epidemiológico y pronóstico en las personas infectadas por el virus del VIH reduciéndose las tasas de mortalidad, lo que se ha traducido en que, en la actualidad, la enfermedad ha pasado a ser crónica, controlable en muchos casos, y con mejoría muy significativa de la función inmunológica. Esto ha supuesto una disminución de las infecciones oportunistas y, por tanto, un descenso en el número de pacientes que desarrollan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (11).

Del mismo modo, el control de la replicación viral y la preservación de la función inmune, se ha traducido en un cambio en la evolución natural de la enfermedad, con un descenso de las muertes por eventos relacionados con el SIDA. Sin embargo, este descenso de la mortalidad ha dejado ver un aspecto de la enfermedad que se había mantenido oculto, como son las complicaciones no relacionadas con el VIH, o eventos no SIDA (ENOS) (11)(12)(42). Se estima que, a medida que la población envejezca; las tasas de mortalidad causadas por cáncer o enfermedad cardiovascular aumenten entre los sujetos infectados (13).

Entre estos eventos no SIDA, que se asocian con un marcado incremento de la mortalidad se encuentran las enfermedades cardiovasculares. El riesgo cardiovascular en pacientes con VIH, puede derivar de la interacción de factores del huésped, el propio virus y el tratamiento antirretroviral (14). La infección por el virus, conlleva a un estado de activación inmune, inflamación y disfunción endotelial que puede contribuir al aumento del riesgo cardiovascular (12).

Se especula que el estado proinflamatorio que genera la infección, surge como consecuencia de la destrucción del tejido linfoide intestinal que se inicia durante las primeras horas de la infección. Mehandru et al (15), demostraron que el daño intestinal parece no recuperarse tras la instauración del TAR, favoreciendo la translocación bacteriana y de esta manera, a la inmunoactivación e inflamación; lo que podría acelerar el proceso aterosclerótico. Todo este proceso, podría ser independiente de la terapia antirretroviral (16).

La inflamación juega un papel muy importante en la patogenia de la placa de ateroma (17) ya que desencadena una tormenta de mediadores inflamatorios, que activa a los leucocitos; que a su vez liberan citoquinas. Cuando la inflamación se cronifica, la respuesta se modula y, progresivamente se generan lesiones en la pared arterial. Los efectos de esta inflamación sistémica producen una disfunción endotelial, debida a un desequilibrio en la liberación de óxido nítrico y una excesiva liberación de prostaglandinas. Así mismo se produce una alteración en el perfil lipídico, produciendo un perfil metabólico desfavorable, con un aumento de los niveles de triglicéridos y una reducción en el HDL-colesterol (HDL-c) y una activación anómala de la cascada de la coagulación, con un consumo de sus factores (12).

El estudio SMART, (siglas en inglés de Estrategias para el Manejo de la Terapia antirretroviral) (18), comparó la seguridad y eficacia de dos estrategias de tratamiento antirretroviral: en un brazo del ensayo los pacientes suspendieron el tratamiento cuando alcanzaron un número de CD4 > 350 células/mm<sup>3</sup> y en el otro brazo no se suspendió el TAR. Contó con un total de 5.472 participantes y finalizó de manera temprana, tras demostrar que la retirada del TAR aumentó el riesgo de eventos SIDA y el riesgo cardiovascular, con respecto al grupo de pacientes que permanecieron con el tratamiento (18) (14), sugiriendo que la replicación viral pudiera ser responsable de este aumento de riesgo.

- **Esclerostina y PCR como marcadores biológicos asociados al riesgo cardiovascular:**

Se piensa que la inflamación juega un papel muy importante en la patogenia del aterosclerosis. Por ello, muchos autores han propuesto marcadores inflamatorios como medida de detección de RCV (5).

## **Esclerostina**

La familia de proteínas *Wnt* la constituyen una serie de proteínas secretadas, reguladoras de una variedad de procesos biológicos, entre ellos la proliferación, diferenciación celular y la apoptosis.

La esclerostina es una glucoproteína de 190 aminoácidos, secretada por los osteocitos, que antagoniza de manera endógena la vía *Wnt*. La expresión de la esclerostina durante el proceso de mineralización, actúa como señal de retroalimentación negativa sobre los osteoblastos, para evitar sobrecarga de unidades de remodelado, y por otro lado, favorece la diferenciación osteoblastogénica, permitiendo la maduración del osteoblasto (6).

La implicación de la molécula en los procesos cardiovasculares, puede estar relacionada al antagonismo de la vía *Wnt* llevado a cabo por los productos derivados del estrés oxidativo puede constituir un mecanismo molecular común en el desarrollo de enfermedades asociadas a la edad y el envejecimiento como la dislipemia, la aterosclerosis y la propia hiperinsulinemia.

Se han detectado niveles altos de expresión de esclerostina en tejidos de aorta calcificados, procedentes de un modelo murino de diabetes (19). Se explica en parte, porque la esclerostina no se sintetiza sólo por los osteocitos, sino también, por las células vasculares, que previamente se han diferenciado a esta estirpe celular, por la influencia de la esclerostina sérica (7).

Estudios recientes han demostrado que, los niveles elevados de esclerostina, se asocian de manera independiente con enfermedad aterosclerótica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica (ERC) (19) (20) (21).

## **Proteína C reactiva (PCR)**

Es liberada por las células hepáticas tras estimulación de mediadores inflamatorios (entre otros IL6). Se eleva en procesos inflamatorios de todo tipo, desde infecciones a tumores, infartos, traumatismos, etc. La PCR ha demostrado su utilidad como marcador de RCV comparándolo con otras proteínas inflamatorias (5)(22), siendo un marcador independiente de evento cardiovascular y enfermedad coronaria. No obstante, parece no haber asociación con el grado de afectación vascular (23).

- **Índice tobillo-brazo y velocidad de onda de pulso. Análisis de parámetros de riesgo cardiovascular:**

### **Índice tobillo-brazo**

El ITB mide la presión arterial sistólica máxima en el tobillo o el pie, dividido entre la presión arterial sistólica máxima en el brazo. Los resultados del ITB se interpretan del siguiente modo (24):

- ITB > 1,3: vaso rígido, no compresible, presumiblemente afectada por el proceso arteriosclerótico.
- ITB 1-1,29: normal.
- ITB 0,91-0,99: resultado equívoco.
- ITB 0,41-0,89: enfermedad arterial periférica ligera- moderada.
- ITB 0-0,4: enfermedad arterial periférica grave.

El ITB muestra una excelente correlación con los síntomas y la limitación funcional del paciente y puede predecir la severidad de la enfermedad arterial periférica. Comparado con la angiografía (que sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la EAP), un ITB < 0,9 tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para la detección de lesiones con estenosis > 50% en una o más arterias de una pierna (4)

### **Velocidad de onda de pulso (VOP)**

La VOP es la velocidad con la que la onda de presión generada por el ventrículo izquierdo (VI), se transmite desde la aorta a todo el eje aorto iliaco. Se calcula mediante la determinación del tiempo requerido por la onda de presión para pasar entre dos puntos (carótida común y femoral) situados a una distancia medida previamente sobre la superficie corporal. Mide la distensibilidad del vaso sanguíneo, con la detección de la onda en dos puntos cuya distancia es conocida.

