

Daño vascular, inflamación crónica y disfunción endotelial en los seropositivos al virus de inmunodeficiencia humana

Vascular Damage, Chronic Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Human Immunodeficiency Virus Seropositive Patients

Liodelvio Martínez Fernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4986-0410>

Cesar Augusto Serrano Soler¹ <https://orcid.org/0000-0002-4754-8167>

Héctor Manuel Díaz Torres¹ <https://orcid.org/0000-0002-6326-7303>

Mackdiers Martínez Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2663-1068>

Maricel Rodríguez Cheong¹ <https://orcid.org/0000-0002-9883-776X>

Teddy Osmín Tamargo Barbeiro¹ <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeira. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: liodelvio@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La inflamación y la disfunción endotelial constituyen mecanismos proaterogénicos en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.

Objetivo: Comparar la incidencia del daño vascular y la magnitud de la inflamación y la disfunción endotelial en estadios tempranos en los seropositivos al virus de inmunodeficiencia humana.

Métodos: Se realizó un estudio analítico y transversal, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Hermanos Ameijeiras en el período comprendido entre el primero de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021. Se incluyeron a 37 personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana con edad igual o superior a los 19 años, Para el análisis estadístico se utilizaron la prueba de ji al cuadrado la t de *Student* y la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados: Se encontraron placas ateroscleróticas en 5 casos (13,5 %), 4 de ellos (15,4 %) del grupo temprano y 1 (9,1%) del tardío. Presentaron lesiones subclínicas 9 (24,32 %). La mediana de la eritrosedimentación fue superior en el estadio tardío (49 mm/h/RI: 89,3 vs. 7 mm/h/RI: 35 $p = 0,046$), y no en la dilatación mediada por flujo (12/RI: 14 vs. 7,5/RI: 10 % $p = 0,501$). También fue superior en los pacientes con lesiones subclínicas (43,0/RI: 75,8 vs. 7,0/RI: 42,0 mm/h $p = 0,048$).

Conclusiones: Predominó la inflamación crónica sobre el daño endotelial como mecanismo fisiopatológico en toda la serie, y en el subgrupo de pacientes con lesiones subclínicas en los casos con estadios tardíos de la enfermedad, por tanto refuerza la inflamación crónica como mecanismo aterogénico en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Palabras clave: daño vascular; inflamación crónica; disfunción endotelial en los seropositivos al virus de inmunodeficiencia humana.

ABSTRACT

Introduction: Inflammation and endothelial dysfunction are proatherogenic mechanisms in patients with human immunodeficiency virus.

Objective: To compare the incidence of vascular damage and the magnitude of inflammation and endothelial dysfunction in early stages in patients with human immunodeficiency virus seropositive patients.

Methods: An analytical and cross-sectional study was carried out in the Internal Medicine Service of Hermanos Ameijeiras Hospital in the period from January 1, 2020 to December 31, 2021. Thirty/seven individuals living with the human immunodeficiency virus aged 19 years or older were included. For statistical analysis, chi-square test, Student's t test and the Mann-Whitney U test were used.

Results: Atherosclerotic plaques were found in 5 cases (13.5%), 4 of them (15.4%) in the early group and 1 (9.1%) in the late group. Subclinical lesions were present in 9 (24.32%). The median erythrocyte sedimentation rate was higher in the late stage (49 mm/h/RI: 89.3 vs. 7 mm/h/RI: 35 $p = 0.046$), and not in flow-mediated dilation (12/RI: 14 vs. 7.5/RI: 10 % $p = 0.501$). It was also higher in patients with subclinical lesions (43.0/RI: 75.8 vs. 7.0/RI: 42.0 mm/h $p = 0.048$).

Conclusions: Chronic inflammation predominated over endothelial damage as a pathophysiological mechanism in the entire series, and in the subgroup of patients with subclinical lesions in cases with late stages of the disease, thus reinforcing chronic inflammation as an atherogenic mechanism in human immunodeficiency virus infection.

Keywords: vascular damage; chronic inflammation; endothelial dysfunction in HIV-seropositive patients.

Recibido: 04/07/2024

Aceptado: 08/07/2024

Introducción

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral combinada (TARVc), los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) viven más y se ha incrementado la frecuencia de enfermedades cardiovasculares (ECV).⁽¹⁾ Se han invocado mecanismos fisiopatológicos proaterogénicos como son la inflamación persistente, la disfunción endotelial, el estado protrombótico y la regulación inmune desordenada.^(2,3) Existen diferentes marcadores de medición de estos. Entre ellos la velocidad de sedimentación globular (VSG)^(4,5,6,7,8,9) para medir la inflamación, y el porcentaje de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial (% DMFAB)⁽¹⁰⁾ para medir el daño endotelial.

Se han invocado como principales factores generadores del daño vascular al uso de la TARVc que tiene potencial aterogénico,⁽¹¹⁾ y a la duración de la infección y el estado de descontrol de la replicación viral. Parece darle sostén a esto la inexistencia de diferencias en la presencia de lesiones ateroscleróticas en pacientes de reciente diagnóstico con las de pacientes no infectados por el VIH.⁽⁷⁾

Sin embargo, hay fuertes evidencias de que la infección por el VIH se asocia a un incremento del grosor del complejo íntima-media (gCIM) carotídeo, independientemente de los factores de riesgo de ECV tradicionales.⁽¹²⁾ La duración de la infección por el VIH y la ausencia de utilización de la TARVc se asocian a mayores valores de gCIM.

