



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**“PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN
INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA”**

ÁLVARO NAVA REBOLLO

MMXV

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TESIS DOCTORAL

**“PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS
DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN
INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA”**

ÁLVARO NAVA REBOLLO

DIRECTORES:

**DR. D. ÁNGEL CHOCARRO MARTÍNEZ
DR. D. JESÚS GRANDE VILLORIA**

TUTOR:

PROF. DR. D. JUAN FLORENCIO MACÍAS NÚÑEZ

Salamanca, 2015

PROF. DR. D. JUAN FLORENCIO MACÍAS NÚÑEZ, CATEDRÁTICO DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

DR. D. ÁNGEL CHOCARRO MARTÍNEZ, DOCTOR EN MEDICINA POR LA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA,

DR. D. JESÚS GRANDE VILLORIA, DOCTOR EN MEDICINA POR LA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado “Prevalencia y características de la hipertensión arterial en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana”, realizado por D. Álvaro Nava Rebollo, bajo su dirección en el Departamento de Medicina, reúne, a su juicio, todos los requisitos exigidos para ser presentado ante el tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firman la presente en Salamanca a diez de Noviembre de dos mil quince.

Fdo. D. JUAN F. MACÍAS NÚÑEZ

CATEDRÁTICO DE MEDICINA

Fdo. D. ÁNGEL CHOCARRO MARTÍNEZ

DOCTOR EN MEDICINA

Fdo. D. JESÚS GRANDE VILLORIA

DOCTOR EN MEDICINA

A mis padres, Toni y Emilio, que me lo han dado todo.

A mi abuelita María, in memoriam.

AGRADECIMIENTOS

Al tutor, Prof. Dr. Juan F. Macías Núñez, por su interés, su apoyo, su fe en mis condiciones como investigador y por darme la oportunidad de entrar en este mundo.

A los directores, Dr. Ángel Chocarro Martínez y Dr. Jesús Grande Villoria, a quienes admiro profesionalmente y aprecio personalmente. Por darme la oportunidad de aprender a su lado, por confiar en mí, por su paciencia conmigo, su ilusión y su dedicación. Ha sido un verdadero placer y un honor trabajar bajo su dirección.

A la Dra. Anunciación González López, Nefrólogo del Hospital Virgen de la Concha, por su estímulo en la realización de este trabajo y por sus aportaciones desde su espíritu docente y científico, por transmitirme su apoyo. Agradeceré siempre su confianza en mí para sacar este proyecto adelante. Este trabajo no podría haber sido posible sin su interés y entusiasmo.

Al Dr. Carlos Ochoa Sangrador, Director de la Unidad de Apoyo a la Investigación de Hospital Virgen de la Concha, por su inestimable ayuda en mi constante “pelea” con la estadística.

Al Dr. Felipe Álvarez Navia, Internista del Hospital Virgen de la Concha, por su intensa colaboración durante toda la tesis, para recabar datos de la población de estudio.

A la Dra. Nuria Ramos Pastor, Facultativo del Centro de Donación del Hospital Virgen de la Concha, por su desinteresada ayuda para recoger la información de los donantes.

A Marta González Linares y Javier Martín Morales, y Araceli Sánchez Durán, Enfermeros de las consultas externas de Nefrología y Enfermedades Infecciosas, respectivamente, por su paciencia, colaboración y enseñanzas durante todo el proyecto.

AGRADECIMIENTOS

A mi hermana María, por su fuerza que admiro, por ayudarme siempre sin esperar nada a cambio. Por todas las horas que he compartido contigo, y las que nos quedan.

A mis padres, por hacer de mí lo que hoy soy, por ser los que nunca me fallan, por su apoyo incondicional en cada momento, y por haberme inculcado la honradez y honestidad para el ejercicio de la Medicina.

A Arantxa, por su paciencia y comprensión, por mostrarme como aprovechar cada momento y disfrutar de la vida con auténtica pasión, por su complicidad durante la finalización de este proyecto y el comienzo de otros.

A mis tíos Susana y Nacho, por su excelente calidad humana, por todos sus buenos consejos, por estar siempre a mi lado a pesar de la distancia y por servirme de referencia como ejemplo a seguir.

A Beatriz, Estrella, Enrique, Esperanza, Carlos y Elena, por hacerme sentir uno más y ofrecerme su ayuda siempre que la he necesitado.

A todos mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital Virgen de la Concha, por permitirme aprender a su lado y ayudarme a ser mejor, profesional y personalmente. Habéis hecho que este camino sea mucho más sencillo.

Al resto de mi familia y amigos, por todo lo que han tenido que aguantar durante la realización de este trabajo.

A todos los pacientes que han participado, de forma altruista y desinteresada en este estudio. Por ser mi razón para mejorar día a día.

ÍNDICE

ÍNDICE	
<u>ÍNDICE DE TABLAS</u>	IX
<u>ÍNDICE DE FIGURAS</u>	XV
<u>ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS</u>	XXI
<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1.- <u>CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIH</u>	3
1.1.- TAXONOMÍA DEL VIH	4
1.2.- ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VIRUS VIH-1	5
1.3.- CICLO BIOLÓGICO DE INFECCIÓN DEL VIRUS VIH-1	7
1.4.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	9
1.5.- HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	11
1.5.1.- MANIFESTACIONES Y CATEGORÍAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	11
1.5.2.- HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	13
2.- <u>IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH</u>	17
3.- <u>RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH</u>	22
3.1.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS	25
3.1.1.- TABAQUISMO	25
3.1.2.- DISLIPEMIA	27
3.1.3.- ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO	28
3.1.4.- SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA	29
3.1.5.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO MODIFICABLES	29

3.2.-	IMPACTO DEL TAR SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR	32
3.3.-	IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR	37
3.4.-	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, RIESGO CARDIOVASCULAR E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH	43
4.-	<u>HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH</u>	49
4.1.-	HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH	50
4.2.-	FACTORES ASOCIADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH	52
4.2.1.-	HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS	53
4.2.2.-	HIPERTENSIÓN ARTERIAL, ESTADO INMUNOLÓGICO E INFLAMACIÓN	54
4.2.3.-	HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	58
4.3.-	PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN VIH	66
4.4.-	MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	67
4.4.1.-	PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL	70
4.4.2.-	MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN VIH INFECTADA	73
5.-	<u>ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH</u>	77
	<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	85
1.-	<u>HIPÓTESIS</u>	87
2.-	<u>OBJETIVOS</u>	87

<u>PACIENTES Y MÉTODOS</u>	89
1.- <u>DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</u>	91
1.1.- ÁMBITO DEL ESTUDIO	91
1.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO	91
1.3.- PERIODO DEL ESTUDIO	91
2.- <u>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</u>	92
3.- <u>MÉTODOS</u>	93
3.1.- EXPLORACIONES UTILIZADAS	93
3.1.1.- RECOGIDA DE DATOS	93
3.1.2.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	93
3.1.3.- CONSIDERACIONES ESPECIALES: MAPA E ITB	94
3.2.- DESCRIPCIÓN DE EXPLORACIONES Y TÉCNICAS USADAS	94
3.2.1.- MEDIDA DE LA PA EN LA CONSULTA	94
3.2.2.- REALIZACIÓN DE MAPA	95
3.2.3.- REALIZACIÓN/CÁLCULO DEL ITB	96
4.- <u>VARIABLES DEL ESTUDIO</u>	98
4.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS	98
4.1.1.- GÉNERO Y EDAD	98
4.2.- VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	98
4.2.1.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL	98
4.3.- VARIABLES RELATIVAS AL RIESGO CARDIOVASCULAR	99
4.3.1.- HTA	99
4.3.2.- DM	99
4.3.3.- DL	100
4.3.4.- TABAQUISMO	100

4.3.5.- RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL	100
4.4.- VARIABLES RELATIVAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH	
Y AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	101
4.4.1.- TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	101
4.4.2.- PRESENCIA DE ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA	101
4.4.3.- NADIR DE LINFOCITOS T CD4	101
4.4.4.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD	101
4.4.5.- TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD	101
4.4.6.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON TENOFOVIR	102
4.5.- VARIABLES RELACIONADAS CON LA COINFECCIÓN	
POR EL VHC Y/O VHB	102
4.5.1.- INFECCIÓN POR EL VHC	102
4.5.2.- INFECCIÓN POR EL VHB	102
4.6.- DETERMINACIONES DE LABORATORIO	103
4.6.1.- VARIABLES INMUNOVIROLÓGICAS	103
4.6.2.- VARIABLES BIOQUÍMICAS	104
4.6.3.- FUNCIÓN RENAL	105
4.6.4.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	106
4.7. VARIABLES OBTENIDAS CON LA MAPA	107
4.7.1.- PERIODO DE 24 HORAS	107
4.7.2.- PERIODO DIURNO	108
4.7.3.- PERIODO NOCTURNO	108
4.7.4.- CARGA DE PRESIÓN ARTERIAL	109
4.7.5.- PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL	110

4.7.6.- NORMOTENSIÓN CONSTANTE, HTA VERDADERA, DE “BATA BLANCA” E HTA ENMASCARADA	111
4.7.7.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEFINITIVA	112
4.8.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL ITB	113
5.- <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	114
6.- <u>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</u>	115
7.- <u>FINANCIACIÓN Y ASPECTOS ÉTICOS-LEGALES</u>	116
<u>RESULTADOS</u>	117
<hr/>	
1.- <u>DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA</u>	119
2.- <u>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</u>	121
2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS	121
2.1.1.- GÉNERO Y EDAD	121
2.2.- VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	123
2.2.1.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL	123
2.3.- VARIABLES RELATIVAS AL RIESGO CARDIOVASCULAR	124
2.3.1.- HTA, DM, DL Y TABAQUISMO	124
2.3.2.- RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL	125
2.4.- VARIABLES RELATIVAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH Y AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	126
2.4.1.- TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	126
2.4.2.- PRESENCIA DE ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA	126
2.4.3.- NADIR DE LINFOCITOS T CD4	127
2.4.4.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD	128
2.4.5.- TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD	128
2.4.6.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON TENOFOVIR	129

2.5.- VARIABLES RELACIONADAS CON LA COINFECCIÓN	
POR EL VHC Y/O VHB	129
2.6.- DETERMINACIONES DE LABORATORIO	130
2.6.1.- VARIABLES INMUNOVIROLÓGICAS	130
2.6.2.- VARIABLES BIOQUÍMICAS	133
2.6.3.- FUNCIÓN RENAL	141
2.6.4.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	142
2.7.- VARIABLES OBTENIDAS CON LA MAPA	145
2.7.1.- PERIODO DE 24 HORAS	145
2.7.2.- PERIODO DIURNO	147
2.7.3.- PERIODO NOCTURNO	149
2.7.4.- CARGA DE PRESIÓN ARTERIAL	151
2.7.5.- PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL	153
2.7.6.- NORMOTENSIÓN CONSTANTE, HTA VERDADERA, HTA DE “BATA BLANCA” E HTA ENMASCARADA	156
2.7.7.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEFINITIVA	157
2.8.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL ITB	158
3.- <u>ESTADÍSTICA INFERENCIAL</u>	160
3.1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEFINITIVA	160
3.2.- CLASIFICACIÓN POR VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL EN LA MAPA	163
3.3.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL ENMASCARADA	166
3.3.1.- HTA ENMASCARADA FRENTE A HTA VERDADERA	166
3.3.2.- HTA ENMASCARADA FRENTE A NORMOTENSIÓN	169
3.4.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE BATA BLANCA	172