Las ondas de pulso se miden a través de un tonómetro, que es un sensor de presión; que recoge los registros de las ondas del pulso arterial. De manera simultánea a la realización de la tonometría, se registra el latido cardíaco, a través de un electrocardiograma. Las ondas se miden en relación a un punto fijo del ciclo cardíaco, como la onda R del complejo QRS.

La VOP, es un método sencillo para determinar la rigidez arterial. Permite estratificar el RCV y se considera el “patrón de oro” para la determinación del mismo, (25)(26)(27).

Todos los factores que reducen la distensibilidad del vaso sanguíneo (es decir, aumentan la rigidez de la pared) conducen a una VOP más alta. El punto de corte, no está y varía en función de las guías y sociedades. Las guías europeas más recientes establecen como punto de corte 10 m/s, como predictor de eventos y mortalidad cardiovascular (26)(25). No obstante, se sabe que la velocidad aumenta con la edad como consecuencia de la pérdida de la distensión arterial, por lo que parece lógico desarrollar puntos de corte para cada grupo etario.

Dada la falta de estudios más amplios que demuestren su reproducibilidad, el uso de la VOP, está limitado al ámbito de investigación. (2)(1).

- **Escalas de riesgo cardiovascular, cálculo de la edad vascular, tabla SCORE y escala Framingham.**

Son instrumentos esenciales para tomar decisiones clínicas sobre las intervenciones necesarias para controlar los factores de riesgo; aunque presentan muchas limitaciones como la falta de concordancia entre el estilo de vida y la dieta entre los diferentes países, infravaloran el riesgo de los sujetos, ya que no quedan reflejados individuos jóvenes, que pese a tener diabetes, hipercolesterolemia, u otros FRCV; tiene un riesgo global bajo. Intentando solventar estos problemas, se han desarrollado nuevas escalas que se reflejan en las guías más recientes para el control del RCV. (28)(27).

El concepto de edad vascular (EV) o edad del corazón, fue introducido en 2008 por D’Agostino et al (29), quienes lo definieron como la edad que tendría un sujeto con el mismo nivel de riesgo cardiovascular estimado, pero con todos los factores de riesgo en niveles normales. Este nuevo modelo, explica el RCV de una manera más comprensible para el paciente. (29).

El modelo SCORE (del inglés Systematic Coronary Risk Evaluation), evalúa de manera integrada y multifactorial una serie de factores y estima el riesgo de muerte por cualquier causa CV a 10 años. Se basó en 12 estudios de cohortes europeas, que incluyeron países de alto RCV y de bajo RCV. Estima el riesgo de mortalidad por todo tipo de eventos vasculares y no sólo la enfermedad coronaria (30) ( **Imagen 1 Y 2**).

Extrapolando los datos de la EV a otras escalas, se ha desarrollado otra tabla que engloba las anteriores. Expresa de manera más gráfica el riesgo cardiovascular e incluye a personas en edades extremas, siendo útil en personas jóvenes (31).

En España, el grupo de Sans et al (30); han propuesto tablas de EV, adaptadas a la población española. **(Imagen 3).**



## 2 HIPÓTESIS DE TRABAJO:

---

La esclerostina es un marcador precoz de la aterosclerosis existente en el paciente con infección VIH secundaria al estado inflamatorio crónico.

## 3 OBJETIVOS:

---

El **objetivo general** es estudiar si la esclerostina puede ser un marcador precoz de RCV en pacientes con infección con infección VIH, sin ninguna otra comorbilidad.

Los **objetivos específicos**:

- Comparar los valores de esclerostina entre pacientes con infección VIH y personas sin infección. Entre la población con infección VIH, comparar los valores de esclerostina entre el grupo con tratamiento y sin tratamiento antirretroviral.
- Comparar los valores de otros marcadores biológicos e instrumentales de RCV/aterosclerosis en los pacientes con VIH con y sin tratamiento antirretroviral y personas no infectadas.
- Estimar el RCV de los pacientes con VIH a través de los factores de riesgo tradicionales y determinar si es menor en los pacientes que reciben TAR que en los no tratados.

## 4 MATERIAL Y MÉTODOS:

---

- **Población de estudio**

Pacientes con infección por el VIH en seguimiento por la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico San Cecilio de Granada y controles no infectados. La población a estudio se clasificó en tres grupos:

- Grupo 1: pacientes con infección por el VIH sin TAR, con carga viral (CV) elevada (> de 20 copias/mL). Se incluyeron en este grupo pacientes de nuevo diagnóstico, que no habían iniciado el TARGA en el momento de la inclusión en

el estudio, o pacientes, que pese a llevar años diagnosticados, no han querido iniciar la medicación por ser considerados controladores de élite.

- Grupo 2: pacientes con infección por el VIH con TAR y buen control viroinmunológico. Se incluyeron en este grupo pacientes que se encontraban recibiendo TAR en el momento de la valoración. Se consideró CV indetectable a la existencia de un valor de CV menor de 20 copias/mL.
- Grupo 3: grupo control, personas no infectadas por el VIH de similares características en lo que respecta a la edad, comorbilidad y factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que la población VIH, pertenecientes al área sanitaria del hospital.

- **Criterios de selección**

La selección de los pacientes se realizó a través de criterios de conveniencia. El periodo de inclusión se realizó entre octubre del 2014 a octubre de 2015.

Se seleccionaron a todos los pacientes que fueron diagnosticados de infección VIH durante el periodo de inclusión, que dieron su consentimiento y que cumplían los criterios de inclusión.

Se seleccionaron a los pacientes que ya diagnosticados por infección VIH, (con CV controlada por TAR o pacientes que habían decidido posponer el inicio de la medicación por ser controladores de élite); que acudían a consulta de revisión de la tarde, que dieron su consentimiento y que además cumplían los criterios de inclusión.

Para el grupo control, se seleccionaron a facultativos residentes, que presentaban características similares en cuanto a edad y factores de riesgo, que dieron su consentimiento y que cumplían los criterios de inclusión.