Se considera que la propia infección crea un ambiente que predispone o acelera el desarrollo de esos factores.⁽¹³⁾ Cabe estudiar entonces la asociación entre la infección por el VIH y los biomarcadores de los mecanismos proaterogénicos provocados por la propia infección, así como por los factores tradicionales. Sin embargo, no se ha controlado la duración de la infección en ninguno de los grupos, pero particularmente en los no tratados, en el cual estos mecanismos tienen mayor magnitud y duración.

La hipótesis del efecto de la propia infección por el VIH, debe tener mayor peso cuando la infección es de más larga duración, lo que podría determinar en forma importante la aparición de lesiones ateroscleróticas. Ha sido encontrada incluso en personas con largos períodos de supresión de la replicación viral a través del uso de la TARVc. Pero se ha demostrado una reducción de este efecto con el inicio temprano de la TARVc,⁽¹⁴⁾ por lo cual debe ser mayor en pacientes con infección crónica por larga fecha sin TARVc, en estadios tardíos (ETa) de la enfermedad como en los casos de presentación tardía a la atención de salud (PTAS), lo cual se supone que los efectos de la propia infección son mayores y de mayor duración y

en las PVV en TARVc pero con falla terapéutica (FT), en las que hay también una elevada CV y un bajo conteo de linfocitos T CD4+ (CLTCD4+).

Por otra parte, el método más utilizado para detectar el daño vascular subclínico ha sido el ultrasonido carotídeo.⁽¹⁵⁾ Este permite detectar placas ateroscleróticas y medir el gCIM. El incremento en el gCIM y las placas en esa zona, se asocian a un aumento del riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular en forma proporcional a su valor.⁽¹⁶⁾ La medición del gCIM se considera un marcador de aterosclerosis de todo el sistema vascular.⁽¹⁷⁾ Constituye el factor de riesgo que más predice la aparición de ictus e infarto agudo de miocardio y es un marcador válido para evaluar la progresión y regresión de enfermedad aterosclerótica.⁽¹⁸⁾

Este estudio tuvo el objetivo de comparar la incidencia del daño vascular y la magnitud de la inflamación y la disfunción endotelial en estadios tempranos (ETe) y ETa de la enfermedad.

Métodos

Se realizó un estudio analítico y transversal en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Hermanos Ameijeiras en el que se incluyeron a 37 PVV con edad igual o superior a 19 años, atendidos en el protocolo de atención a pacientes seropositivos al VIH entre el primero de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021.

Fueron seleccionados en forma aleatoria, para lo cual fueron incluidos solo los terceros pacientes que se detectaron en ingreso o consulta y se dividieron en dos grupos. Uno compuesto por los que cumplían criterios de estar en ETe, que incluyó a los diagnosticados precozmente y a los que estaban en TARVc en control virológico por un año o más (26 pacientes) y el otro, a los estimados en ETa que eran casos de PTAS y los que estaban en TARVc en FT (11 pacientes).

Estos pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio y se excluyeron los casos con eventos clínicos de ECV más de 10 años antes del diagnóstico de la seropositividad al VIH y los que fallecieron en el período de tiempo que transcurrió durante la realización de los exámenes complementarios o que no culminaron estos.

El daño vascular fue medido a través de la búsqueda por ultrasonido de lesiones ateroscleróticas subclínicas en las arterias carotídeas dadas por la presencia y la bilateralidad de placas ateroscleróticas y/o el incremento del gCIM mayor de $0,79 \pm 0,12$ mm para los hombres y $0,72 \pm 0,10$ mm en las mujeres. Para ello un especialista en imagenología les realizó un estudio ultrasonográfico carotídeo con un equipo de ultrasonido de modo B Aloka Prosound Alfa 5 SX con un transductor

de 7,5 MHz lineal UST - 5410 y de multifrecuencia, equipado con imagen de flujo a color y Doppler pulsado.⁽¹⁹⁾

La técnica utilizada fue la misma a la previamente reportada.⁽¹⁶⁾ Las placas ateromatosas fueron identificadas por la presencia de una estructura focal, que se extendiera al menos 0,5 mm hacia el lumen arterial, y que midiera más del 50 % del valor de gCIM adyacente, y/o un gCIM que diera superior a 1,5 mm. El gCIM se midió por la distancia entre las dos líneas ecogénicas determinadas por la interfase lumen-íntima y la interfase media-adventicia de la pared posterior de los vasos con la técnica previamente reportada.^(20,21)

La magnitud de la inflamación crónica fue abordada mediante la medición de la VSG dada en mm/h. La dimensión del daño endotelial fue medida a través del % DMFAB dado en mm. Fue realizada por ultrasonografía, con el mismo equipo utilizado para la ultrasonografía carotídea, con método previamente descrito.^(22,23)

Se recogieron variables demográficas como la edad y el sexo, así como las variables que permitieron establecer el estadio de la enfermedad en los pacientes: el CLTCD4+, dado en número de linfocitos por mL y la CV dado en número de cop/μ. Se consideró un diagnóstico precoz de seropositividad al VIH cuando se confirmó por el laboratorio según las normas nacionales^(24,25) antes de que presente una caída del CLTCD4+ por debajo de 350 céls/mm³ y/o enfermedad oportunista marcadora de sida.⁽²⁶⁾ Se estimó en TARVc con buen control virológico cuando las determinaciones de CV realizadas en el transcurso del último año fueron indetectables o mostraron valores iguales o inferiores a 100 copias/μL. Y se reconoció que la PVV en TARVc estaba en FT cuando las determinaciones de CV realizadas en el momento de la inclusión en el estudio mostraron valores iguales o superiores a 1000 copias/μL.