3.4.1.- HTA DE BATA BLANCA FRENTE A HTA POR MAPA	172
3.4.2.- HTA DE BATA BLANCA FRENTE A NORMOTENSIÓN	175
3.5.- VARIABLES CONTINUAS OBTENIDAS CON LA MAPA	178
3.5.1.- DISTRIBUCIÓN POR TIPOS DE HTA	178
3.5.2.- DISTRIBUCIÓN POR PATRONES CIRCADIANOS	183
3.5.3.- TABAQUISMO	185
3.5.4.- INFECCIÓN POR EL VHC	186
3.5.5.- COCIENTE CD4/CD8	187
3.6.- PATRONES CIRCADIANOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL	188
3.6.1.- DISTRIBUCIÓN POR VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA MAPA	188
3.6.2.- VARIABLES CLÍNICAS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS	195
3.7.- CARGAS DE PRESIÓN ARTERIAL	199
3.7.1.- CARGA SISTÓLICA DIURNA	199
3.7.2.- CARGA DIASTÓLICA DIURNA	201
3.8.- RIESGO CARDIOVASCULAR ESTRATIFICADO	203
3.8.1.- VARIABLES CLÍNICAS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS	203
3.8.2.- VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL Y PATRONES CIRCADIANOS	205
3.9.- ITB Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	206
3.9.1.- DISTRIBUCIÓN POR VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL	206
3.9.2.- DISTRIBUCIÓN POR PATRONES CIRCADIANOS	208
3.9.3.- DISTRIBUCIÓN POR RIESGO CARDIOVASCULAR ESTRATIFICADO	209
3.9.4.- CORRELACIÓN CLÍNICA DEL ITB	210
4.- <u>DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN GENERAL</u>	211
4.1.- GÉNERO Y EDAD	212

4.2.- PRESIÓN ARTERIAL	214
4.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE	216
<u>DISCUSIÓN</u>	217
1.- <u>HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEFINITIVA</u>	220
2.- <u>UTILIDAD DE LA MAPA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL</u>	223
3.- <u>CATEGORÍA POR VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL OBTENIDAS CON LA MAPA</u>	225
4.- <u>VARIABLES CONTINUAS OBTENIDAS CON LA MAPA</u>	229
5.- <u>PATRONES CIRCADIANOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL</u>	232
6.- <u>CARGAS DE PRESIÓN ARTERIAL</u>	235
7.- <u>RIESGO CARDIOVASCULAR ESTRATIFICADO</u>	236
8.- <u>ITB Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA</u>	239
<u>CONCLUSIONES</u>	243
<u>REFERENCIAS</u>	247
<u>ANEXOS</u>	275

ÍNDICE D TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Clasificación de la Infección por el VIH-1 para adultos y adolescentes.	11
Tabla 2: Descripción de las categorías clínicas de la infección por el VIH-1 para adultos y adolescentes.	12
Tabla 3: Prevalencia de la ERC en diferentes cohortes y factores de riesgo relacionados.	48
Tabla 4: Prevalencia de HTA y de los factores de RCV clásicos en diferentes cohortes.	66
Tabla 5: Clasificación del patrón del perfil circadiano de la PA.	70
Tabla 6: Correlación entre los valores del ITB y la sintomatología clínica.	79
Tabla 7: Prevalencia de ITB anómalo y de los factores de RCV clásicos en las diferentes series.	82
Tabla 8: Definiciones de hipertensión arterial según los valores de la presión arterial en la consulta y ambulatorios.	99
Tabla 9: Clasificación de los patrones del ritmo circadiano de estudio.	110
Tabla 10: Relaciones de las medidas de presión arterial clínicas y ambulatorias.	112
Tabla 11: Características epidemiológicas, demográficas y clínicas de las variables continuas.	144
Tabla 12: Estadísticos descriptivos de las variables obtenidas con la MAPA.	155
Tabla 13: Categorías de la PA, según los valores de la consulta y de la MAPA.	156
Tabla 14: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en el normotensos e hipertensión definitiva.	161

Tabla 15: Variables asociadas a la función renal en normotensos e hipertensión definitiva.	162
Tabla 16: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas distribuidas por valores de PA.	164
Tabla 17: Variables asociadas a la función renal por valores de PA.	165
Tabla 18: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en hipertensión verdadera y enmascarada.	167
Tabla 19: Variables asociadas a la función renal en hipertensión verdadera y enmascarada.	168
Tabla 20: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en normotensos e hipertensión enmascarada.	170
Tabla 21: Variables asociadas a la función renal en normotensos e hipertensión enmascarada.	171
Tabla 22: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en hipertensión por MAPA y de bata blanca.	173
Tabla 23: Variables asociadas a la función renal en hipertensión por MAPA y de bata blanca.	174
Tabla 24: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en normotensos e hipertensión de bata blanca.	176
Tabla 25: Variables asociadas a la función renal en normotensos e hipertensión de bata blanca.	177

Tabla 26: Variables continuas de la MAPA en normotensión e hipertensión.	178
Tabla 27: Variables continuas de la MAPA en hipertensión verdadera y enmascarada.	179
Tabla 28: Variables continuas de la MAPA en normotensos e hipertensión enmascarada.	180
Tabla 29: Variables continuas de la MAPA en normotensos e hipertensión de bata blanca.	181
Tabla 30: Variables continuas de la MAPA en hipertensión por MAPA e hipertensión de bata blanca.	182
Tabla 31: Variables continuas de la MAPA por categorías del patrón circadiano sistólico.	183
Tabla 32: Variables continuas de la MAPA por categorías del patrón circadiano diastólico.	184
Tabla 33: Variables continuas de la MAPA y tabaquismo.	185
Tabla 34: Variables continuas de la MAPA y VHC.	186
Tabla 35: Variables continuas de la MAPA y cociente CD4/CD8.	187
Tabla 36: Distribución de los patrones circadianos sistólico y diastólico por valores de presión arterial.	189
Tabla 37: Distribución de los patrones circadianos en normotensos e hipertensión definitiva.	190
Tabla 38: Distribución de los patrones circadianos en hipertensión verdadera y enmascarada.	191
Tabla 39: Distribución de los patrones circadianos en normotensos e hipertensión enmascarada.	192

Tabla 40: Distribución de los patrones circadianos en hipertensión arterial por MAPA e hipertensión de bata blanca.	193
Tabla 41: Distribución de los patrones circadianos en normotensos e hipertensión de bata blanca.	194
Tabla 42: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en el patrón circadiano sistólico.	196
Tabla 43: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en el patrón circadiano diastólico.	198
Tabla 44: Distribución por carga sistólica diurna mayor del 25%.	200
Tabla 45: Distribución por carga diastólica diurna mayor del 25%.	202
Tabla 46: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en función del RCV estratificado.	204
Tabla 47: Riesgo cardiovascular estratificado por valores de presión arterial y patrones circadianos.	205
Tabla 48: Variables asociadas al ITB en normotensión e hipertensión, y por valores de la presión arterial obtenidos con la MAPA.	206
Tabla 49: Variables asociadas al ITB por categorías de la presión arterial establecidas por la MAPA.	207
Tabla 50: Variables asociadas al ITB por tipos de patrones circadianos.	208
Tabla 51: Variables asociadas al ITB y riesgo cardiovascular estratificado.	209
Tabla 52: Relación entre el Cuestionario de Edimburgo e ITB.	210
Tabla 53: Frecuencias por género del grupo de donantes y el grupo VIH+.	212
Tabla 54: Frecuencias por edad del grupo de donantes y el grupo VIH+.	213
Tabla 55: Frecuencias por HTA del grupo de donantes y el grupo VIH+.	215
Tabla 56: Regresión logística sobre la presencia de HTA.	216

ÍNDICE D FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1:	Taxonomía del VIH.	4
Figura 2:	Estructura del VIH.	5
Figura 3:	Organización genómica del VIH.	6
Figura 4:	Ciclo replicativo del VIH.	7
Figura 5:	Epidemiología del VIH. Número estimado de personas que viven con el VIH distribuidos por regiones en 2013.	9
Figura 6:	Epidemiología del VIH. Número estimado de nuevos casos de infección por el VIH distribuidos por regiones en 2013.	9
Figura 7:	Curso típico de la Infección por el VIH no tratada.	16
Figura 8:	Evolución de los FARV aprobados por la FDA en EE.UU.	18
Figura 9:	Evolución de las combinaciones fijas de FARV aprobados por la FDA en EE.UU.	18
Figura 10:	Evolución del desarrollo de los FARV y mortalidad relacionada con el VIH en el Reino Unido.	19
Figura 11:	Evolución de las tasa de mortalidad por el VIH/SIDA total y por sexos en España (1981-2012).	20
Figura 12:	Estratificación del riesgo CV total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de ERC y ECV sintomática.	44
Figura 13:	Criterios SEEDO para definir la obesidad según el índice de masa corporal en adultos.	98
Figura 14:	Categorías de Albuminuria.	105

Figura 15: Clasificación en grados de la ERC. Categorías del Filtrado Glomerular.	105
Figura 16: Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria.	106
Figura 17: Descripción de la población de estudio.	120
Figura 18: Porcentaje de hombres y mujeres.	121
Figura 19: Histograma de frecuencias de edad.	121
Figura 20: Histograma de frecuencias por estratos de edad.	122
Figura 21: Histograma de frecuencias de IMC.	123
Figura 22: Histograma de frecuencias por estratos de IMC.	123
Figura 23: Frecuencia de HTA, DM, DL y tabaquismo.	124
Figura 24: Histograma de frecuencias por número de factores de riesgo CV.	125
Figura 25: Histograma de frecuencias por estratos de riesgo SCORE.	125
Figura 26: Histograma de frecuencias de tiempo de seguimiento.	126
Figura 27: Porcentaje de pacientes con diagnóstico de SIDA.	126
Figura 28: Histograma de frecuencias de nadir de linfocitos CD4.	127
Figura 29: Porcentaje de pacientes con nadir de CD4 menor de 200 céls/ μ l.	127
Figura 30: Porcentaje de pacientes con TAR en la actualidad.	128
Figura 31: Porcentaje de pacientes en tratamiento con IP e ITINAN.	128
Figura 32: Porcentaje de pacientes con exposición a tenofovir.	129
Figura 33: Porcentaje de pacientes infectados por el VHB y el VHC.	129
Figura 34: Histograma de frecuencias de linfocitos CD4.	130
Figura 35: Histograma de frecuencias por estratos de linfocitos CD4.	130
Figura 36: Histograma de frecuencias de cociente CD4/CD8.	131
Figura 37: Porcentaje de pacientes con cociente CD4/CD8 menor de 0,5.	131

Figura 38:	Porcentaje de pacientes con carga viral inferior a 50 copias/ml.	132
Figura 39:	Histograma de frecuencias de hematocrito.	133
Figura 40:	Histograma de frecuencias de urea y creatinina séricas.	134
Figura 41:	Histograma de frecuencias de fósforo sérico.	135
Figura 42:	Porcentaje de pacientes con fósforo sérico inferior a 2,5 mg/dl.	135
Figura 43:	Histograma de frecuencias de PCR.	136
Figura 44:	Histograma de frecuencias por estratos de PCR.	136
Figura 45:	Histograma de frecuencias de triglicéridos, colesterol total, cHDL y cLDL.	137
Figura 46:	Porcentaje de pacientes con TG y CT superior 200, cHDL inferior a 40 y cLDL superior a 130, en mg/dl.	138
Figura 47:	Histograma de frecuencias de albuminuria.	139
Figura 48:	Histograma de frecuencias por categorías de albuminuria.	139
Figura 49:	Porcentaje de pacientes con microhematuria y glucosuria.	140
Figura 50:	Histograma de frecuencias de la tasa de filtración glomerular según la fórmula CKD-EPI.	141
Figura 51:	Histograma de frecuencias por categorías KDIGO de la tasa de filtración glomerular según la fórmula CKD-EPI.	141
Figura 52:	Porcentaje de pacientes con ERC según la fórmula CKD-EPI.	142
Figura 53:	Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular.	142
Figura 54:	Porcentaje de pacientes con ERC global.	143
Figura 55:	Histograma de frecuencias del periodo de 24 horas de la MAPA.	146
Figura 56:	Histograma de frecuencias del periodo diurno de la MAPA.	148
Figura 57:	Histograma de frecuencias del periodo nocturno de la MAPA.	150