#### Criterios de inclusión

- Personas con infección por el VIH con CV < 20 copias /mL, mayores de 18 años.
- Personas con infección por el VIH con CV  $\geq$  20 copias/mL, que no estén tomando TAR en el momento de la inclusión en el estudio, mayores de 18 años.
- Personas no infectadas por el VIH, mayores 18 años.
- Aceptación para participar en el estudio y firma de consentimiento informado.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
- Enfermedad cardiovascular documentada.
- Osteopenia/osteoporosis mediante DEXA (hasta un año antes de la inclusión).
- Antecedentes de hipertensión arterial.
- Hiperlipemia.
- Diabetes Mellitus (DM).
- Comorbilidades crónicas diferentes al VIH.
- Infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

#### • **Evaluación clínica de los pacientes**

A todos los pacientes, se les realizó una historia clínica básica, se les interrogó por los hábitos tóxicos y estilos de vida. Se anotaron parámetros antropométricos como el peso y la talla. Se recogieron las constantes fisiológicas como la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. Seguidamente, se le midió el índice tobillo brazo (ITB). Estas mediciones se realizaron de manera estandarizada, tras cinco minutos en reposo, y usando para el análisis la media de las mismas.

Se calculó la velocidad de onda de pulso (VOP), media la arteria carotídea y femoral. La medida de los parámetros de ITB y VOP se repitió tres ocasiones y se registró la media de los valores obtenidos.

Durante esta entrevista de inclusión, los pacientes firmaron un consentimiento informado. En una segunda visita se procedió a la extracción de sangre.

#### • **Diseño de estudio**

Estudio transversal, de casos y controles. Se compararon los parámetros de los pacientes con infección por el VIH, con tratamiento y sin tratamiento y a su vez, con los controles sin infección.

Por las características del estudio y la ausencia de datos sobre la esclerostina entre los pacientes infectados por el VIH, no se pudo calcular el tamaño muestral. Se reclutó un número de pacientes similar a los incluidos en otros estudios que han valorado la relación de la esclerostina con el RCV.

- **Parámetros analizados:**

- Determinación de los niveles séricos de marcadores sanguíneos:

Los parámetros bioquímicos como la glucosa plasmática, el HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, creatinina, etc, fueron medidos mediante técnicas estandarizadas. La hemoglobina glicosilada (HbA1c), fue determinada mediante cromatografía (ADAMS A1c, HA-8160; Menarini).

La determinación de la esclerotina se realizó mediante ELISA (Sclerostin (SOST) ELISA, Biomedica, Vienna, Austria).

- Medida de la onda de pulso

Se empleó un tonómetro "Sphygmocor 8.2 Atcor medical".

- Índice tobillo- brazo:

Se empleó un tensiómetro digital dual de medición de la presión arterial tobillo-brazo Microlife.

- Cálculo de edad vascular y RCV:

Escala SCORE para el cálculo del riesgo cardiovascular y la edad vascular validadas en España. **Tabla 3.**

El cálculo de RCV se realizó mediante la calculadora REGICOR. (32).

- Consideraciones éticas:

Todos los pacientes que participaron en el estudio, dieron su consentimiento verbal y por escrito. Además, firmaron otro documento autorizando el envío de una parte de la muestra sanguínea obtenida, a un laboratorio externo donde se determinó la molécula de esclerostina.

Este estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

## 5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

El análisis estadístico realizado mediante el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

En un primer lugar se realizó un estudio descriptivo con las variables epidemiológicas incluidas en el estudio.

Antes de realizar el análisis univariado; se aplicaron pruebas de normalidad, a través del test de Shapiro-Wilk, para determinar si las variables analizadas seguían una distribución normal. Los variables que presentaron una distribución normal fueron la esclerostina, el dímero D, la PCR y de HDL-colesterol.

Para el análisis univariado, se usaron la t-student y ANOVA para las variables que seguían una distribución normal y la U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis para los valores que no seguían una distribución normal.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05.

## 6 RESULTADOS:

---

En el estudio recogieron 79 personas que, de acuerdo con el diseño del estudio, se clasificaron en tres grupos:

- Grupo 1: pacientes con infección por el VIH, sin TAR, con carga viral (CV) elevada. Incluyó 27 personas.
- Grupo 2: pacientes con infección por el VIH, con TAR y buen control viroinmunológico. Incluyó 23 personas.
- Grupo 3: grupo control, personas VIH. Incluyó 29 personas.

Los resultados que se muestran, pertenecen a un subgrupo de ellos, en los se ha analizado el valor de la esclerostina, en el momento de la realización de este documento. Está previsto completar el estudio con determinaciones de esclerostina en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de esclerostina en un total de 26 personas: 7 mujeres (26.9%) y 19 hombres (73.1%). La media de edad de la población estudiada fue de 30,42 años. El 61.5% de ellos fumaba y sólo el 15.4 % consumía alcohol de manera habitual.

- Grupo 1: Se analizó la esclerostina en 9 pacientes, que suponían un 34.6% de la muestra.
- Grupo 2: Se analizó la esclerostina en 7 pacientes, que suponían un 26.9% de la muestra.
- Grupo 3: Se analizó la esclerostina en 10 personas que suponían un 38.5 % de la muestra.

Las principales características de los 26 pacientes estudiados hasta la actualidad se resumen en la tabla 1.

Ningún paciente había presentado una enfermedad definitoria de SIDA. Si nos centramos en los pacientes con infección por el VIH, el principal mecanismo de transmisión fue el homosexual (75 %), heterosexual (18,8 %) y en un caso el mecanismo de transmisión fue desconocido. Los pacientes que estaban recibiendo tratamiento, llevaban más años diagnosticados, presentaban un recuento de CD4 mayor y un nadir más bajo. Tres de los siete pacientes que se incluyeron en este grupo estaban en monoterapia con un inhibidor de la proteasa (IP), el resto de los pacientes recibían tratamiento con triple terapia. El grupo de sujetos que se incluyeron sin tratamiento activo, presentaban una mediana de CV (mínimo-máximo) de 15700 copias/mL (19-481160); además puntuaban más alto en las escalas de riesgo cardiovascular que el resto de la muestra.

Tabla 1: Resumen de las características más relevantes de los 26 pacientes estudiados hasta la actualidad.

	Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=7)	Grupo 3 (n=10)
Edad (años)	38 (21-57)	29 (19-42)	26,5 (24-33)
Años evolución VIH	1 (1-16)	5 (2-7)	n.a.
CD4 (células /mm <sup>3</sup> )	640 (123-1022)	872 (729-1139)	n.a.
Nadir CD4 (células /mm <sup>3</sup> )	490 (19-960)	376(207-513)	n.a.
RCV SCORE *	0 (0-2)	0	0
RCV Framingham **	2 (1-8)	1	1

Mediana de los valores, (mínimo- máximo). n.a. No aplicable, RCV: riesgo cardiovascular. Riesgo (%) de muerte por cualquier causa cardiovascular 10 años (\*). Riesgo (%) de enfermedad coronaria a 10 años (\*\*)

Se utilizaron escalas pronósticas de RCV para calcular el riesgo de evento isquémico que presentaban los pacientes de la muestra.

Aplicando las escalas de riesgo SCORE, el 88,5 % de los pacientes tenían un riesgo menor a 1 % de sufrir un evento cardiovascular a los 10 años. el 7,7 % de los mismos presentaron un riesgo del 2% y el 3.8% un riesgo del 1%.