La carga viral plasmática se determinó mediante el empleo de la tecnología COBAS Ampliprep/COBAS Taqman HIV-1 *Test* (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).⁽²⁷⁾ Los resultados se expresaron en UI/mL. Las determinaciones del CLTCD4+ se realizaron con un citómetro de flujo con equipo BD FacsprestoTM.^(28,29)

El investigador principal fue el responsable de la recogida de la documentación a lo largo de todo el estudio. Toda la información fue revisada y clasificada por dos revisores para ser sometida después a las distintas etapas de análisis estadísticos. Se confeccionó una base de datos en formato Statistical Package Social Science (SPSS) versión 21.0. Se realizaron medidas de resumen para variables cualitativas (porcentajes) y cuantitativas (media y desviación estándar para las variables que se distribuyeron normal y mediana y rango intercuantil para las variables que no se distribuyeron normal). Para la comparación de los dos grupos de estudio según variables cualitativas se utilizó la prueba de ji al cuadrado y para las cuantitativas la

t de *Student* si las variables tienen una distribución normal. En caso contrario la prueba U de Mann-Whitney.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética y el Consejo Científico del hospital en estudio. Se realizó de acuerdo a los Principios que expone la Declaración Helsinki de 2013.⁽³⁰⁾ y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para la investigación.

Resultados

La edad media de los pacientes no mostró diferencias significativas y predominó el sexo masculino en ambos grupos. El CLTCD4+ y la CV se comportaron de acuerdo con los criterios diagnósticos que definen a ambos grupos (tabla 1).

Tabla 1- Características basales de los pacientes

	Estadios tempranos de la enfermedad	Estadios tardíos de la enfermedad	Valor de <i>p</i>
n.º de casos [n (%)]	26 (70,3 %)	11 (29,7 %)	
Edad (media ± DE; años)	47,7 ± 11,4	40,0 ± 10,7	0,064 ^a
Sexo masculino [n (%)]	21 (80,8 %)	8 (72,7 %)	0,672 ^b
CLTCD4+ (media ± DE céls/μL)	445,5 ± 213,9	262,91 ± 228,8	0,014^a
Carga viral (mediana/RI cop/μL)	0,0 /RI: 85	25100,0 /RI: 89470	< 0,001^c

Fuente: Planilla de recolección de datos. CLTCD4+: conteo de linfocitos T CD4+, DE: desviación estándar, RI: rango intercuartílico, a: Prueba t de *Student*, b: Prueba exacta de Fisher, c: Prueba U de Mann-Whitney.

Se encontraron placas ateroscleróticas en 4 pacientes (15,4 %) del grupo de ETe y 1 (9,1 %) del grupo ETa. En el grupo ETe el gCIM tuvo una media de 0,62 /RI: 0,2 mm y en el grupo ETa, fue de 0,73 /RI: 018 mm. El gCIM estaba incrementado en 1 caso (3,8 %) del grupo ETe y en 3 (27,3 %) del grupo ETa. En total, 9 pacientes (24,32 %) tenían lesiones ateroscleróticas subclínicas. En el primer grupo se encontraron 5 (19,2 %), y en el otro grupo 4 (36,4 %). En ninguno de estos aspectos se hallaron diferencias de significación estadística (tabla 2).

Tabla 2- Presencia de lesiones ateroscleróticas subclínicas

	Estadios tempranos de la enfermedad	Estadios tardíos de la enfermedad	<i>p</i>
Presencia de placas	4 (15,4 %)	1 (9,1 %)	1,000 ^a

ateroscleróticas [n (%)]			
gCIM (mediana/RI, mm)	0,62 /RI: 0,2	0,73 /RI: 0,18	0,384 ^b
gCIM incrementado [n (%)]	1 (3,8 %)	3 (27,3 %)	0,070 ^a
Lesiones ateroscleróticas subclínicas [n (%)]	5 (19,2 %)	4 (36,4 %)	0,404 ^a

Fuente: Planilla de recolección de datos. gCIM: grosor del complejo íntima – media, Lesiones ateroscleróticas subclínicas: pacientes con presencia de placas ateroscleróticas y/o gCIM por encima de los valores normales para cada sexo
 RI: rango intercuartílico, a: Prueba exacta de Fisher, b: Prueba U de Mann-Whitney.

Las medianas de la VSG y la DMFAB en todos los casos fueron normales (respectivamente de 10,0 /RI: 45,0 mm/h y 9,0 /RI: 11,0 %). Sin embargo, la primera fue significativamente superior y dentro de rangos anormalmente elevados para el grupo de pacientes en ETa (49,0 /RI: 89,3 mm/h vs. 7,0 /RI: 35 mm/h en los pacientes en ETe, que mostró una mediana dentro del rango de la normalidad). No hubo diferencia entre los grupos en relación con la DMFAB (7,5 /RI: 10,0 % en el de pacientes en ETe vs. 12,0 /RI: 14,0 % en los ETa) (tabla 3).

Tabla 3- Magnitud de los mecanismos fisiopatológicos proaterogénicos en los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad con los pacientes en estadios tardíos

Mecanismo fisiopatológico proaterogénico		Todos los casos	Estadios tempranos de la enfermedad	Estadios tardíos de la enfermedad	p^a
Inflamación crónica	VSG (mediana/RI, mm/h)	10,0 /RI: 45,0	7,0 /RI: 35	49,0 /RI: 89,3	0,046
Disfunción endotelial	DMFAB (mediana/RI, %)	9,0 /RI: 11,0	7,5 /RI: 10,0	12,0 /RI: 14,0	0,501

Fuente: Planilla de recolección de datos. VSG: velocidad de sedimentación globular, DMFAB: % de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, RI: rango intercuartílico, a: Prueba U de Mann-Whitney.