Figura 58: Histograma de frecuencias de las cargas de PA diurnas.	151
Figura 59: Porcentaje de pacientes con cargas de PA diurnas superiores al 25%.	151
Figura 60: Histograma de frecuencias de las cargas de PA nocturnas.	152
Figura 61: Porcentaje de pacientes con cargas de PA nocturnas superiores al 25%.	152
Figura 62: Histograma de frecuencias del patrón circadiano sistólico.	153
Figura 63: Histograma de frecuencias por categorías del patrón sistólico.	153
Figura 64: Histograma de frecuencias del patrón circadiano diastólico.	154
Figura 65: Histograma de frecuencias por categorías del patrón diastólico.	154
Figura 66: Distribución de los pacientes por valores de presión arterial.	156
Figura 67: Frecuencias de normotensión e hipertensión definitivas.	157
Figura 68: Histograma de frecuencias del ITB.	158
Figura 69: Porcentaje de pacientes por estratos de ITB.	158
Figura 70: Porcentaje de pacientes con cuestionario de Edimburgo positivo.	159
Figura 71: Frecuencias por sexos del grupo donante.	212
Figura 72: Histogramas de frecuencias por géneros del grupo de donantes y del grupo VIH+.	212
Figura 73: Histograma de frecuencias de edad del grupo donante.	213
Figura 74: Histogramas de frecuencias por edad del grupo de donantes y del grupo VIH+.	213
Figura 75: Histograma de frecuencias de PAS y PAD del grupo donante.	214
Figura 76: Prevalencia de HTA en el grupo donante.	214
Figura 77: Histogramas de frecuencias por HTA del grupo de donantes y del grupo VIH+.	215

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

μL	Microlitro
A/CR	Cociente albúmina/creatinina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AHA	American Heart Association
APROCO	AntiPROteásas Cohorte
ARN	Ácido Ribonucleico
BHS	British Society of Hypertension
CD4+	Linfocitos T CD4+
CD8+	Linfocitos T CD8+
CD4/CD8	Cociente Linfocitos T CD4/Linfocitos T CD8
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU
céls/μL	Células/microlitro
cHDL	Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cLDL	Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
CoRIS	Cohorte de la Red española de Investigación en SIDA
Cr	Creatinina
CD ^{día}	Carga diastólica día
CD ^{noche}	Carga diastólica noche
CS ^{día}	Carga sistólica día
CS ^{noche}	Carga sistólica noche
CT	Colesterol Total
CV	Cardiovascular
D:A:D	Data Collection of Adverse effect of anti-HIV drugs

DE	Desviación estándar
DIPd	Patrón dipping diastólico
DIPs	Patrón dipping sistólico
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
EAP	Enfermedad arterial periférica
EC	Enfermedad coronaria
ECV	Enfermedad cardiovascular
EE.II.	Extremidades inferiores
EE.UU.	Estados Unidos de América
EPIRCE	Estudio de Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FARV	Fármacos antiretrovirales
FC	Frecuencia cardiaca
FC ^{24h}	Frecuencia cardiaca de 24 horas
FC ^{día}	Frecuencia cardiaca del periodo diurno
FC ^{noche}	Frecuencia cardiaca del periodo nocturno
Fig	Figura
GEAM	Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas
GeSIDA	Grupo de Estudio de SIDA
GIM	Grosor de la íntima media carotídeo
gp	Glicoproteína

HERMES	HIV Exposure and Risk of Metabolic Syndrome
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HBsAg	Antígeno Australia para el virus de la hepatitis B
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
IE	Inhibidores de la entrada
IF	Inhibidores de la fusión
IgA	inmunoglobulina A
II	Inhibidores de la integrasa
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
IMCa	Íntima media carotídea
INE	Instituto Nacional de Estadística
INT	Integrasa
ITB	Índice Tobillo-Brazo
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos
Kb	Kilobase
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Kg/m ²	Kilogramos por metro cuadrado
LOD	Lesión de órgano diana

LPD	Lipodistrofia
LPG	Linfadenopatía Persistente Generalizada
lpm	latidos por minuto
LPS	Lipopolisacárido bacteriano
LTR	Secuencias largas repetidas
m ²	metro cuadrado
MACS	Multicenter AIDS Cohort study
MAHO	Microalbuminuria in the VIH-Infected Population of Oslo
MAPA	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg/dl	miligramos/decilitro
mg/g	miligramos/gramo
min	minuto
ml	mililitro
MM.II.	Miembros inferiores
mmHg	milímetros de mercurio
n	número de pacientes
NAVIH	Nefropatía asociada al VIH
nm	Nanómetro
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
OR	Odds ratio
P	Fósforo plasmático
p	p valor

P/CR	Cociente proteinuria/creatinina
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAD ^{24h}	Presión arterial diastólica de 24 horas
PAD ^{día}	Presión arterial diastólica del periodo diurno
PAD ^{noche}	Presión arterial diastólica del periodo nocturno
pág	página
PAM	Presión arterial media
PAM ^{24h}	Presión arterial media de 24 horas
PAM ^{día}	Presión arterial media del periodo diurno
PAM ^{noche}	Presión arterial media del periodo nocturno
PAS	Presión arterial sistólica
PAS ^{24h}	Presión arterial sistólica de 24 horas
PAS ^{día}	Presión arterial sistólica del periodo diurno
PAS ^{noche}	Presión arterial sistólica del periodo nocturno
PCR	Proteína C reactiva
PET	Tomografía por emisión de protones
PIUMA	Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale
PP	Presión de pulso
PP ^{24h}	Presión de pulso de 24 horas
PP ^{día}	Presión de pulso del periodo diurno
PP ^{noche}	Presión de pulso del periodo nocturno
PR	Proteasa
RCV	Riesgo cardiovascular

RI	Rango intercuartil
RR	Riesgo relativo
RT	Retrotranscriptasa
SCA	Síndrome coronario agudo
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SMART	Strategies for management of Antirretroviral Therapy
SPNS	Secretaria del Plan Nacional sobre el SIDA
TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TFGe	Tasa de Filtrado Glomerular estimada
TG	Triglicéridos
TI	Transcriptasa Inversa
Ur	Urea
USRDS	United States Renal Data System
VACS	Veterans Aging Cohort Study
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VIH-	Personas no infectadas por el VIH
VIH+	Personas infectadas por el VIH
VIS	Virus de la Inmunodeficiencia del Simio
WISH	Women's Interagency HIV Study

INTRODUCCIÓN

1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIH.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en humanos, que se caracteriza por la disminución del número de linfocitos T CD4+ colaboradores, y que conduce a una disfunción progresiva del sistema inmunológico. Este suceso permite el desarrollo de infecciones oportunistas y tumores que llevan a la muerte del paciente.

Fue descubierto y considerado como el agente de la epidemia de SIDA, en 1983, por el equipo francés del Instituto Pasteur de París, dirigido por el virólogo Luc Montagnier. Con la colaboración de Françoise Barré-Sinoussi, lograron desarrollar un anticuerpo que identificaba a los infectados entre los grupos de riesgo. Finalmente, en 2008, ambos investigadores galos fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina, por el descubrimiento del VIH.

1.1.- TAXONOMÍA DEL VIH

Es un virus ARN clasificado dentro de la familia de los retrovirus humanos (*Retroviridae*) y perteneciente al género *Lentivirus*, que fue identificado en 1983¹. Su origen se remonta a múltiples transmisiones zoonóticas del virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) desde diversos primates no humanos que tuvieron lugar en África central y occidental a principios del siglo XX² (**Figura 1**)

Los retrovirus se caracterizan por tener como material genético ARN en la partícula viral y ADN cuando se encuentran en la célula, debido a la acción de una enzima denominada transcriptasa inversa o retrotranscriptasa (RT). Se clasifican en tres subfamilias o géneros: Oncovirinae, Lentivirinae y Espumavirinae.

Los lentivirus son virus causantes de enfermedades progresivas de lento desarrollo y que se caracterizan por provocar la reducción del número de células T CD4+ y graves trastornos inmunológicos y neurológicos³.

En la actualidad, se conocen dos tipos de virus VIH: El VIH-1, muy virulento y de distribución ubicua y dispersa por todo el mundo y el tipo VIH-2, menos patogénico, focalizado en el oeste de África⁴.



Figura 1: Taxonomía del VIH.

1.2.- ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VIRUS VIH-1

El virus VIH-1 está constituido por una partícula esférica de aproximadamente 100 nm. Se compone de: a) Una nucleocápside icosaédrica, denominada core, donde se localiza el genoma viral, formado por dos moléculas de ARN monocatenario y varias proteínas de actividad enzimática; y b) una envuelta lípido-proteica derivada de la célula huésped, en la que se localizan dos glicoproteínas mirales (la gp 120 y la gp 41) importantes desde el punto de vista patogenético⁵ (**Figura 2**).

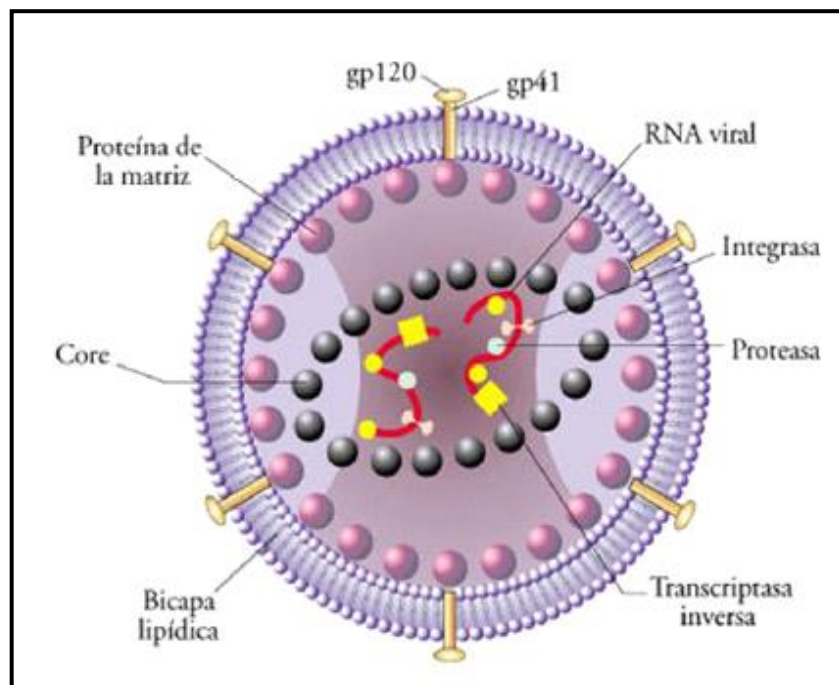


Figura 2: Estructura del VIH.

El genoma del VIH es un ARN de cadena única formado por dos hebras idénticas de 9,8 Kb de polaridad positiva. Contiene tres genes estructurales principales: *gag*, *pol* y *env* que son comunes a todos los retrovirus. El gen *gag* codifica principalmente las proteínas estructurales que conforman la matriz, la cápside y la nucleocápside. El gen *pol* codifica a las proteínas virales proteasa (PR), transcriptasa inversa (TI) e integrasa (INT) que participan en la maduración viral, síntesis de ADN a

partir del ARN del virus y en su integración en el genoma celular, respectivamente. El gen *env* codifica el precursor de las glicoproteínas de la envoltura. Además, el VIH-1 posee varios genes reguladores (*tat*, *vif*, *vpr*, *vpu*, y *nef*), esenciales para que se lleve a cabo el ciclo viral⁶. En ambos extremos del genoma viral se encuentran dos regiones de secuencias repetidas, típicas de los retrovirus, denominadas LTR (*long terminal repeat*) (Figura 3).