Aplicando la escala REGICOR validada en una cohorte española, 3 pacientes de los 26 recogidos, presentaron un porcentaje > 1% de sufrir enfermedad coronaria a los 10 años. Se midió la edad vascular de aquellos pacientes recogidos que presentaban más de 40 años. Se calculó en 4 de los 26 pacientes, todos ellos presentaban infección por el VIH, sólo uno estaba tomando tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2: Las características de los pacientes que presentaron puntuación más elevada en las escalas de riesgo cardiovascular..

	Edad	Edad vascular	Score (*)	Framingham (**)	TAR
Paciente 1	57	59	2	3	no
Paciente 2	47	49	2	6	no
Paciente 3	47	48	1	8	no
Paciente 4	42	44	0	1	sí

TAR: tratamiento antiretroviral. Riesgo (%)de muerte por cualquier causa cardiovasculara 10 años (\*). Riesgo (%) de enfermedad coronaria a 10 años (\*\*)

En un primer lugar, se contrastaron las medianas de los valores entre el grupo de pacientes infectados por el VIH y los que no (Tabla 3). Los pacientes que no presentaban infección por el VIH mostraron un perfil lipídico más favorable, con valores más bajos de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos. En el análisis univariante, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), con los valores de HDL-colesterol y triglicéridos.

Con respecto a los resultados de la esclerostina y otros parámetros empleados para medir el RCV, como VOP e ITB; se obtienen resultados muy similares. Las concentraciones plasmáticas de PCR tampoco fueron estadísticamente significativa, Se observó una tendencia a tener valores más elevados en el grupo con infección VIH.

Tabla3: Análisis entre la población con infección VIH y la población no infectada.

	VIH + (n=16)	VIH – (n= 10)	p
IMC Kg/m2	23,2 (16,7-30,2)	21,7 (19,9-25,9)	0,67
HbA1c %	5 (4,4-6,1)	5 (4,8-5,5)	0,52
Colesterol total mg/dL	167 (94-235)	155 (112-254)	0,69
LDL-c mg/dL	105,5 (35-160)	84 (41-178)	0,25
HDL-c mg/dl	43,5 (33-92)	75,5 (45-94)	0,01
Triglicéridos mg/dL	108 (68-205)	68 (29-145)	0,026
PCR mg/L	0,95 (0,11- 2,48)	0,48 (0,11-1,6)	0,1
DD mg/L	0,16 (0,08-0,59)	0,12 (0,01-0,77)	0,47
ITB	1,15 ( 0,97-1,3)	1,2 (1-1,4)	0,79
VOP m/s	5,9 (4,4-11,4)	5,6 (4-7,2)	0,36
Esclerostina pmol/L	32 ( 21,8- 66,7)	34,9 (21,1-42,8)	0,45

Las medianas (mínimo-máximo) de los parámetros usados en el contraste de hipótesis.

IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glicosilada, PCR, proteína C reactiva.

DD: dímero D, ITB: índice tobillo brazo, VOP: velocidad onda de pulso, p: significación.

En un segundo análisis se compararon las medianas de los parámetros más relevantes en el RCV de cada grupo por separado (tabla 4). Se aprecia como el grupo 1, es decir, los pacientes con infección por el VIH sin tratamiento, presentaron un perfil metabólico peor; con valores más altos de colesterol y de LDL- colesterol. Los valores de HDL-colesterol fueron similares al grupo de pacientes que recibían TAR, pero muy inferiores a los pacientes sin infección por VIH. Los valores de PCR fueron más elevados en los pacientes con infección VIH, como se mencionó anteriormente y presentaron niveles más elevados los pacientes del grupo 1. Los valores de VOP fueron casi un punto superior en el grupo 1 que en el grupo 2 y 3; no obstante, las diferencias no fueron significativas y el valor se encontró dentro de los límites de la normalidad ( $VOP < 10$  m/s) (25). Con respecto a los niveles de esclerostina, la mediana en el grupo 1 fue la más baja de los tres grupos, sin alcanzar significación.

No obstante, y a pesar de las diferencias; el único valor con significación estadística ( $p < 0.05$ ) fue el HDL- colesterol. Se realizó un contraste de hipótesis entre cada grupo por separado, para establecer entre qué grupo de pacientes existía significación.

La significación estadística se mantuvo al comparar cada grupo de pacientes con infección VIH con el grupo control. (Grupo 1 vs Grupo 3  $p= 0.008$ ), (Grupo 2 vs Grupo 3  $p = 0.03$ ) y (Grupo 2 vs Grupo 3  $p = 1$ ).

Tabla 4: Análisis entre las personas con VIH y carga viral elevada (grupo 1), infectados con carga viral controlada (grupo 2) y los personas sin infección por el VIH (grupo 3)

	Grupo 1 (n= 9)	Grupo 2 (n= 7)	Grupo 3 (n= 10)	p
IMC Kg/m <sup>2</sup>	23 (19-30)	23,7 (17-25)	21,7 (19,9-25,9)	0,88
HbA1c %	5,3 (4,4-6,1)	4,8 (4,7-5,8)	5 (4,8-5,5)	0,39
Colesterol mg/dL	177 (94-197)	158 (136-235)	155 (112-254)	0,85
LDL-c mg/dL	110 (35-129)	98 (59-160)	84 (41-178)	0,5
HDL-c mg/dl	43 (33-92)	44 (38-48)	75,5 (45-94)	0,007
Triglicéridos mg/dL	103 (72-133)	109 (68-205)	68 (29-145)	0,075
PCR mg/L	1 (0,1-1,97)	0,76 (0,26-2,48)	0,48 (0,11-1,6)	0,26
DD mg/L	0,18 (0,1-0,6)	0,12 (0,08-0,45)	0,12 (0,01-0,77)	0,48
ITB	1,12 (0,97-1,3)	1,2 (1,05-1,27)	1,2 (1-1,4)	0,19
VOP m/s	6,1 (4,4-11,4)	5,2 (4,4-6,5)	5,6 (4-7,2)	0,56
Esclerostina pmol/L	31,6 (21,8-66,7)	33,7 (31,1-46)	34,9 (21,1-42,8)	0,56

Las medianas de los resultados (mínimo-máximo) empleados para el contraste de hipótesis. IMC: índice de masa corporal, HbA1c: hemoglobina glicosilada, PCR, proteína C reactiva. DD: dímero D, ITB: índice tobillo brazo, VOP: velocidad onda de pulso, p: significación.

Posteriormente, en un intento de establecer si el estado viroinmunológico, representado por el cociente CD4/CD8 influía en el estado inflamatorio del paciente, se realizó otro análisis, usando sólo el grupo de pacientes con infección VIH (tabla 5). Para ello, se agruparon los pacientes en aquellos que tenían un cociente alto CD4/CD8  $\geq 1$  y aquellos

con un cociente bajo CD4/CD8 < 1. Trece (81.3%) pacientes presentaron un cociente CD4/CD8 <1; de los cuales, 9 (69.2%) pacientes no estaban recibiendo tratamiento. Sólo se analizaron las variables que guardan relación con parámetros inflamatorios. Pese a no obtenerse resultados estadísticamente significativos, en el grupo de pacientes con cociente > de 1 presentan valores de PCR más reducidos y más elevados de esclerostina.