La inflamación crónica medida a través de la VSG mostró una mediana significativamente superior en los pacientes con lesiones ateroscleróticas subclínicas (43,0 /RI: 75,8 mm/h), que en los pacientes sin éstas (7,0 /RI: 42,0 mm/h). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los valores de la mediana de la DMFAB entre ambos grupos (9,0 /RI: 21,1 % en los que la tenían vs. 9,5 /RI: 9,9 % en los que no) (tabla 4).

Tabla 4- Magnitud de los mecanismos fisiopatológicos proaterogénicos en los pacientes con y sin lesiones ateroscleróticas subclínicas

Mecanismo fisiopatológico proaterogénico		Pacientes con lesiones ateroscleróticas subclínicas	Pacientes sin lesiones ateroscleróticas subclínicas	p
Inflamación	VSG	7,0 /RI: 42,0 mm/h	43,0 /RI: 75,8 mm/h	0,048 ^a

crónica	(mediana/RI, mm/h)			
Disfunción endotelial	DMFAB (mediana/RI, %)	9,5 /RI: 9,9 %	9,0 /RI: 21,1 %	0,846 ^b

Fuente: Planilla de recolección de datos. VSG: velocidad de sedimentación globular, DMFAB: % de la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, RI: rango intercuartílico, a: Prueba de t de *Student* para variables dependientes, b: Prueba U de Mann-Whitney.

Discusión

La fortaleza de este trabajo radica en la comparación de dos grupos en los que deben diferir ostensiblemente la incidencia y la magnitud de los mecanismos fisiopatológicos generadores de aterosclerosis. La principal limitación es el número pequeño de casos reclutados. Esto está determinado por varios factores. Primero por la reducción de la atención hospitalaria de estos enfermos por la pandemia de la COVID-19. Segundo, por la frecuencia baja de presentación de la PTAS y la FT en la práctica clínica en este medio, a pesar de que la PTAS sea un fenómeno global frecuente en el diagnóstico de nuevas infecciones por el VIH.

Se estima que hasta la mitad de las PVV no conocen su estado serológico⁽³¹⁾ y hasta la mitad de las diagnosticadas se presentan a la atención de salud con enfermedad avanzada.⁽³²⁾ Sin embargo, Cuba mantiene la prevalencia más baja de la región del Caribe⁽³³⁾ y una de las más bajas del hemisferio occidental.⁽²⁵⁾ Consecuentemente, los casos nuevos diagnosticados por período de tiempo son escasos, y además, cada año se realizan más de 2,5 millones de pruebas de VIH, lo que ha hecho que el 82,5 % de las PVV conozcan su estado de VIH.⁽²⁵⁾ Por lo tanto, queda un número bajo de casos por diagnosticar y aún menor de PVV con PTAS.

Otra limitante del estudio es que la conformación de los grupos se basó en dos condiciones que se entremezclan (estadios de la enfermedad y respuesta terapéutica). Este diseño de los grupos pudo sesgar los resultados, pues pueden haberse incluido pacientes con falla terapéutica que se encuentren aún en ETe.

Este diseño estuvo determinado por la imposibilidad de tomar solo pacientes en PTAS. No obstante, el grupo de pacientes en control virológico por efecto de la TARVc por un año o más, unidos a los casos con diagnóstico precoz, pudiese ser más homogéneo en cuanto a la limitación de los mecanismos inflamatorios.

El predominio del sexo masculino observado se explica por su mayor proporción con infección por VIH en Cuba que alcanza el 81 %.⁽²⁵⁾ Se han reportado resultados similares en dos estudios cubanos con el 86,2 %⁽³⁴⁾ y 70 %⁽³⁵⁾ de los casos. Se reporta en un estudio realizado en Mozambique y Suazilandia, que el 55 % de los

pacientes que tenían un CLTCD4+ inferior a 350 céls/ μ L eran del sexo masculino.⁽³⁶⁾ En otros estudios realizados en Italia y Georgia se reportaron que eran masculinos el 71,2 %⁽³⁷⁾ y el 74,4 % de los casos con PTAS.⁽³⁸⁾

En un artículo español, el 79 % de pacientes con menos de 100 céls/ μ L de CLTCD4+ era masculino.⁽³⁹⁾ Este predominio podría estar también determinado por otros determinantes sociales, como los patrones conductuales de género y otros.

La mediana de la edad es similar en ambos grupos y a las características de la epidemia en Cuba. En cinco años recientes, el grupo etario que más ha aportado pacientes de nuevo diagnóstico es el de 40 a 49 años.⁽²⁵⁾ En una serie cubana, el 80 % tenía más de 40 años de edad en el momento del DC y el 50 % tenía más de 50 años.⁽³⁵⁾ En otra, el 47,6 % tenía más de 40 años.⁽⁴⁰⁾ En el grupo de pacientes con ETe hay una mayor proporción de casos de PVV en TARVc con control virológico que llevan varios años ya en el tratamiento, y por tanto tienen una edad superior a la media en que se diagnostican los casos, lo que aporta a que la mediana de la edad en ese grupo sea de 47 años.

En el ámbito internacional, vemos que en un estudio italiano la edad promedio de PVV con PTAS fue de 46 años⁽³⁷⁾ y en otro fue de 37,1.⁽³⁸⁾ Ambas son muy similares a la del grupo de PVV en ETa en este trabajo. A nivel global, el promedio de la edad de este grupo de pacientes es superior al del momento del diagnóstico, porque adquirieron la infección entre 8 y 10 años antes de este o su solicitud de atención médica. Este fenómeno puede estar influenciado por la tendencia al silencio del probable contagio en personas en edades más avanzadas, por condicionantes sociales laborales, familiares, comunitarias y otras relacionadas con el estigma, prejuicio y discriminación a que están sometidos.

Los valores más bajos de CLTCD4+ y más elevados de la CV en el grupo de pacientes en ETa es lo esperado, pues forman parte de los criterios diagnósticos de las dos condiciones que incluye, o sea, la PTAS y la FT.