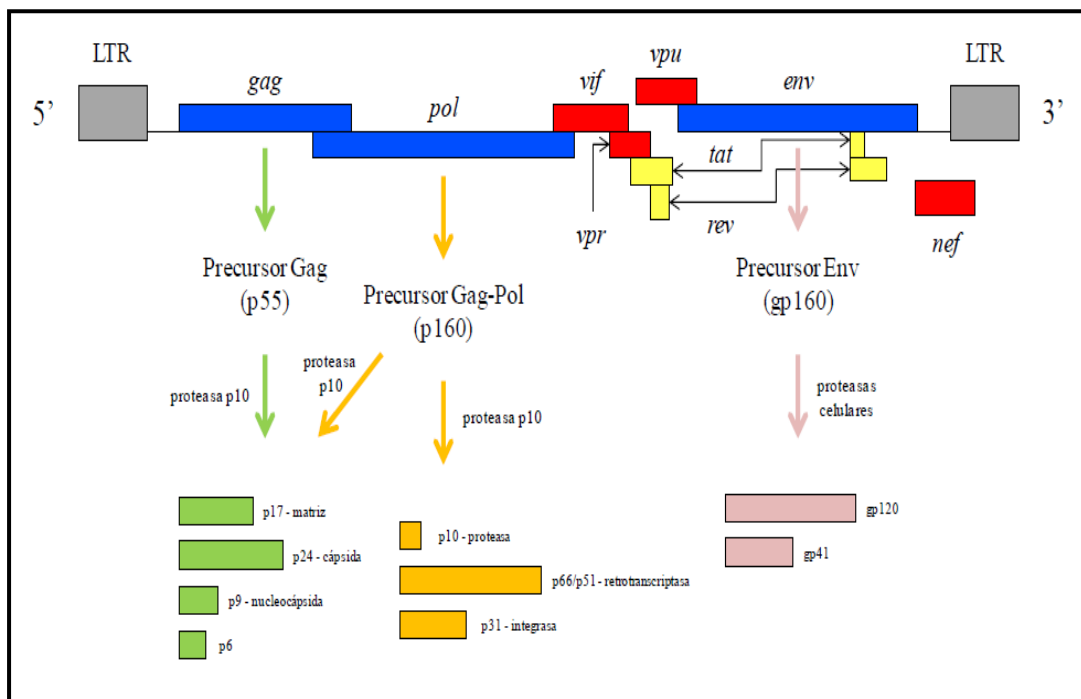


Figura 3: Organización genómica del VIH.

1.3.- CICLO BIOLÓGICO DE INFECCIÓN DEL VIRUS VIH-1

El ciclo infectivo y de replicación se resume en las siguientes etapas (**Figura 4**):

- (1) **Fusión y entrada del VIH:** las glicoproteínas gp 120 y gp 41 de envoltura del VIH, interaccionan con la membrana de la célula diana (linfocitos T CD4+ principalmente), vaciando su contenido dentro de la célula. Esta fase culmina con la integración/liberación del genoma viral a nivel intracelular
- (2) **Integración:** la enzima viral transcriptasa inversa copia el ARN viral en una hebra de ADN bicatenario (ADN proviral), y lo transporta al interior del núcleo de la célula diana para unirse al ADN celular por la enzima integrasa.
- (3) **Transcripción y traducción:** la célula se divide y transcribe el ADN viral formando cadenas largas de proteínas virales.
- (4) **Ensamblaje:** Los grupos de proteínas virales se juntan para el ensamblaje de los nuevos virus.
- (5) **Salida y maduración:** los virus inmaduros salen por gemación llevándose parte de la membrana celular, la proteasa forma las cadenas virales del virus que conforman el núcleo viral, formando un nuevo virus infectivo, generando la progenie infecciosa.

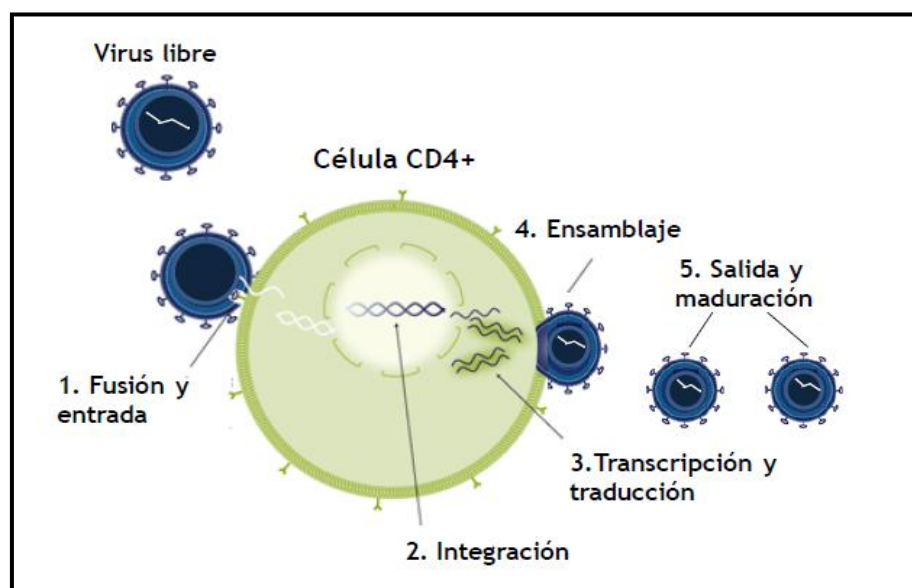


Figura 4: Ciclo replicativo del VIH.

El VIH, una vez integrado puede permanecer latente, manteniendo una replicación viral residual o experimentar una replicación masiva y extenderse por todo el organismo⁷. De hecho, se ha demostrado que durante este periodo de latencia, existe una intensa replicación viral en pacientes no tratados. El que el virus permanezca latente o no depende de factores virales, inmunológicos y celulares⁸. El ciclo infectivo termina con la salida de nuevos viriones por gemación. La duración de un ciclo infeccioso del VIH está estimada, en condiciones *in vivo*, en aproximadamente, de 1 a 2 días⁹.

1.4.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

El último informe del Programa Conjunto de las Naciones Unidas y de la OMS sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), publicado en Julio de 2014, estima en 35 millones el número de personas portadoras de VIH en el mundo, con una incidencia de nuevos diagnósticos de infección de 2,1 millones (**Figuras 5 y 6**), y una mortalidad por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) de 1,5 millones. Especialmente dramática resulta la situación en la región de África Subsahariana donde viven el 68% de los pacientes¹⁰.

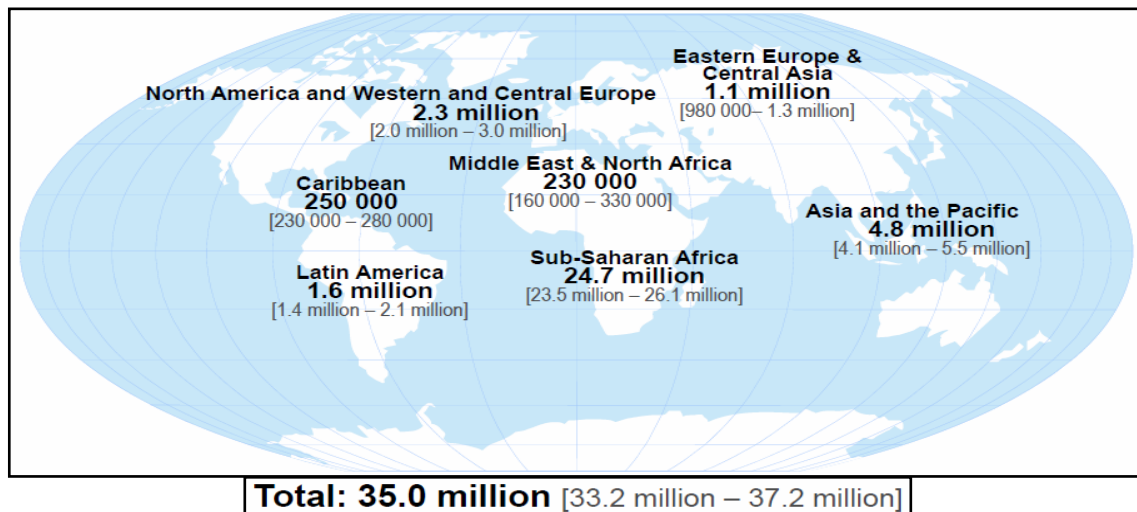


Figura 5: Epidemiología del VIH. Número estimado de personas que viven con el VIH distribuidos por regiones en 2013. Fuente: ONUSIDA, 2014¹⁰.

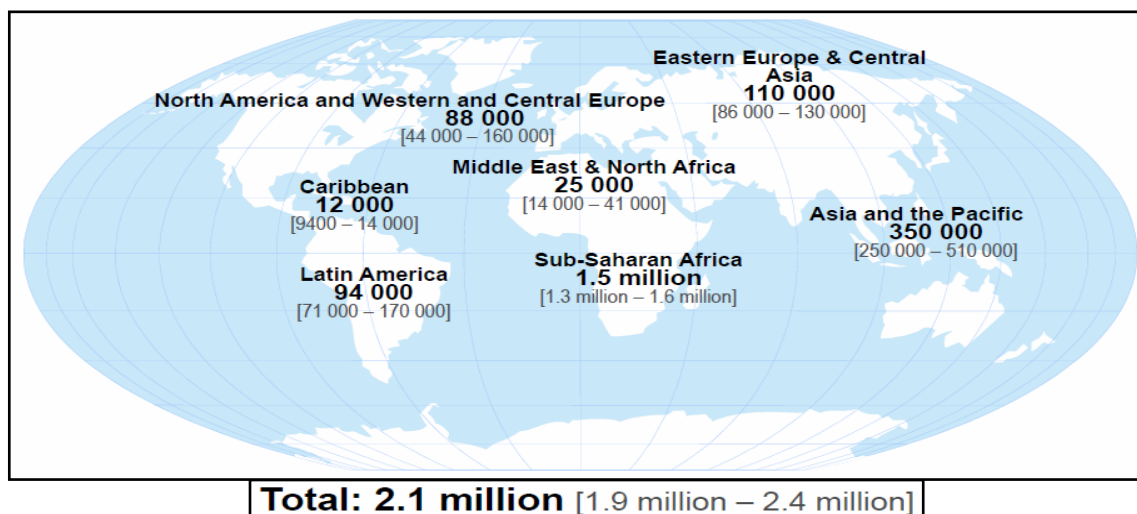


Figura 6: Epidemiología del VIH. Número estimado de nuevos casos de infección por el VIH distribuidos por regiones en 2013. Fuente: ONUSIDA, 2014¹⁰.

Desde finales de la década de los 90, se ha producido una modificación progresiva de la historia natural de la infección por el VIH, con un descenso mantenido en el número anual de nuevas infecciones de VIH, y una reducción de muertes relacionadas con SIDA¹¹. Este fenómeno, se observa fundamentalmente en los países más desarrollados, donde existe un mayor acceso a nuevos tratamientos antirretrovirales, consiguiendo controlar la replicación del virus, modificando de forma espectacular el pronóstico de las personas infectadas, mejorando la calidad de vida y obteniendo una esperanza de vida similar a la de la población general¹². Esta nueva situación, que implica un aumento en la supervivencia, hace que la infección por el VIH pase a considerarse como una enfermedad crónica, existiendo un incremento en la proporción de muertes por otras causas y el desarrollo de patologías, que en décadas previas se consideraron menos relevantes¹³.

1.5.- HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

1.5.1.- MANIFESTACIONES Y CATEGORÍAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH

El VIH es el agente causal de una enfermedad progresiva, más o menos prolongada, que culmina con la destrucción prácticamente completa de la inmunidad celular (linfocitos CD4+) y la muerte del individuo afectado. Es un ejemplo único de infección viral persistente que causa replicación viral y enfermedad crónica en el 100% de los casos.

Desde su descubrimiento, se ha progresado en el conocimiento de cómo la replicación viral y la disminución de los CD4+, eran los principales responsables de la evolución de la enfermedad. Así, las definiciones de caso y la clasificación de la infección por el VIH en diferentes estadios, se han modificado en numerosas ocasiones. En 1993, los CDC (Center for Disease Control and Prevention; Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU.), establecen la clasificación actualmente vigente de la enfermedad por el VIH, basada en el número de CD4+ y en diferentes manifestaciones que se incluyen en distintas categorías clínicas¹⁴ (**Tablas 1 y 2**).

Categorías según el recuento de CD4+	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A	B	C
≥ 500/μL (>29%)	A1	B1	C1*
499-200μL (28-15%)	A2	B2	C2*
≤ 199/μL (<14%)	A3*	B3*	C3*

* Las categorías A3, B3 y C marcan la condición de SIDA en EE.UU. En Europa, dicha condición está limitada exclusivamente al estadio C.