Tabla 5: Análisis univariado entre los pacientes con infección por el VIH, en función del cociente CD4/CD8.

	cociente <1	cociente >1	p
PCR	1 (0,11-2,5)	0,3 (0,26-2,01)	0,79
DD	0,16 (0,08-0,59)	0,28 (0,12-0,45)	0,52
ITB	1,12 ( 0,9-1,3)	1,27 (1,1-1,27)	0,23
VOP	5,7 (4,4-11,4)	6,3 (4,9-6,5)	0,77
Valor de esclerostina	31,6 (21,8-66,6)	38,4 (33,7-43,8)	0,36

Se representa la mediana de los valores (mínimo-máximo). PCR, proteína C reactiva.

DD: dímero D, ITB: índice tobillo brazo, VOP: velocidad onda de pulso, p: significación.

## 7 DISCUSIÓN

---

En nuestra muestra de pacientes VIH sin comorbilidad asociada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de esclerostina respecto a las personas no infectadas y tampoco se observaron diferencias entre los pacientes con y sin TAR. Por ello, consideramos que a esclerostina, no es útil como marcador de RCV precoz en población VIH sin comorbilidad asociada. Otros métodos utilizados para la detección de patología vascular como fueron el ITB o la VOP, no permitieron la detección precoz de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, sí objetivamos un descenso estadísticamente significativo de los valores de HDL-c en la población infectada por el VIH con respecto a la población sin infección. Este descenso aparece tan precozmente como en el primer año tras el diagnóstico de la infección.

Los pacientes con infección por el VIH tiene mayor riesgo cardiovascular, que las personas sin infección (14). Por otro lado, el TAR ha prolongado la esperanza de vida de estos pacientes. Si a todo esto sumamos que la infección por el VIH se produce en sujetos cada vez más jóvenes; es de esperar que se produzca un aumento en la incidencia de la patología vascular por lo que, es importante la detección temprana de los factores de riesgo cardiovascular y poder así, instaurar tratamiento preventivo precoz.

En el trabajo que se presenta, el grupo de personas seleccionado fue muy homogéneo, en cuanto a edad, IMC y comorbilidad; todos tenían un RCV bajo. Todos estos motivos explican la falta de significación entre los parámetros estudiados, lo que supuso una importante limitación. Los sujetos incluidos, presentaban una escasa probabilidad de evento cardiovascular, evaluado a través de las escalas de RCV. La principal limitación que tienen las escalas empleadas, es que no representan bien a la población de menos de 40 años ya que quedan excluidas de sus tablas. Además, no tiene en cuenta factores de riesgo cardiovascular que podemos denominar “no clásicos”, como es la inflamación sistémica que es responsable del daño vascular en estos pacientes (27)(28).

Tanto el ITB y la VOP, han demostrado su utilidad como marcador subclínico de enfermedad cardiovascular (4) (25) (26). En un estudio previo (40) se empleó el ITB para estudiar la aterosclerosis subclínica en una cohorte de pacientes infectados por el VIH. Correlacionaron los resultados del ITB con el grosor media carotídeo (marcador de referencia de RCV) y concluyeron que los valores de  $ITB < 0.9$  pueden ser utilizados

como marcador de aterosclerosis subclínica. Sin embargo, en nuestra muestra el ITB no identificó pacientes con enfermedad subclínica, lo que se puede justificar por el escaso tamaño muestral; o que otros estudios incluían a sujetos con una prevalencia de comorbilidad cardiovascular mayor.

Uno de los mecanismos que explicarían el aumento del RCV en los pacientes con infección por el VIH podría ser la alteración en el perfil lipídico. Especialmente relevante en este sentido serían las alteraciones producidas por los inhibidores de la proteasa.

Por ello existe cierta controversia sobre el beneficio del TAR. Si bien, algunas pautas de TAR inducen alteración en el perfil lipídico (41), también se ha contrastado que la indetectabilidad de la CV lograda con el TAR sería un factor protector (18).

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en cuanto a los valores de CT, LDL-c y HbA1c entre los pacientes con infección VIH y aquellos no infectados, ni entre los pacientes con infección VIH independientemente de que estuvieran en tratamiento antirretroviral o no (CV indetectable o elevada).

De nuevo, nuestros resultados podrían explicarse por el escaso tamaño muestral, no obstante, creemos que otra posible explicación, que reforzaría lo expresado anteriormente, es que las variaciones en CT, LDL-c y HbA1c podrían ser un reflejo de un trastorno lipídico evolucionado y, dado que nuestros pacientes eran jóvenes y con muy bajo RCV, era esperable que no existiesen diferencias significativas.

Más interesantes son los datos arrojados con respecto a los niveles de TG y HDL-c. El HDL es una lipoproteína que se encarga del transporte del colesterol y su eliminación; jugando un papel importante en la prevención de la aterosclerosis; siendo considerado como un factor de riesgo independiente en población general (33).

Bernal et al (33) comunicaron la existencia de unos valores de HDL-c más bajos en los pacientes con infección VIH, especialmente en aquellos sin tratamiento y los que, habiéndolo tomado alguna vez, lo habían suspendido, sugiriendo que la carga viral suprimida sería un factor protector. Nuestros resultados coinciden parcialmente con lo comunicado por estos autores, porque hemos encontrado unos valores más bajos de HDL-c y más elevados de TG en los pacientes con infección VIH al compararlos con los de los pacientes sin infección VIH ( $p= 0.01$  y  $p = 0.0026$  para HDL-c y TG, respectivamente). Sin embargo, al analizar por separado los pacientes con infección por el VIH, comparando

aquellos con TAR y sin TAR, las diferencias en los valores de TG y HDL-c perdieron su significación estadística, sugiriendo bien, una disminución de la potencia estadística al reducir el tamaño muestral, o la existencia de una influencia del VIH *per se* en los valores de los TG y, especialmente, en los del HDL-c, independientemente de TAR o CV.

Estos datos coincidirían con lo publicado por Rose et al (34) que sugieren que es la propia infección por el VIH *per se* la responsable de los valores bajos de HDL-c y no el TAR, siendo la gravedad de la infección la que determinaría estos valores y por Shafran et al, (35) quienes demostraron que la toma de ritonavir (RTV) en pacientes sin infección VIH se asoció con un aumento de los valores de LDL-c y CT, pero no de un descenso de los valores de HDL-c, lo que a criterio de los autores, indicaría nuevamente la ausencia de relación entre el TAR y los valores de HDL-c.