Las lesiones de aterosclerosis subclínicas se presentaron casi en la cuarta parte de los pacientes, similar a lo reportado en otros estudios. En dos realizados en Brasil se informó que estaban presentes en el 37 %⁽⁴¹⁾ y 51,51 % de las PVV, pero en éste último se tomó un valor de corte inferior del gCIM como límite superior de la normalidad (0,61 mm).⁽⁴²⁾ En un estudio italiano se reportó un 52,7 % de esta alteración en pacientes con terapia con inhibidores de proteasas y solo un 14,9 % en los que no cumplían ese tipo de tratamiento.⁽⁴³⁾

Las lesiones subclínicas de ECV son más frecuentes en las PVV independientemente de que cumplan TARVc o no.^(12,41,44) Las PVV en TARVc tienen mayor gCIM que los no infectados por el VIH con similares factores de riesgo cardiovascular.^(45,46) También es así en PVV estables, sin TARVc.⁽¹⁰⁾ Cabía esperar

entonces, que se encontrasen este tipo de lesiones en ambos grupos de estudio, lo cual fue lo acontecido en esta serie.

No se encontraron diferencias en cuanto a este aspecto entre los pacientes en ETa y Ete. Esto no era el esperado según la hipótesis científica, que suponía un mayor nivel en los pacientes en ETa. Esto lo atribuimos principalmente al pequeño tamaño de la muestra, aunque podría ser que no existiese diferencia entre ambos. Pudiese ser que los efectos proaterogénicos de la TARVc y la duración de la enfermedad a pesar de un adecuado control virológico igualen el nivel proaterogénico de la propia infección sin TARVc en PVV con PTAS o en los pacientes en FT.⁽⁴⁷⁾

En este sentido se puede argumentar que se ha encontrado asociación entre el CLTCD4+ bajos y la incidencia de placas ateromatosas y engrosamiento del CIM en estudios Doppler carotídeos en PVV con supresión de la replicación viral mayores de 50 años de edad.⁽⁴⁷⁾ Cabe mencionar que los PVV en TARVc con supresión viral pueden haber comenzado su tratamiento en ETa y mantener bajos niveles de CLTCD4+.

No se puede descartar tampoco que la propia infección por el VIH, aunque estable por tener control virológico a través de la supresión de la replicación con la TARVc sea responsable por sí sola de la generación de aterosclerosis. No encontramos trabajos previos que hayan abordado esta comparación, por lo cual resulta imposible contrastar lo encontrado en este estudio. Este resultado garantiza la necesidad de continuar la investigación con un mayor número de casos en ambos grupos.

Sin embargo, incluso en el supuesto de que existiese una igualdad o una disparidad inversa a la esperada en la hipótesis de este trabajo en relación con la frecuencia de lesiones ateroscleróticas, la magnitud de los mecanismos aterogénicos involucrados, debería diferir. Esto porque en el grupo tardío no se ejerce el efecto inducido por la terapia y en el grupo en ETe la inhibición de la replicación viral por la TARVc disminuye el efecto producido por la inflamación crónica o esta no ha sido crónica aún.⁽⁴⁸⁾

Está bien documentado que la inflamación crónica está relacionada con la génesis de aterosclerosis a través de la inflamación de la pared arterial en las PVV.⁽⁴⁸⁾ Pero la inflamación arterial no se redujo con la TARVc en 6 meses en otro estudio.⁽⁴⁹⁾ En otro trabajo se encontró que las lesiones ateroscleróticas estaban más relacionadas con los niveles séricos de múltiples marcadores inflamatorios a su vez asociados a cambios en la flora intestinal a favor del *Fusobacterium nucleatum* y el *Odoribacter splanchnicus* e inversamente con los niveles de *Roseburia hominis* y otras especies del orden de los clostridiales.⁽⁵⁰⁾

Sin embargo, se ha documentado el efecto favorable del inicio temprano de la TARVc sobre la incidencia de ECV en PVV.⁽¹⁴⁾ Esto debe explicarse fundamentalmente por el control de la replicación viral tempranamente, y consiguientemente la reducción de los efectos proaterogénicos inducidos por ella. Ya se ha demostrado la relación con los marcadores de activación inmune con la rigidez arterial y su posterior reducción con el tratamiento. Este efecto fue más evidente en los que comenzaron la TARVc en ETa.⁽⁵¹⁾

También se observó una reducción en la formación de células espumosas en la pared arterial de PVV con supresión viral a pesar de mantener niveles elevados de monocitos proaterogénicos.⁽⁵²⁾ Finalmente, se debe mencionar que en un trabajo no se encontró diferencias en el gCIM carotídeo entre PVV en TARVc con supresión viral por largo tiempo y en personas no infectadas por el VIH.⁽⁴⁴⁾

Esta es la principal explicación que le damos entonces al hallazgo de niveles superiores de la VSG como expresión de la inflamación crónica en los pacientes del grupo de ETa de la enfermedad. Sin embargo, no se puede afirmar categóricamente que se deba únicamente al efecto de la TARVc en los pacientes del grupo en ETe o que sea debida también o solo por otros tratamientos, como la profilaxis de enfermedades oportunistas con el clotrimoxazol o la isoniacida, como habitualmente se hace en estos enfermos.⁽⁵¹⁾ Se necesitarían estudios que controlasen estas variables.