Tabla 1: Clasificación de la Infección por el VIH-1 para adultos y adolescentes. Propuesta por los CDC, en vigor desde Enero 1993. Fuente: MMWR Rep 1992; 41:1¹⁵.

<p>Categoría clínica A</p>	<p>Asintomáticos con/sin linfadenopatía generalizada persistente y/o síndrome antirretroviral agudo</p>
<p>Categoría clínica B (procesos no incluidos en la categoría C)</p>	<p>Angiomatosis bacilar, candidiasis oral recidivante (muguet), candidiasis vulvovaginal persistente con pobre respuesta a tratamientos, displasia cervical leve-moderada o carcinoma "in situ", síntomas constitucionales: fiebre o diarrea inexplicada de > 1 mes evolución, leucoplasia vellosa oral, herpes zoster (> 1 episodio o afectación extensa > 1 dermatomo), púrpura trombocitopénica idiopática, listeriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, neuropatía periférica.</p>
<p>Categoría clínica C (complicaciones definitorias de SIDA)</p>	<p>Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica, carcinoma de cervix invasivo*, coccidiomicosis diseminada, histoplasmosis diseminada, criptococosis diseminada y meníngea, neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>. (PCP) (actualmente <i>Pneumocystis jirovecii</i>), criptosporidiasis (diarrea > 1 mes), toxoplasmosis cerebral/pulmonar, isosporidiasis crónica, neumonía bacteriana recurrente*, sepsis recurrente por <i>Salmonella entérica</i> no typhi, tuberculosis pulmonar*, extrapulmonar y diseminada, infección diseminada o extrapulmonar por <i>Mycobacterium avium</i> o <i>M. kansasii</i>, infección diseminada o extrapulmonar por otras micobacterias, encefalopatía por el VIH, retinitis-encefalitis o infección diseminada por citomagalo virus, leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC), síndrome caquectizante ("wasting syndrome"), Sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt o equivalente, linfoma inmunoblástico o equivalente, linfoma cerebral primario.</p> <p>* Categorías clínicas, incorporadas a la nueva definición de SIDA en 1993, y aceptadas por la OMS para Europa.</p>

Tabla 2: Descripción de las categorías clínicas de la Infección por el VIH-1 para adultos y adolescentes. Propuesta por los CDC, en vigor desde Enero 1993. Fuente: MMWR Rep 1992; 41:1¹⁵.

1.5.2.- HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

En relación al curso natural de la infección por el VIH, desde la entrada del virus en el organismo, se pueden definir las siguientes fases, a pesar de que no siempre son identificadas clínicamente (**Figura 7**):

1. Fase de transmisión viral:

Esta primera etapa viene determinada por la penetración del virus en el organismo. Existen tres modos fundamentales de transmisión del VIH: transmisión sexual, parenteral y vertical o de la madre al feto. Dado que las vías de transmisión y los cambios epidemiológicos observados en ellas, no son objeto del estudio actual, no se profundizará en su análisis.

2. Fase Aguda. (también llamada: Infección Primaria o Primoinfección, Síndrome Retroviral Agudo. Incluye la Etapas de Seroconversión o Síndrome de Seroconversión Aguda):

Se inicia en el momento del contagio. Independientemente del mecanismo de transmisión, el virus se disemina, infectando a las células expuestas, especialmente del tejido linfoide y de los ganglios linfáticos. Transcurridas entre 2-6 semanas del contagio, un 30% de los casos, cursan de forma asintomática, pasando totalmente desapercibida y la identificación sólo es posible de forma retrospectiva. El 70% restante, puede debutar con síntomas, si bien es cierto que con frecuencia, estos síntomas son inespecíficos, interpretándolos como cuadros virales no filiados, dificultando y retrasando el diagnóstico de la infección por el VIH¹⁶.

El Síndrome Retroviral Agudo es un cuadro clínico que se asemeja a la mononucleosis infecciosa, que dura entre 10 y 15 días. Cursa con fiebre, cefalea, linfadenopatías, mialgias, faringitis no exudativa y rash generalizado y hepatoesplenomegalia¹⁷. Analíticamente, se observan alteraciones inespecíficas como leucopenia, trombopenia e hipertransaminasemia. Con menor frecuencia puede aparecer clínica neurológica y/o infecciones oportunistas debido al profundo deterioro inmunológico.

Desde el punto de vista de la viremia, esta etapa se caracteriza por una elevada carga viral, para posteriormente, en un plazo de semanas o meses, alcanzarse una situación de equilibrio, al desencadenarse una respuesta inmunitaria específica. En relación a la cifra de linfocitos T CD4, se observa un descenso inicial moderado y luego más paulatino, bien por destrucción o por redistribución, con un aumento de la cifra de linfocitos T CD8, hasta invertirse la relación de éstos en sangre, permaneciendo invertida hasta la resolución de la fase aguda.

En la mayoría de los pacientes, se produce la Seroconversión, en un plazo de 4 a 10 semanas después del contagio, utilizando las nuevas técnicas diagnósticas. A los 6 meses, más del 95% de los enfermos, presentan positividad serológica. La media del tiempo de exposición hasta la seroconversión, ha sido establecida en 63 días¹⁸.

3. Fase Crónica (que incluye el Periodo de Latencia Clínica o Infección Asintomática y la Infección con Sintomatología Precoz):

En esta fase existe una inmunidad relativamente preservada. Comienza con una disminución importante de la carga viral, generada por una respuesta T citotóxica, hasta alcanzarse un equilibrio dinámico entre la producción y

aclaramiento del virus. El periodo de latencia clínica, se caracteriza por la ausencia de manifestaciones clínicas con una inmunidad relativamente preservada y una intensísima replicación viral. Los pacientes se encuentran asintomáticos, a excepción de la posibilidad de presentar fenómenos relacionados con dicha respuesta, como la Linfadenopatía Persistente Generalizada (LPG), Trombopenia asociada al VIH, etc. La LPG es definida por la aparición de dos o más adenopatías mayores de 1 cm, en dos o más cadenas ganglionares no contiguas y extrainguinales.

La fase crónica culmina con el desarrollo de manifestaciones clínicas no definitorias de SIDA y que desde el punto de vista práctico, se corresponde con la categoría clínica B de acuerdo con la clasificación propuesta por el CDC en 1993¹⁵.

La velocidad de progresión es muy variable de unos individuos a otros, siendo la duración de esta fase, entre 7 y 10 años en el 50% de los pacientes.

4. Fase Final (también denominada SIDA):

En esta etapa, el individuo posee un sistema inmunológico muy debilitado. Se caracteriza por la aparición de un bajo recuento celular de linfocitos T CD4 (< 200 céls/ μ L), un aumento de la replicación viral y una disminución de la respuesta citotóxica específica frente al VIH. Como consecuencia de ello, aparecen las manifestaciones clínicas que pueden o no, ser definitorias de SIDA. Se produce el desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias y síntomas constitucionales, llegando al fallecimiento del portador.

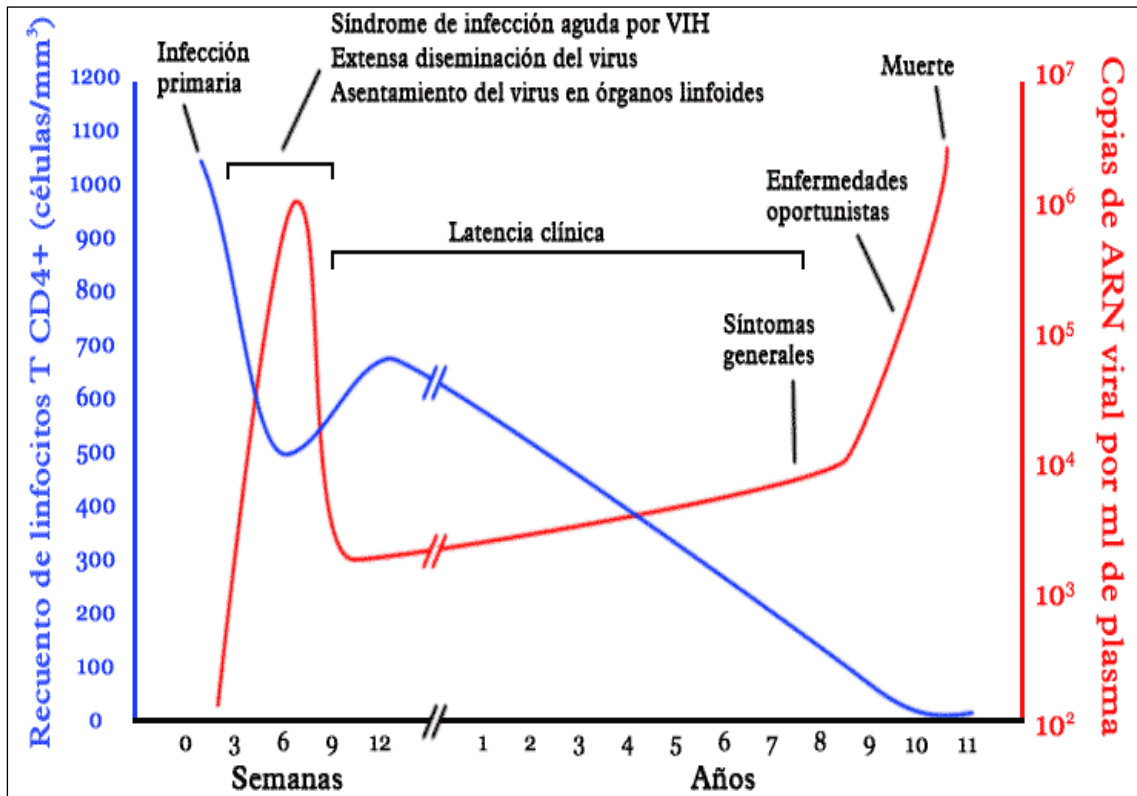


Figura 7: Curso típico de la Infección por el VIH no tratada. Adaptada de Pantaleo et al¹⁹.

2.- IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Desde 1982 hasta 1996 la infección por el VIH era considerada una enfermedad mortal de forma irremediable, ya que conforme avanzaba la inmunodepresión, la mayoría de los pacientes terminaban desarrollando alguna enfermedad definitoria de SIDA.

En el año 1987, sólo seis años después de la aparición de los primeros casos de SIDA, se aprobó el uso clínico de zidovudina (ZDV), como primer fármaco antirretroviral (FARV) para el tratamiento de la infección por el VIH, perteneciente al grupo farmacológico de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). A partir de ese momento comienzan a desarrollarse otros ITIAN, que, primero en monoterapia y más tarde en combinaciones dobles fueron utilizados a lo largo de la siguiente década. A pesar del uso combinado, los ITIAN solamente podían producir supresión viral transitoria y la necesidad de administrar altas dosis, generaba una elevada toxicidad. Este hecho, asociado al rápido desarrollo de mutaciones de resistencia frente a estos FARV llevó de manera indefectible, al fracaso de ambas estrategias terapéuticas y a la investigación de nuevos FARV durante los años subsiguientes (**Figura 8**)²⁰⁻²¹.

Es a mediados de la década de los 90, cuando se introduce un nuevo grupo farmacológico, los inhibidores de la proteasa (IP). Se observó que, con la adición de un IP a una pareja de ITIAN se conseguía suprimir de forma eficaz y duradera la capacidad replicativa del virus. Esta reducción era de tal magnitud que la carga viral llegaba a hacerse indetectable en más del 50-80% de los pacientes. También se comprobó que este efecto se mantenía por periodos superiores a un año, a diferencia de lo que ocurría con los regímenes previos basados exclusivamente en biterapias y

monoterapias de ITIAN ²²⁻²³. Por ello, a estas combinaciones de tratamiento que incluían un IP y dos ITIAN (**Figura 9**), fueron denominadas “tratamiento antirretroviral de gran actividad” (TARGA), simplificándose como TAR. Posteriormente, se obtuvieron resultados similares sustituyendo el IP por un tercer grupo de fármacos llamados inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos (ITINAN).