Aun asumiendo las limitaciones asociadas al bajo tamaño muestral, realizamos un sub análisis de los valores de HDL-c y TG entre los dos grupos de pacientes con infección por el VIH y los pacientes sin infección por el VIH. En este sub análisis no encontramos diferencias significativas en los valores de TG, pero sí entre los valores de HDL-c, siendo más bajos en los pacientes con infección VIH (VIH con TARGA vs control,  $p= 0.03$  y VIH sin TARGA vs control,  $p= 0.08$ ).

Estos resultados sugieren que la alteración más precoz inducida por el VIH sería el descenso de los valores de HDL-c porque la mediana de tiempo desde el diagnóstico de infección VIH fue de tan sólo un año en el grupo de pacientes con infección VIH sin TAR y ya existieron diferencias significativas en los valores de HDL-c, sugiriendo que el HDL-c podría ser un indicador muy precoz del aumento del RCV en pacientes VIH.

La inflamación juega un papel muy importante en la formación de la placa de ateroma y en la patogenia del daño endotelial (17). Los efectos de la inflamación sistémica se pueden ver reflejados a distintos niveles. En primer lugar, se produce un daño endotelial, una alteración en el perfil lipídico y por último, activa de manera errónea la cascada de la coagulación y alterando las funciones de la misma (12). El uso de moléculas inflamatorias tales como la PCR o el DD como marcador de RCV, se han estudiado de manera extensiva en un intento de identificar predictores precoces y fiables de eventos cardiovasculares (5). Los pacientes con infección por el VIH también han sido objeto de estos estudios, así De Luca et al, (36) demostraron que la PCR ultrasensible (PCRus) puede ser un marcador útil en la detección de RCV en pacientes con infección VIH que estén recibiendo TAR. En nuestra muestra no se encontramos diferencias entre el grupo

con infección por el VIH y el grupo control, en el análisis de los valores de la PCR y el DD.

La explicación a esta discrepancia con los datos previos debemos entenderla por el tamaño muestral, la diferente metodología empleada o que, como hemos mencionado con anterioridad, nuestros pacientes presentaban un RCV muy bajo, por lo que encontrar diferencias estadísticamente significativas era poco esperable.

La inversión del cociente CD4/CD8 ha sido identificado como marcador de inmunosenescencia e inmunoactivación. Entre la población general, se produce una inversión del cociente de manera progresiva con la edad, y se ha asociado a un aumento de mortalidad por cualquier causa. Entre la población VIH, es un predictor independiente de SIDA. La inversión del cociente se asocia con un nadir de CD4 bajo y a la activación de linfocitos T CD8, favoreciendo a un estado pro inflamatorio, que se mantiene pese al aumento del número de linfocitos T CD4 una vez instaurado el TARGA. Por este motivo, la inversión del cociente, se ha relacionado a enfermedad vascular (43). Bernal et al, (37), diseñaron un estudio longitudinal, en el que demostraron que el aumento del grosor íntima media (marcador de referencia de RCV) a lo largo del tiempo que duró el mismo, se asoció a una inversión del cociente CD4/CD8, concluyendo, que esta inversión en el cociente puede estar en relación con un estado de activación y remodelación inmune constante, que sería el responsable del aumento del RCV.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el ITB, VOP o los valores de esclerostina; entre los pacientes al clasificarlos en función al cociente CD4/CD8 en función del cociente.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, estas diferencias entre los resultados de nuestro estudio y la bibliografía revisada, pueden ser debida al reducido número de pacientes incluidos; o a las características basales de los mismos.

La hipótesis de este estudio fue que la esclerostina está más elevada en pacientes con VIH que en población general (lo que podría estar relacionado con mayor RCV). Para ello medimos las concentraciones de esclerostina en pacientes con VIH y personas no infectadas.

Morales- Santana et al (19); comunicaron un aumento de los valores de esclerostina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, correlacionándose dichos valores con la duración y el control de la enfermedad; sugiriendo de esta manera, que la esclerostina

sería un mediador en la génesis de la enfermedad ósea de la diabetes (19). De igual manera, en pacientes con ERC, existiendo en este caso una relación inversa entre los valores de esclerostina y el filtrado glomerular (20) (38) (39). Es posible que el descenso del filtrado glomerular pudiendo originar un aumento mantenido de los valores de esclerostina en los pacientes con ERC en pre-diálisis, y que a su favorecería a la calcificación vascular existente en estos pacientes (20) (21).

En la muestra estudiada no encontramos diferencias estadísticamente significativas, en las concentraciones de esclerostina, entre los pacientes con infección VIH y el grupo control, ni entre los pacientes con infección VIH que recibían tratamiento para el VIH y los que no.

Como sea señalado antes, nuestro estudio tenía un carácter exploratorio y los resultados presentados para este Trabajo de Fin de Máster son preliminares. Es importante reconocer sus limitaciones, sobre todo el escaso tamaño muestral y que se incluyeron pacientes sin comorbilidad y con muy bajo RCV.

En este primer análisis se han presentado datos de sólo 26 pacientes, en los que las concentraciones de esclerostina estaban disponibles, pero está previsto ampliar la muestra para incluir los 79 pacientes reclutados inicialmente. Los datos analizados sugieren que las concentraciones plasmáticas de esclerostina no son mayores en pacientes con VIH sin otros factores de riesgo que en la población general.