La ausencia de esta diferencia entre los grupos en la medición del daño endotelial plantea que en estos pacientes en ETa predomina la inflamación sobre otros mecanismos fisiopatológicos en la génesis del fenómeno que trata este trabajo. En este sentido cabe mencionarse que se ha encontrado disfunción endotelial medida por DMFAB en PVV en comparación con controles no infectados.⁽¹⁰⁾ También se ha encontrado, hasta el 23 % de los pacientes con diagnóstico reciente de la infección por el VIH (con un promedio de 10,6 meses desde la seroconversión hasta la realización del proceder), la cual desapareció a los 6 meses con la TARVc.⁽⁵³⁾ Esto puede dar explicación a este hallazgo en el grupo en ETe.

La presencia de daño endotelial en PVV, evaluado a través del %DMFAB se ha explicado por asociación con el síndrome metabólico, pues en un estudio se asoció la tasa de albuminuria – creatinina a menores valores de %DMFAB y ambas con el síndrome metabólico. Esto podría explicar que no exista significación del daño endotelial en PVV con PTAS o FT si no estuviese presente el síndrome metabólico en el grupo de pacientes motivo de la investigación.⁽⁵⁴⁾

En este trabajo esa variable no fue controlada. Por lo tanto, no se puede afirmar que sea éste el motivo del resultado, pero puede tener una explicación. Se ha encontrado igual relación con los niveles de ácido úrico en PVV en TARVc.⁽⁵⁵⁾

También puede ser que el daño endotelial estuviese presente por igual en ambos grupos, porque se ha reportado que este está presente en PVV en TARVc a pesar de un control adecuado de la replicación viral.⁽⁵⁶⁾ Además, en otro estudio la progresión del daño endotelial medida por el %DMFAB no se relacionó con el CLTCD4+.⁽²²⁾ Todas estas razones pudiesen explicar la ausencia de diferencia del daño endotelial medido por el %DMFAB en los dos grupos de estudio, a pesar de haber hallado en los niveles de VSG. Pero también podría ser por el mismo error inducido por la muestra pequeña en el estudio, que esta impida detectar diferencias menores entre los grupos.

Para sopesar el efecto de ambos mecanismos fisiopatológicos, se compararon entre los que tenían lesiones y los que no. Se encontró una vez más una diferencia de la VSG, que fue mayor en el ETa en relación con los pacientes en ETe y tampoco hubo diferencias en el %DMFAB. Esto hace plantear que la inflamación crónica pudiese ser el mecanismo más relevante en la generación de aterosclerosis cardiovascular sobre la disfunción endotelial, en este caso evaluado por el %DMFAB, y que este suele tener mayor magnitud en los pacientes en ETa.

Se concluye que se detectó una incidencia elevada de lesiones de aterosclerosis subclínicas sin diferencias entre los estadios de la enfermedad. Predominó la inflamación crónica sobre el daño endotelial como mecanismo fisiopatológico generador de la aterosclerosis en estadios tardíos y también en los pacientes con lesiones subclínicas. Estos hallazgos apoyan la inflamación crónica como mecanismo aterogénico en la infección por el VIH.

Referencias bibliográficas

1. De Socio GV, Pucci G, Baldelli F, Schillaci G. Observed versus predicted cardiovascular events and all-cause death in HIV infection: a longitudinal cohort study. BMC infectious diseases. 2017;17(1):414. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2510-x>
2. Kanmogne GD. HIV Infection, Antiretroviral Drugs, and the Vascular Endothelium. Cells. 2024;13(8). DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13080672>
3. McIntosh EC, Tureson K, Rotblatt LJ, Singer EJ, Thames AD. HIV, Vascular Risk Factors, and Cognition in the Combination Antiretroviral Therapy Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the International Neuropsychological Society. 2021 [acceso 26/06/2024];27(4):365-81 Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/product/468F8FFF064DF1A20BEF8D412D66C3C3>

4. Augustemak de Lima LR, Petroski EL, Moreno YMF. Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVE Health Study. *PloS one*. 2018;13(1):e0190785. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190785>
5. 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. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6). DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003371>
6. Beltran LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Garcia-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vascular health and risk management*. 2015;11:35-48. DOI: <https://doi.org/10.2147/vhrm.s65885>
7. Kirichenko TV, Myasoedova VA, Shimonova TE, Melnichenko AA, Sviridov D, Sobenin IA, *et al*. Atherosclerosis in subjects newly diagnosed with human immunodeficiency virus infection. *Bioscience reports*. 2018;38(4) DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20180597>
8. Falcao Mda C, Zirpoli JC, Albuquerque VM, Markman Filho B, Araujo NA, Falcao CA, *et al*. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;99(5):971-8. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2012005000093>
9. Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, *et al*. Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PloS one*. 2019;14(4):e0214735. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214735>
10. Sharma A, Gupta N, Srivastava D. Carotid intima-media thickness, flow-mediated dilatation and proteinuria in patients of human immunodeficiency virus-positive patients: A case-control study. *Journal of family medicine and primary care*. 2018;7(2):362-7 DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_34_17
11. Kovacs L, Kress TC, Belin de Chantemèle EJ. HIV, Combination Antiretroviral Therapy, and Vascular Diseases in Men and Women. *JACC: Basic to Translational Science*. 2022 [acceso 26/06/2024];7(4):410-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X21003582>
12. Lin H, Ding Y, Ning C, Qiao X, Chen X, Chen X, *et al*. Age-specific associations between HIV infection and carotid artery intima-media thickness in China: a cross-sectional evaluation of baseline data from the CHART cohort. *The lancet HIV*. 2019;6(12):e860-e8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30263-2)

13. Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;(35):270-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.029>
14. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, *et al*. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
15. Schoepf IC, Buechel RR, Kovari H, Hammoud DA, Tarr PE. Subclinical Atherosclerosis Imaging in People Living with HIV. 2019;8(8). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8081125>
16. Nezu T, Hosomo N, Acki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016;23(1):18-31. DOI: <https://doi.org/10.5551/jat.31989>
17. Saba L, Jamthikar A, Gupta D, Khanna N, Viskovic K, Suri H, *et al*. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited? *International Angiology*. 2019;38(6):451-65. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0392-9590-19.04267-6>
18. Mateo I, Morillas P, Quiles J, Castillo J, Andrade H, Roldán J, *et al*. ¿Qué medida del grosor íntima-media carotídeo caracteriza mejor la carga aterosclerótica del paciente hipertenso: valor máximo o medio? *Revista Española de Cardiología*. 2011 [acceso 26/06/2024];64(5):417-20. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-que-medida-del-grosor-intima-media-articulo-S0300893210000928>
19. Aloka ProSound Alpha 5 SX. Sistema de Performance Premium. 2020 [acceso 26/06/2024]. Disponible en: <https://www.hittecmedical.com/112/ecografo-ALOKA-ProSound-Alpha-5.html>
20. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, *et al*. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(2):93-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>
21. 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). *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290-6. DOI: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000343145>
22. Oduyungbo A, Smieja M, Thabane L, Smaill F, Gough K, Gill J, *et al*. Comparison of brachial and carotid artery ultrasound for assessing extent of subclinical

- atherosclerosis in HIV: a prospective cohort study. AIDS research and therapy. 2009;6:11. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-6405-6-11>
23. Bellamkonda K, Williams M, Handa A, Lee R. Flow Mediated Dilatation as a Biomarker in Vascular Surgery Research. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2017;24(8):779-87. DOI: <https://doi.org/10.5551/jat.40964>
24. Díaz HM, Pérez MT, Lubián AL, Nibot C, Cruz O, Silva E, *et al*. HIV Detection in Cuba: Role and Results of the National Laboratory Network. MEDICC Review. 2011;13(2):9-13. DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2011V13.N2.4>
25. MINSAP. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. ISBN: 978-959-283-180-3. 2019 [acceso 26/06/2024];Resolución 56/2019(1):1-271. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjjePz79DqAhVKhOAKHQrZAJ4QFjAAegQIBhAB&url=http%3A%2F%2Flegislacion.sld.cu%2Findex.php%3FP%3DDownloadFile%26Id%3D682&usg=AOvVaw0_iQOyDBFk5G5f2QgAa5yK
26. Selik RM, Branson B, Owen S, Whitmore M, Hall SH. 2014 Revised surveillance case definition for HIV infection--United States. MMWR Recommendations and Reports. 2014 [acceso 26/06/2024];63(No. RR-3):1-10. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_w
27. COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0. 2020 [acceso 26/06/2024]. Disponible en: <https://www.diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-ampliprep-cobas-taqman-hiv-1-test-v2-0.html>.
28. McKinnon KM. Flow Cytometry: An Overview. 2018 [acceso 26/06/2024];120(1):5. Disponible en: <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpim.40>
29. BD FACSPresto™. A complete CD4 testing solution. BD Biosciences 2018 [acceso 26/06/2024]. Disponible en: <https://www.bdbiosciences.com/en-us/instruments/clinical-instruments/clinical-cell-analyzers/facspresto>.
30. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
31. WHO. Global Health Sector Strategy on HIV. 2016-2021. Towards Ending Aids. 2016 [acceso 26/06/2024]:1-60. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246178/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf?sequence=1>
32. WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. July 2017 Geneva. Switzerland. World Health Organization.

- Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [acceso 26/06/2024]:1-56. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/>
33. UNAIDS. UNAIDS DATA 2019. 2019 [acceso 26/06/2024]:1-476. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
34. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J, Carr Pérez A. Linfocitos TCD4+ y carga viral en pacientes con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2014 [acceso 26/06/2024];33:304-12. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v33n3/ibi06314.pdf>
35. Cardoso-García D, Escobar-Carmona E, Machado-Hernández M. Debut sida en el municipio Sancti Spíritus. 2000-2011. Gaceta Médica Espirituana. 2012 [acceso 26/06/2024];14(Supl-1):1-9. Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1737>
36. Kujawski SA, Lamb MR, Lahuerta M, McNairy ML, Ahoua L, Abacassamo F, *et al.* Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease at Diagnosis in Mozambique and Swaziland. Open forum infectious diseases. 2017 [acceso 26/06/2024];4(3):ofx156-ofx. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28959700>
37. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, *et al.* Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study. AIDS research and therapy. 2017 [acceso 26/06/2024];14(8):1-7. Disponible en: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12981-016-0129-4>
38. Chkhartishvili N, Chokoshvili O, Bolokadze N, Tsintsadze M, Sharvadze L, Gabunia P, *et al.* Late presentation of HIV infection in the country of Georgia: 2012-2015. PloS one. 2017 [acceso 26/06/2024];12(10):e0186835. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0186835&type=printable>
39. Casadellà M, Manzardo C, Noguera-Julian M, Ferrer E, Domingo P, Pérez-Álvarez S, *et al.* Clinical value of ultradeep HIV-1 genotyping and tropism testing in late presenters with advanced disease. AIDS (London, England). 2015 [acceso 26/06/2024];29(12). Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2015/07310/Clinical_value_of_ultradeep_HIV_1_genotyping_and.9.aspx
40. Oropesa González L, Sánchez Valdez L, Berdasquera Corcho D, Gala González Á, Pérez Ávila JL, Isela Lantero M. Debut clínico de SIDA en Cuba. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2007 [acceso 26/06/2024];59(2):127-33. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v59n2/mtr09207.pdf>

41. Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;110(5):402-10. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20180058>
42. Leite KME, Santos Junior GG, Godoi E, Vasconcelos AF, Lorena VMB, Araujo PSR, *et al*. Inflammatory Biomarkers and Carotid Thickness in HIV Infected Patients under Antiretroviral Therapy, Undetectable HIV-1 Viral Load, and Low Cardiovascular Risk. *Arq Bras Cardiol*. 2019;0. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI121208>
43. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, *et al*. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS (London, England)*. 2000 [acceso 26/06/2024];14(16):F123-F8. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2000/11100/Premature_lesions_of_the_carotid_vessels_in.1.aspx
44. Putcharoen O, Pleumkanitkul S, Chutinet A, Vongsayan P, Samajarn J, Sophonphan J, *et al*. Comparable carotid intima-media thickness among long-term virologically suppressed individuals with HIV and those without HIV in Thailand. *Nature communications*. 2019;5(1):23-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08810-0>
45. LaBounty TM, Hardy WD, Fan Z, Yumul R, Li D, Dharmakumar R, *et al*. Carotid artery thickness is associated with chronic use of highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus: A 3.0 Tesla magnetic resonance imaging study. *HIV medicine*. 2016 [acceso 26/06/2024];17(7):516-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26634886>
46. Majonga ED, Ferrand RA, Deanfield JE, Chiesa ST. The effect of perinatal HIV and antiretroviral therapy on vascular structure and function in young people: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2022;352:53-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.05.013>
47. Siwamogsatham S, Chutinet A, Vongsayan P, Samajarn J, Putcharoen O, Aponpong T, *et al*. Low CD4 Cell Counts Are Associated with Carotid Plaque and Intima-Media Thickness in Virologically Suppressed HIV-Infected Asians Older Than 50 Years. *AIDS Care*. 2019;35(11-12):1160-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/09540121.2019.1668527>
48. Tawakol A, Ishai A, Li D, Takx RA, Hur S, Kaiser Y, *et al*. Association of Arterial and Lymph Node Inflammation With Distinct Inflammatory Pathways in Human Immunodeficiency Virus Infection. *JAMA cardiology*. 2017;2(2):163-71. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4728>

49. Zanni MV, Toribio M, Robbins GK, Burdo TH, Lu MT, Ishai AE, *et al.* Effects of Antiretroviral Therapy on Immune Function and Arterial Inflammation in Treatment-Naive Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *JAMA cardiology*. 2016;1(4):474-80. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0846>
50. Wang Z, Peters BA, Bryant M, Hanna DB, Schwartz T, Wang T, *et al.* Gut microbiota, circulating inflammatory markers and metabolites, and carotid artery atherosclerosis in HIV infection. *Microbiome*. 2023;11(1):119. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01566-2>
51. Kelly C, Mwandumba HC, Heyderman RS, Jambo K, Kamng'ona R, Chammudzi M, *et al.* HIV-Related Arterial Stiffness in Malawian Adults Is Associated With the Proportion of PD-1–Expressing CD8+ T Cells and Reverses With Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019;219(12):1948-58. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz015>
52. Angelovich TA, Trevillyan JM, Hoy JF, Wong ME, Agius PA, Hearps AC, *et al.* Monocytes from men living with HIV exhibit heightened atherogenic potential despite long term viral suppression with ART. *AIDS (London, England)*. 2019 DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002460>
53. Bush KNV, Teel JL, Watts JA, Gore RS, Alvarado G, Harper NL, *et al.* Association of Endothelial Dysfunction and Antiretroviral Therapy in Early HIV Infection. *JAMA network open*. 2019;2(10):e1913615. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.13615>
54. Pirro M, Mannarino MR, Francisci D, Schiaroli E, Bianconi V, Bagaglia F, *et al.* Urinary albumin-to-creatinine ratio is associated with endothelial dysfunction in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Scientific reports*. 2016;6:28741. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep28741>
55. Pirro M, Bianconi V, Schiaroli E, Francisci D, Mannarino MR, Bagaglia F, *et al.* Elevated serum uric acid levels are associated with endothelial dysfunction in HIV patients receiving highly-active antiretroviral therapy. *Atherosclerosis*. 2018;272:101-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.031>
56. Mosepele M, Mohammed T, Mupfumi L, Moyo S, Bennett K, Lockman S, *et al.* HIV disease is associated with increased biomarkers of endothelial dysfunction despite viral suppression on long-term antiretroviral therapy in Botswana. *Cardiovascular journal of Africa*. 2018;29(3):155-61. DOI: <https://doi.org/10.5830/cvja-2018-003>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Liodelvio Martínez Fernández.

Curación de datos: Liodelvio Martínez Fernández.

Análisis formal: Liodelvio Martínez Fernández.

Investigación: Liodelvio Martínez Fernández, Cesar Augusto Serrano Soler, Héctor Manuel Díaz Torres, Mackdiers Martínez Rodríguez, Maricel Rodríguez Cheong, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro.

Metodología: Liodelvio Martínez Fernández.

Administración del proyecto: Liodelvio Martínez Fernández.

Software: Liodelvio Martínez Fernández, Cesar Augusto Serrano Soler, Héctor Manuel Díaz Torres, Mackdiers Martínez Rodríguez, Maricel Rodríguez Cheong.

Validación: Liodelvio Martínez Fernández.

Visualización: Liodelvio Martínez Fernández.

Redacción del borrador original: Liodelvio Martínez Fernández, Cesar Augusto Serrano Soler, Héctor Manuel Díaz Torres, Mackdiers Martínez Rodríguez, Maricel Rodríguez Cheong, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro.

Redacción, revisión y edición: Liodelvio Martínez Fernández, Cesar Augusto Serrano Soler, Héctor Manuel Díaz Torres, Mackdiers Martínez Rodríguez, Maricel Rodríguez Cheong, Teddy Osmín Tamargo Barbeiro.