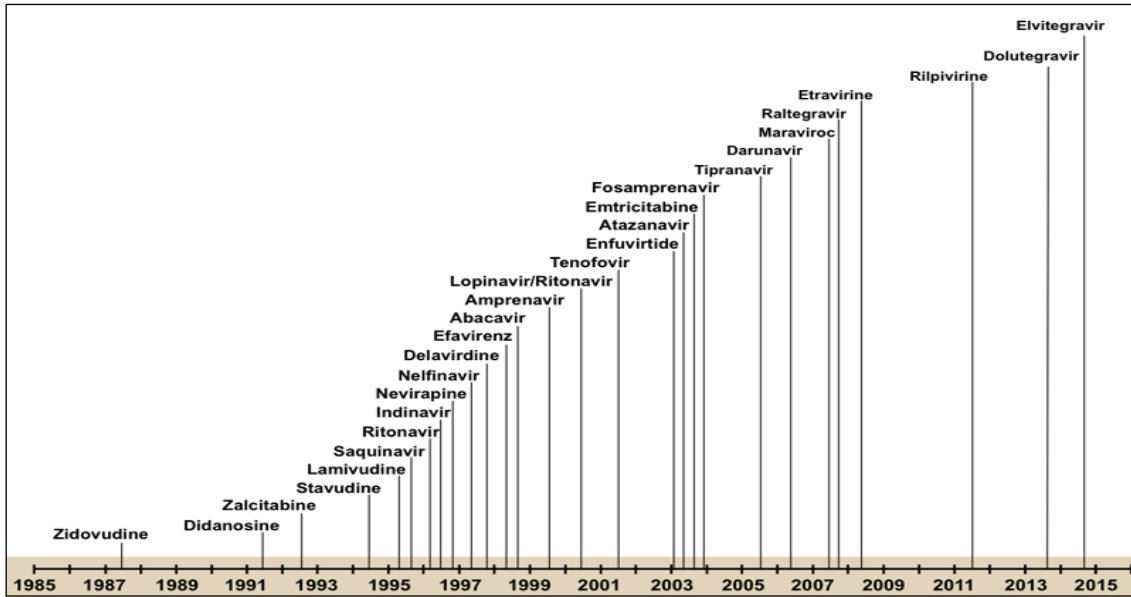


Figura 8: Evolución de los FARV aprobados por la FDA (Food Drug Assistance) en EE.UU., hasta Marzo de 2015. Fuente: www.hivwebstudy.org ²⁴.

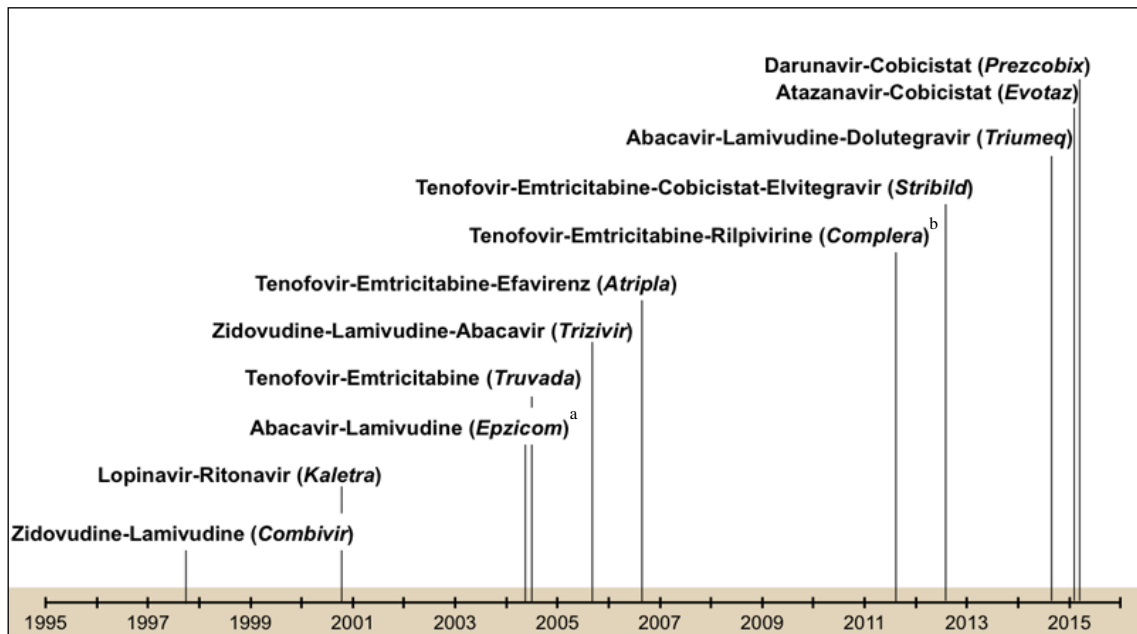


Figura 9: Evolución de las combinaciones fijas de FARV aprobados por la FDA (Food Drug Assistance) en EE.UU., hasta Marzo de 2015. Fuente: www.hivwebstudy.org ²⁴. En Europa, el nombre comercial es Kivexa^a e Eviplera^b.

Con posterioridad, numerosos estudios y la práctica clínica acumulada, han confirmado que el TAR, si se utiliza adecuadamente, puede mantener suprimida la replicación viral de forma indefinida, impidiendo que se desarrollen mutaciones de resistencia frente a los FARV. Este beneficio virológico se asocia casi siempre con una repoblación de linfocitos T CD4 y con una importante reducción de la morbi-mortalidad relacionada con la infección por el VIH.

Tras la generalización del TAR se pudo comprobar una marcada disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y consecuentemente de la mortalidad. Por otro lado, la extraordinaria recuperación inmunológica con el TAR permitió la interrupción de la profilaxis primaria y secundaria de muchas infecciones oportunistas, hecho inconcebible en la era preTAR. Desde el punto de vista epidemiológico, se considera un instrumento eficaz para prevenir la transmisión sexual del VIH. A consecuencia de la disminución de la morbilidad en los pacientes infectados por el VIH, hemos asistido a una disminución drástica de la mortalidad por SIDA (**Figura 10**)²⁵.

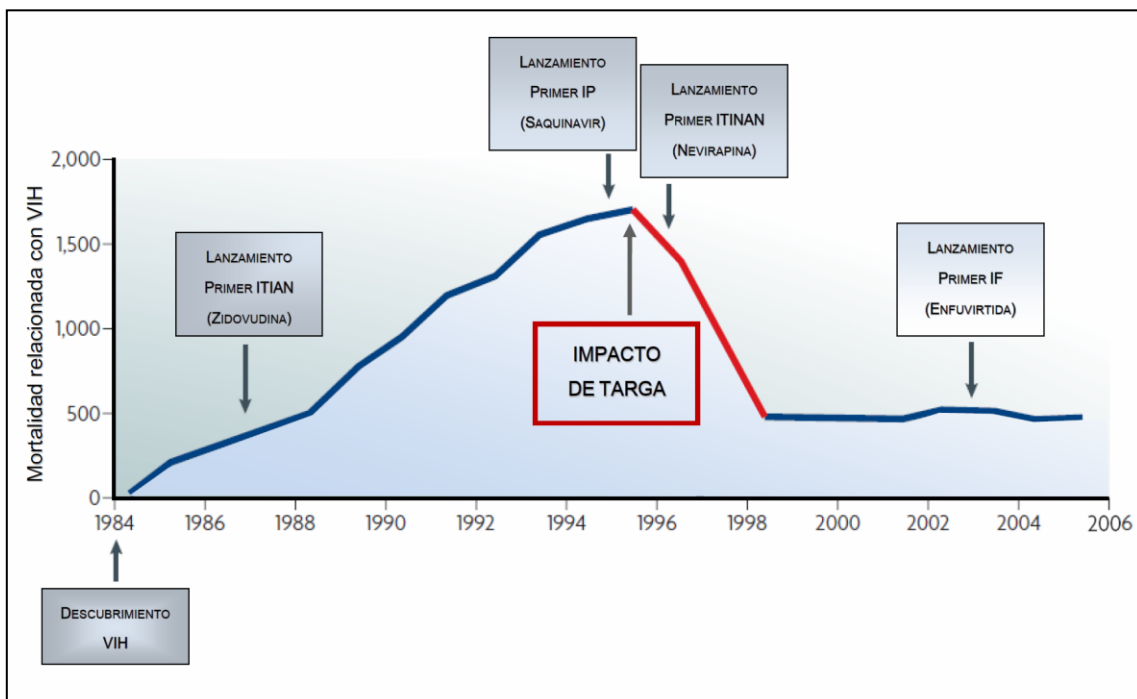


Figura 10: Evolución del desarrollo de los FARV y mortalidad relacionada con el VIH en el Reino Unido. Adaptada de Overtsteegen L²⁰.

Con el TAR, ha mejorado radicalmente el pronóstico y la supervivencia de los paciente infectados por el VIH, con una importante disminución de la tasa de mortalidad global (**Figuras 10 y 11**). Actualmente, en el mundo desarrollado, una elevada proporción de individuos tienen, no sólo una calidad de vida y una funcionalidad socio-familiar-laboral, sino lo que es más significativo, una esperanza de vida, extrapolable a la de la población general. Todo ello ha generado un interés creciente por otras situaciones comórbidas y se ha profundizado en el conocimiento y estudio de otras patologías, que en décadas previas eran consideradas menos relevantes, que en la actualidad, son de suma importancia en la evolución de los enfermos.

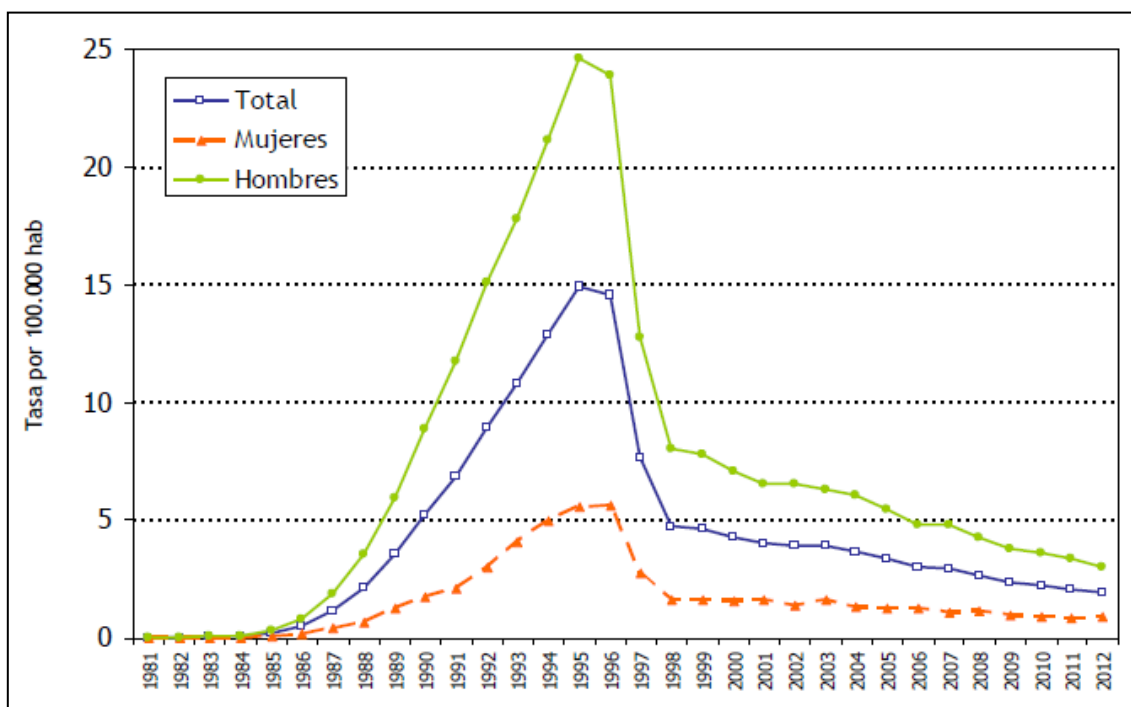


Figura 11: Evolución de las tasa de mortalidad por el VIH/SIDA total y por sexos en España (1981-2012). Fuente: Registro Nacional de Mortalidad. INE²⁶.