## 8 CONCLUSIONES

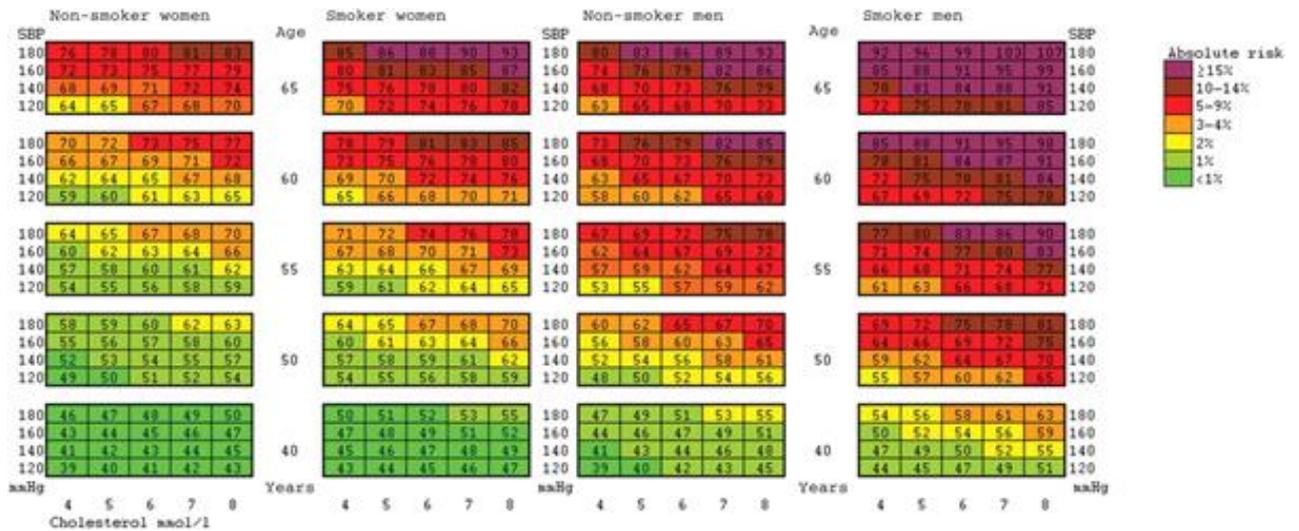
---

- En la muestra estudiada de pacientes con infección VIH, sin ninguna comorbilidad, las concentraciones de esclerostina no fueron diferentes a las encontradas en los pacientes no infectados.
- En la muestra estudiada, la esclerostina no se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.
- Las concentraciones de esclerostina plasmática, no se vieron modificadas por el tratamiento retroviral.
- El índice tobillo brazo y la velocidad de la onda de pulso no permitieron detectar casos de enfermedad cardiovascular de manera precoz en esta muestra de pacientes con infección VIH, sin ninguna comorbilidad.
- Los valores de HDL-colesterol se encontraron reducidos en la población con infección VIH.



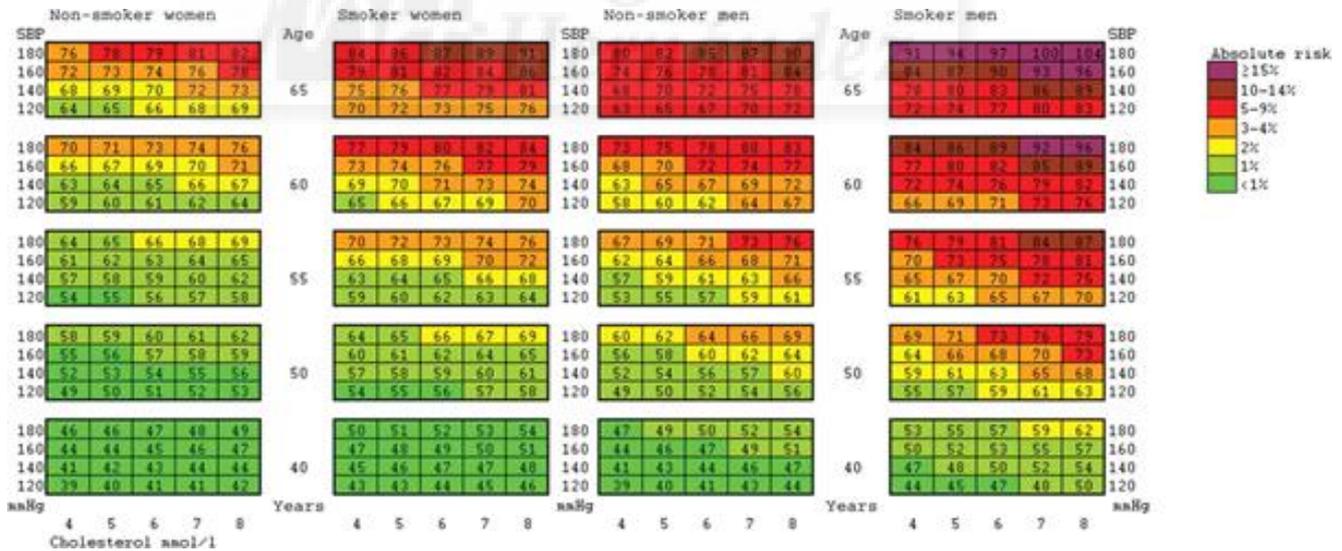
## 9 ANEXOS

**Imagen 1:** Escala SCORE para países con elevado RCV(31).



Cada cuadrado contiene un número correspondiente a la edad vascular. El color corresponde al riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular mortal según el proyecto SCORE para países de alto riesgo: Finlandia, Rusia, Noruega, reino Unido, Dinamarca y Alemania.

**Imagen 2:** Escala SCORE para países con bajo RCV (31).



Cada cuadrado contiene un número correspondiente a la edad vascular. El color corresponde al riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular mortal según el proyecto SCORE para países de bajo riesgo: Bélgica, Italia, Francia y España.

**Imagen 3:** Validación en España de la escala SCORE (30).

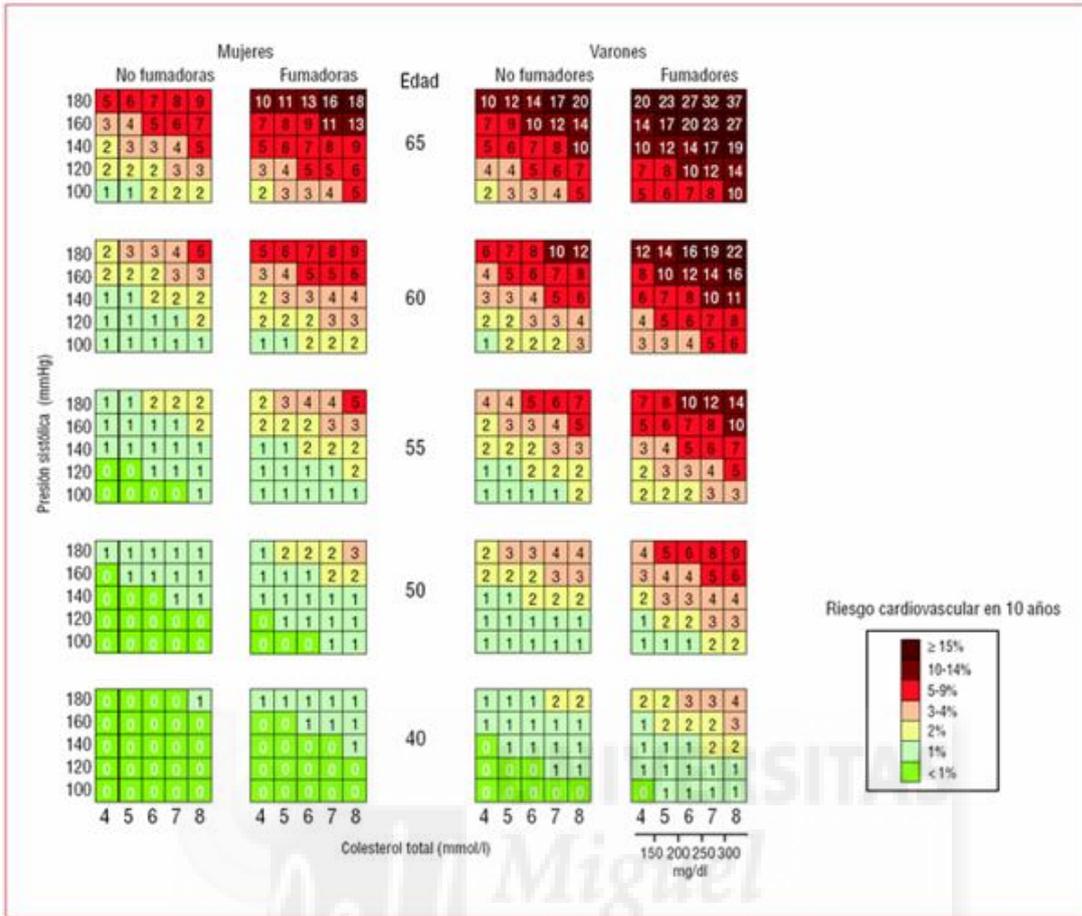


Tabla SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad.