Otra consecuencia de la generalización del TAR ha sido el cambio en las causas de morbilidad en pacientes infectados por el VIH. Estudios del CDC y de EuroSida han demostrado la disminución de prácticamente todas la enfermedades definitorias de SIDA, salvo el cáncer de cuello de útero y los linfomas no Hodgkin. Este

hecho hace que las causas más frecuentes de mortalidad en las personas con SIDA ya no sean las infecciones oportunistas ni las enfermedades definatorias de SIDA, sino procesos crónicos como: hepatopatía crónica (viral, enólica etc.), neoplasias no definatorias de SIDA, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bacteriemia/septicemia, etc., similares a las que aparecen en la población general.

En los últimos años, con el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, se han añadido al arsenal terapéutico otros grupos de fármacos: inhibidores de la entrada, IE; inhibidores de la fusión, IF; inhibidores de la integrasa, II. Con todos ellos, se amplían las posibilidades de tratamiento para pacientes con patrones resistentes o fracasos virológicos a los grupos clásicos, siendo excepcionales los pacientes que no pueden recibir un TAR eficaz por multirresistencia del VIH. En el **Anexo 1** (pág. 277), se enumeran los FARV utilizados en España y recomendados por el panel de expertos de GeSIDA (Grupo de estudio de SIDA) y Plan Nacional sobre SIDA, con última actualización de Enero de 2015²⁷.

3.- RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

A pesar de los numerosos estudios publicados durante la última década, hasta el momento, la información sobre el riesgo cardiovascular (RCV) de los pacientes con infección por el VIH es limitada. Igual que ocurre en la población general, el aumento en la esperanza de vida, con el consecuente envejecimiento progresivo (debido fundamentalmente a la disminución de la mortalidad asociada al SIDA relacionada con la introducción del TAR), ha contribuido al aumento en la prevalencia de factores de RCV, tales como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) Como resultado final, se observa un incremento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV)²⁸, siendo una de las principales causa de muerte no relacionadas con la infección por el VIH²⁹.

En la actualidad, existen suficientes evidencias científicas, que avalan un incremento en el riesgo de desarrollar ECV entre los sujetos infectados, de 2 a 7 veces superior, dependiendo de las fuentes utilizadas, con respecto a la población general. Triant et al³⁰, en 2007, diseñaron un estudio observacional, con una muestra de 3.851 seropositivos que compararon un grupo control de 26.142 personas no infectadas, observando que la tasa Infarto Agudo de Miocardio (IAM) era mayor entre los infectados por el VIH (11,3 frente a 6,98%; IC= 95%). Además, encontraron una mayor prevalencia de factores de RCV, entre ellos, la DM (11,5 frente a 6,6%), la dislipemia (23,3 frente a 17,6%) y la HTA (21,2 frente a 15,9%). Posteriormente, Durand et al³¹, desarrollaron un estudio caso-control en Canadá, con una cohorte de 7.053 pacientes VIH+, observando un mayor riesgo de IAM. Lang et al³², encontraron resultados extrapolables, al estimar la incidencia de IAM en una cohorte obtenida del registro hospitalario francés de VIH. Entre estas publicaciones, cabe destacar, por su amplio

tamaño muestral y potencia estadística, la de Freiberg et al³³, que diseñaron un estudio de cohortes retrospectivo, incluyendo a 27.379 infectados, recogidos de la cohorte de la Administración de Veteranos de EE.UU (VACS, Veterans Aging Cohort Study). Se realizó un análisis ajustado según la presencia de tabaquismo y otros factores de RCV clásicos y se demostró que la tasa de incidencia de IAM fue significativamente mayor entre los pacientes VIH+.

Un reciente estudio transversal, publicado en 2104, por el grupo holandés de Schouten et al³⁴, analizó el riesgo de comorbilidad asociada a la edad (incluyendo enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal, ósea y neoplásica) en una cohorte de 540 individuos seropositivos. Hallaron que el IAM, la HTA, la Enfermedad Arterial Periférica (EAP) y el deterioro de la función renal, eran significativamente más prevalente entre los sujetos infectados.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se han postulado diferentes mecanismos que tratan de justificar ese aumento de RCV en pacientes infectados por el VIH. Cronológicamente, la mayor prevalencia de factores de RCV clásicos en la población seropositiva y, en menor medida la susceptibilidad genética, fue la primera hipótesis en aparecer, para explicar el aumento de la morbimortalidad cardiovascular (CV). Posteriormente, los avances del conocimiento, apoyándose en observaciones basadas en la evidencia, se centraron en el TAR, en sus efectos secundarios y complicaciones a largo plazo. En la actualidad, las investigaciones se dirigen hacia factores relacionados con el propio virus y otros copatógenos, más específicamente, al papel de la activación inmune y el fenómeno inflamatorio crónico mediado por el VIH. El verdadero mecanismo subyacente, es probable que refleje una interacción compleja y combinada de todos los factores enumerados, con especial importancia de la repercusión

inmunológica e inflamatoria en el desarrollo de la arterioesclerosis prematura y el envejecimiento acelerado³⁵.

En cualquier caso, el grado en que los factores de RCV clásicos, la exposición al TAR y la infección por el VIH *per sé*, contribuyen de forma individual, al incremento del riesgo de ECV en la población infectada, es desconocido en el momento actual.

3.1.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS

Los factores de RCV tradicionales, incluyendo la dislipemia (DL), la diabetes mellitus (DM), el tabaquismo y la hipertensión arterial (HTA) son frecuentes entre la población infectada, y han sido estudiados en numerosos trabajos con resultados contradictorios. Con el objetivo de aportar información práctica desde el punto de vista asistencial, y proporcionar estrategias de tratamiento adecuadas a cada paciente, en Enero de 2015, un grupo de expertos formado por el Grupo de Estudios sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaria del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), han elaborado el Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana³⁶.

Dada la importancia de la HTA como factor de RCV mayor independiente y cuyo estudio es el objeto principal de la presente tesis doctoral, se dedica un capítulo separado al análisis de su repercusión sobre la ECV en pacientes infectados por el VIH, exponiendo las principales investigaciones publicadas hasta el momento actual.

3.1.1.- TABAQUISMO:

En relación al tabaquismo, continúa siendo por sí mismo, el mayor factor de RCV modificable, que contribuye a la morbimortalidad prematura y el más frecuente, sobre todo, en países occidentales y en individuos que tiene un menor nivel de estudios. Su prevalencia es sensiblemente superior a la de la población general, estimándose cercana al 50-80%³⁷, aunque durante los últimos años, en España, se ha objetivado un descenso del hábito tabáquico, en probable relación con la prohibición de fumar en locales cerrados. Prácticamente, en todas las publicaciones que han analizado el RCV en la población infectada por el VIH, con individuos no infectados, se ha descrito una mayor frecuencia de tabaquismo³⁴. Así, Savès et al³⁸, describieron una cohorte de 274

pacientes infectados, que compararon con una muestra de la población general de similares características, encontrando una prevalencia más elevada de fumadores entre los enfermos VIH+ (en varones, 56,6% frente a 32,7%, y en mujeres, 58% frente a 28,1%).

Recientemente, Tron et al³⁹, estratificaron una muestra de 3.019 pacientes infectados según la edad, sexo, procedencia (inmigrantes/nativos), nivel educativo y tendencia sexual, concluyendo que existe una mayor prevalencia de tabaquismo en la mayoría de los subgrupos, con una mayor dificultad para el abandono tabáquico, con respecto a la población general.

A nivel nacional, Calvo-Sánchez et al⁴⁰, en 2013, diseñaron dos estudios paralelos caso-control, para determinar la contribución por separado al Síndrome Coronario Agudo (SCA), del tabaquismo, la DM y la HTA. Estratificaron la muestra en 4 subgrupos: sujetos VIH+ con (n=57) y sin AP de SCA (n=173) y sujetos VIH- con (n=168) y sin AP de SCA (n=171). Entre los participantes seropositivos, observaron que los factores de riesgo independientes para la cardiopatía isquémica fueron el tabaquismo (OR 4,091; IC 95%; p< 0,0001) y la historia familiar de ECV (OR 7,676; IC 95%; p= 0,0003). También, cabe destacar la encuesta multicéntrica de Estrada et al⁴¹, recientemente publicada, en la que se incluyeron 895 pacientes VIH+ (72% de varones y edad media de 45,7 años), objetivando que el tabaquismo era el factor de riesgo más prevalente (54%), seguido de la dislipemia (48,6%) y la HTA (38,6%).

Por último, Helleberg et al⁴², han publicado un trabajo, en el que incluyen a 17.995 individuos infectados, reclutados de una base de datos internacional (Europa y EE.UU.), la Cohorte de Colaboración de TAR, estimando una proporción de fumadores del 60% y una mayor mortalidad de causa cardiovascular y neoplasia no relacionadas con el SIDA, con respecto a los no fumadores. Además, ese exceso de mortalidad entre

los fumadores activos, se acentúa con la edad y se estima que aquellos individuos con un adecuado cumplimiento de TAR, pierden más años de vida por fumar que por la propia infección por el VIH.

3.1.2.- DISLIPEMIA:

Numerosos estudios han demostrado de forma consistente una elevada prevalencia de dislipemia entre los pacientes seropositivos, con y sin TAR. De hecho, en la era pre-TAR, ya se habían notificado alteraciones en el metabolismo lipídico en casos de fase de SIDA, tal y como publicaron en 1992 Grunfeld et al⁴³, en una serie de 14 sujetos con hipertrigliceridemia. Posteriormente, en 2003, Riddler et al⁴⁴, en el estudio MACS (Multicenter AIDS Cohort Study), describieron un descenso de los niveles de CT, cHDL y cLDL en una cohorte de 50 individuos post-seroconversión.

El patrón dislipémico más frecuente observado en este tipo enfermos, suele ser una dislipemia aterogénica, caracterizada por cHDL bajo y TG elevados y elevaciones variables de CT y cLDL. Existe un predominio de partículas cLDL aterogénicas pequeñas y densas, que ocasiona un mayor riesgo ateroembólico.

Hadigan et al⁴⁵, estudiaron una muestra de 71 sujetos seropositivos cotejándolos con 213 controles sanos, hallando una mayor tendencia a la hipertrigliceridemia y disminución de cHDL en los pacientes infectados que presentaban lipodistrofia. En 2009, Duprez et al⁴⁶, analizaron el perfil lipídico de 248 personas infectadas con antecedentes de ECV, comparándolo con 480 controles no infectados y demostraron que el RCV en paciente VIH+, estaba asociado con niveles menores de partículas pequeñas y grandes de cHDL, independientemente de otros factores de riesgo.

Una vez establecido la existencia de alteraciones lipídicas en el VIH, conviene destacar que al objetivar anomalías metabólicas asociadas al uso de determinados fármacos antirretrovirales, la mayoría de las publicaciones recientes se dirigen a

analizar el papel fisiopatológico de las diferentes pautas de TAR, sobre estas alteraciones, como veremos en el apartado 3.2. (Impacto del TAR sobre el riesgo cardiovascular, pág.32). Además, en la actualidad, no se conoce con certeza la causa de dicho cambio en el perfil lipídico, aunque se ha postulado un mecanismo dependiente del virus *per sé*⁴⁷.

3.1.3.- ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO:

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa constituyen un factor de riesgo determinante para el desarrollo de ECV, mayor cuanto más tiempo de exposición a la hiperglucemia. En la población general, la DM se considera un equivalente coronario. Sin embargo, existe controversia en los pacientes infectados por el VIH.

Determinar la prevalencia y la incidencia de la DM en la población infectada por el VIH es complicado, debido a múltiples factores de confusión derivados de la heterogeneidad inherente de las diferentes series analizadas y de la diferente sensibilidad de las técnicas de diagnóstico utilizadas⁴⁸. Igual que ocurre con las anormalidades lipídicas, las investigaciones se han centrado en los efectos deletéreos de la medicación antirretroviral sobre el metabolismo de la glucosa. A pesar de que existen pocas evidencias del incremento de la prevalencia de DM en la era pre-TAR, es bien conocido el papel diabetógeno de ciertos fármacos utilizados en el VIH, que se desarrollará en el apartado 3.2 (pág. 32).