## 10 BIBLIOGRAFÍA:

---

1. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):80–90.
2. Estadella C, Vázquez S, Oliveras a. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. 2010;27(5):203–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889183710000322>
3. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2007;60(9):969–82. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207751473>
4. Guindo J, Martínez-Ruiz MD, Gusi G, Punti J, Bermúdez P, Martínez-Rubio A. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2009;9(4):11–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(09\)73285-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(09)73285-6)
5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–43.
6. Alonso G, García-Martín A, Muñoz-Torres M. Vía Wnt y esclerostina como nuevas dianas para la evaluación y el tratamiento de la osteoporosis. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(14):634–9.
7. Zhu D, Mackenzie NCW, Millán JL, Farquharson C, MacRae VE. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *PLoS One*. 2011;6(5).
8. OMS. No Title [Internet]. 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
9. Iii I carlos. No Title [Internet]. 2016. Available from: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf\\_sida/Informe\\_EPI-VIH\\_2000-2013\\_def.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_EPI-VIH_2000-2013_def.pdf)
10. No Title [Internet]. 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/statistics.html>
11. López C, Masi M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con infección por el VIH: Un estudio de 14 años (1998-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(4):222–7.
12. Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, García-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:35–48.
13. Post WS, Budoff M, Kingsley L, Palella FJ, Witt MD, Li X, et al. Associations

- between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 2014;160(7):458–67.
14. Currier JS. Update on cardiovascular complications in HIV infection. *Top HIV Med.* 2007;17(3):98–103.
  15. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med.* 2006;3(12):2335–48.
  16. van Leuven SI, Sankatsing RR, Vermeulen JN, Kastelein JJ, Reiss P, Stroes ES. Atherosclerotic vascular disease in HIV: it is not just antiretroviral therapy that hurts the heart! *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2007;2(4):324–31. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19372907](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19372907)
  17. van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stroes ESG, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology.* 2008;47(1):3–7.
  18. Saglio G, Wook Kim D, Issaragrisil S, Courtre P le, Etienne G, Lobo C, et al. *New England Journal.* *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251–9.
  19. Morales-Santana S, Garc??a-Fontana B, Garc??a-Mart??n A, Rozas-Moreno P, Garc??a-Salcedo JA, Reyes-Garc??a R, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1667–74.
  20. Morena M, Jaussent I, Dupuy AM, Bargnoux AS, Kuster N, Chenine L, et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: Potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(8):1345–56.
  21. Thambiah S, Roplekar R, Manghat P, Fogelman I, Fraser WD, Goldsmith D, et al. Circulating sclerostin and dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): Relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(6):473–80.
  22. Masiá M, Robledano C, De La Tabla VO, Antequera P, Lumbreras B, Hernández I, et al. Coinfection with human herpesvirus 8 is associated with persistent inflammation and immune activation in virologically suppressed HIV-infected patients. *PLoS One.* 2014;9(8):1–5.
  23. Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, Rezaeian P, Ketlogetswe K, Tracy R, et al. Inflammatory Markers Associated With Subclinical Coronary Artery Disease: The Multicenter AIDS Cohort Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016;5(6):e003371. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/JAHA.116.003371>
  24. Manzano L, de D Garc??a-D??az J, G??mez-Cerezo J, Mateos J, J del Valle F, Medina-Asensio J, et al. Valor de la determinaci??n del ??ndice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotromb??tica conocida: estudio VITAMIN. *Clin Value Ankle-Brachial Indexin Patients Risk Cardiovasc Dis but Without Known Atherothrombotic Dis Vitam Study* [Internet]. 2006;59 (7):662.

Available from: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=13091367>

25. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–8.
26. Christen AI, Miranda AP, Graf Caride S, Armentano RL, Ramírez AJ, Sánchez RA. Velocidad de la onda de pulso : relevancia de la edad en normotensión , hipertensión esencial e hipertensión limítrofe. *Rev Argent Cardiol [Internet]*. 2015;83(2):112–8. Available from: <https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiJ5eC6prHLAhUMQiYKHdU6BLMQFggI MAE&url=https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5071121.pdf&usg=AFQjCNHxS0QS6DlsYacBbZf6nb8en3AygA>
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
28. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Española Cardiol*. 2012;65(10):937.e1–937.e66.
29. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117(6):743–53.
30. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Española Cardiol [Internet]*. 2007;60(5):476–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207750649>
31. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: A new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2351–8.
32. No Title [Internet]. 2016. Available from: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1>
33. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antiretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(7):569–75.
34. Rose H, Hoy J, Woolley I, Tchoua U, Bukrinsky M, Dart A, et al. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*. 2008;199(1):79–86.
35. Shafran SD, Mashinter LD, Roberts SE. The effect of low-dose ritonavir monotherapy on fasting serum lipid concentrations. *HIV Med*. 2005;6(6):421–5.
36. De L a, de Gaetano DK, Colafigli M, Cozzi-Lepri a, De C a, Gori a, et al. The

- association of high-sensitivity c-reactive protein and other biomarkers with cardiovascular disease in patients treated for HIV: a nested case-control study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013;13(1471-2334 (Electronic)):414. Available from: *BMC Infectious Diseases*
37. Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Muñoz A, Marín I, Masia M, Gutierrez F, et al. The CD4/CD8 ratio is inversely associated with cIMT progression in HIV infected patients on antiretroviral treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2016;22(2):AID.2015.0385. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/AID.2015.0385>
  38. Mora S, Puzzovio M, Giacomet V, Fabiano V, Maruca K, Capelli S, et al. Sclerostin and DKK-1: two important regulators of bone metabolism in HIV-infected youths. *Endocrine* [Internet]. 2015;783–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-015-0527-8>
  39. Clarke BL, Drake MT. Clinical utility of serum sclerostin measurements. *Bonekey Rep* [Internet]. 2013;2(JUNE):361. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578825>
  40. Gutierrez F, Bernal E, Padilla S; et al. Relationship between ankle-brachial-index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *Research letter. AIDS* 2008, 22:1369-1376.
  41. The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723.
  42. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013, 27: 181-189.
  43. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, et al. The CD4/CD8 ratio a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adult. *AIDS* 2013, 27:1513-1519.