A principios de la década de los 90, Hommes et al⁴⁹, describieron un aumento de la tasa de aclaramiento de la insulina y de la sensibilidad insulínica en tejidos periféricos en una serie de 10 varones con infección VIH sintomática. Independientemente de las complicaciones del TAR, es probable que la presencia de factores de RCV clásicos (historia familiar, edad, tabaquismo e índice de masa corporal elevado) tengan un papel importante en desarrollo de la DM.

No obstante, de acuerdo con el Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH³⁶, publicado recientemente, se asume que la prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en nuestro medio, es mayor en los pacientes con infección por el VIH, con un rango que varía entre el 10-25%, y el 5-10% de nuevos diagnósticos de DM. Se estima que la incidencia de DM es 4 veces mayor que en la población general.

3.1.4.- SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA:

Además de la exposición a determinados factores de RCV, determinadas ECV, como es el caso de la enfermedad coronaria (EC), tienen un fuerte componente hereditario. Con el estudio del genoma humano, se han identificado variantes genéticas que contribuyen a aumentar el riesgo de enfermedad coronaria en la población general. Sin embargo, en pacientes infectados por el VIH existen escasas referencias bibliográficas que relacionen el RCV y la predisposición genética.

El estudio de mayor importancia publicado hasta el momento actual, es el de Rotger et al⁵⁰, que diseñaron un estudio observacional con un periodo de seguimiento de 9 años, describiendo una cohorte de 571 cardiópatas infectados por el VIH que compararon con un grupo control, también infectado, de similares características, de 1304 sujetos sin cardiopatía. Tras los análisis estadísticos pertinentes, encontraron una puntuación de riesgo genético desfavorable basada en 23 polimorfismos de un solo nucleótido, para la enfermedad coronaria. Observaron que el riesgo de cardiopatía isquémica atribuible a dichos polimorfismos, era equiparable al riesgo asociado a los factores de RCV clásico o al que confiere la exposición a ciertos regímenes de TAR.

3.1.5.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO MODIFICABLES:

La edad, el sexo, la raza/etnia, y la presencia de historia familiar o personal de cualquier tipo de evento CV (fundamentalmente, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz o personales de un proceso isquémico), son los principales factores de riesgo no modificables, relacionados con el desarrollo de patología CV, universalmente aceptados, no sólo en la población general, sino también en la población infectada por el VIH. Conviene recordar que entre estas circunstancias no variables, está incluida la predisposición genética.

La mayoría de estudios descriptivos que valoran la incidencia de ECV en pacientes con VIH, al realizar el análisis multivariante, ajustan las variables en función de este tipo de factores, sobre todo, la edad, el género, la raza. Esto da una idea de la importante contribución de dichos factores a la patología CV.

En relación a la edad, se asume de manera indudable que es el principal determinante del riesgo CV elevado evaluado por escalas. De hecho, la mayoría de las publicaciones³⁴, estratifican a los participantes en diferentes grupos etarios, como se puede observar en el estudio de Freiberg et al⁵¹, en la famosa cohorte VACS (Veterans Aging Cohort Study, de la Administración de Veteranos de los EE.UU), de más de 27.000 participantes, en la que se objetiva un aumento en la incidencia de IAM en los seropositivos, con respecto a sujetos no infectados (HR 1,48; IC 95%). Estos hallazgos se mantiene al estratificar la muestra por grupos de edad, objetivando un mayor riesgo para edades mayores: de los 40 a 49 años, la HR fue de 2 frente a 1,5; de los 50 a 59 años, la HR fue de 3,9 frente a 2,2; de los 60 a 69 años, la HR fue de 5 frente a 3,3 ($p < 0.05$ en todas ellas). Asimismo, la importancia de la edad como predictor de ECV, fue observada por Friis-Moller et al⁵², en la cohorte D:A:D (Data collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs), de más de 22.000 seropositivos. En la cohorte prospectiva

multicéntrica nacional CoRIS (Cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA), también se estableció que la edad era el principal determinante de RCV⁵³.

Con respecto al sexo, el género masculino, se ha establecido como otro importante factor de riesgo CV. En esta línea, en la publicación de Savès et al³⁸, anteriormente citada, se observa una clara diferencia del riesgo estimado atribuible al tabaquismo para la enfermedad coronaria, entre ambos sexos en los pacientes VIH+, siendo sensiblemente más alto en los hombres que en las mujeres (65% frente al 29%).

Acerca de la raza, la comunidad científica ha aceptado una mayor disposición de las personas de raza afroamericana a presentar patología CV, fundamentalmente asociado a una mayor incidencia de HTA y DM, debido a aspectos genéticos, socioculturales y ambientales. En la actualidad, no existen estudios en la población infectada por el VIH, que comparen el RCV entre diferentes etnias, si bien es cierto, que en las cohortes más representativas, como la de la Administración de Veteranos de los EE.UU, estratifican y ajustan a los participantes en función de su origen racial⁵⁴.

Los antecedentes familiares de ECV, también han sido postulados con un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la patología CV³⁴. Un claro ejemplo, se expone en el estudio sobre la contribución al SCA de Calvo-Sánchez et al⁴⁰, previamente mencionado (pág. 26).

3.2.- IMPACTO DEL TAR SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR

La introducción del TAR, a mediados de la década de los 90, ha conseguido una drástica reducción de la mortalidad en los pacientes infectados por el VIH, marcando un hito en el pronóstico y la evolución de estos pacientes^{25,55-56}. Con el aumento de la supervivencia, ha crecido el interés por el incremento de la mortalidad de causa cardiovascular y, datos recientes apuntan a que el TAR, puede contribuir de forma relevante²⁸⁻²⁹.

Una de las primeras publicaciones que notificaron efectos deletéreos de la medicación antirretroviral, fue la de Henry et al⁵⁷, que en 1998, revisaron una serie de 124 pacientes tratados con Inhibidores de la Proteasa (IP), encontrando una elevada tasa de dislipemia y dos casos aislados de cardiopatía isquémica en varones menores de 40 años. Estos hallazgos impulsaron nuevas investigaciones respecto a las complicaciones cardiovasculares relacionadas con el TAR.

El grupo de estudio D:A:D diseñó un trabajo observacional y prospectivo, con una mediana de seguimiento de 3 años, que incluyó a 23.468 sujetos infectados por el VIH, residentes en Australia, Europa y EE.UU. Objetivaron, que el riesgo de presentar Infarto Agudo de Miocardio (IAM), aumentaba un 26% por año de tratamiento antirretrovírico, de forma acumulativa, durante los 4 a 6 años de exposición al TAR, particularmente, entre individuos mayores, con replicación viral suprimida⁵⁸. Posteriormente, surgieron estudios secundarios del estudio D:A:D, que analizaron por separado el papel causal de diferentes grupos farmacológicos. Friis-Moller et al⁵⁹, registraron 345 casos de IAM, tras una mediana de seguimiento de 4,5 años. Se realizó un ajuste de los resultados por diferentes factores de RCV (sexo, edad, raza, antecedentes familiares, HTA, DM, etc.), sin incluir la dislipemia, y se encontró un mayor riesgo relativo por año de seguimiento, en el grupo con IP con respecto al grupo

con ITINAN (RR, 1.16 frente a 1.05). Al evaluar la dislipemia en el análisis multivariante, el RR asociado al uso de IP fue de 1.10, por lo que la asociación entre IP e IAM parece explicarse, en parte, por el efecto sobre los lípidos.

En la cohorte canadiense de Durand et al³¹, anteriormente comentada, en la que se incluyeron 7.053 infectados por el VIH, que se compararon con un grupo control de 27.681 individuos no infectados, se demostró una mayor incidencia de IAM entre los sujetos infectados (RR 3,88 frente a 2,21; IC 95%). En un análisis secundario, se evaluaron los factores de riesgo asociados a la aparición de cardiopatía isquémica entre los participantes seropositivos, encontrando asociación con determinados fármacos antirretrovíricos con IC 95%: abacavir (OR 1,79; p= 0.02), efavirenz (OR 1,83; p= 0.004), lopinavir (OR 1,98; p= 0.004) y ritonavir (OR 2,29; p< 0.0001).

En relación al metabolismo hidrocarbonado, la exposición al TAR se ha asociado con resistencia a la insulina y aumento en la incidencia de DM. Como ya se ha hecho referencia previamente, es difícil conocer con exactitud, datos epidemiológicos veraces relativos a la DM, derivado de los múltiples factores de confusión existente (diferentes definiciones de DM, diferentes tratamientos, técnicas de diagnóstico, variabilidad de las poblaciones estudiadas, etc.). En el estudio MACS (Multicenter AIDS Cohort Study), Brown et al⁶⁰, analizaron durante un periodo de seguimiento de 4 años, la prevalencia y la incidencia de DM en una cohorte de 568 varones infectados, de los cuales 411 recibían TAR, comparándola con un grupo de 710 hombres seronegativos. Objetivaron que la incidencia de la DM entre infectados expuestos al TAR, era 4 veces superior que en los individuos no infectados, reportando una prevalencia de DM del 14%. Además, encontraron que el riesgo relativo de desarrollar hiperinsulinemia por cada año de seguimiento, era del 8% en aquellos pacientes con ITIAN, sin aumentar dicho riesgo en relación a los IP o a los ITINAN.

En 2007, Tien et al⁶¹, diseñaron un estudio prospectivo con un periodo de seguimiento superior a 6 años, para determinar y comparar la incidencia de DM entre 1524 pacientes infectadas no diabéticas y 564 mujeres no infectadas sin DM. Encontraron una tasa de incidencia entre las infectadas sin TAR reciente, las infectadas con TAR basado en IP e infectadas con TAR no basado en IP de, 1.53, 2.5 y 2.89, respectivamente, concluyendo que la exposición acumulativa a fármacos ITIAN, se asocia con un incremento en la incidencia de DM. Posteriormente, en un análisis secundario de la ya mencionada cohorte D:A:D, De Witt et al⁶², notificaron, que dentro de la familia de los ITIAN, la estavudina (d4T) era el fármaco con mayor poder diabetógeno.

No obstante, los ITIAN no han sido los únicos fármacos antirretrovirales que se han asociado a alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Estudio in vitro con IP, han demostrado que inducen resistencia insulínica, probablemente por reducir la actividad de la isoforma Glut4 del transportador de glucosa al interior del adipocito y del músculo esquelético⁶³. Se ha descrito una prevalencia de intolerancia a la glucosa en sujetos tratados con IP de hasta el 16%⁶⁴.

En relación a la interrupción del TAR, en el estudio SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy), El-Sadr et al⁶⁵, llevaron a cabo un ensayo clínico que contó con 5.472 pacientes de varios países. Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria bien para permanecer en un brazo de conservación del tratamiento (interrupción de la terapia antirretroviral una vez el recuento de células CD4 llega a 350 céls/ μ L, y reiniciar la terapia cuando cae a 250 céls/ μ L) o para continuar tomando TAR sin interrupción. Tras una mediana de seguimiento de 16 meses, hubo que suspender el estudio prematuramente, por motivos de seguridad, al observar que los pacientes que abandonaban el TAR tenían un aumento de la mortalidad por

prácticamente todas las causas de muerte, incluidas las causas CV. Se notificó un aumento del riesgo de grandes eventos CV. Probablemente, se deba a que el abandono de la medicación se traduzca en una reactivación de la replicación viral y de la inflamación, confiriendo un empeoramiento en la calidad de vida, con un mayor riesgo de enfermedad. Así, se ha establecido la hipótesis de que la supresión viral mantenida conlleva un efecto cardioprotector *per se*.

A pesar de que la gran mayoría de publicaciones demuestran un mayor riesgo relativo cardiovascular en aquellos enfermos que siguen una pauta TAR, conviene destacar una excepción importante. Bozzette et al⁶⁶, centraron su estudio en el análisis de la cohorte de la Administración de Veteranos de EE.UU, evaluando el RCV de manera retrospectiva, en una muestra de 36.766 infectados por el VIH, durante un periodo de seguimiento de 8,5 años. Entre 1995 y 2001, observaron un descenso en la mortalidad global del 75 %, tras la introducción del TAR, sin constatar un aumento en la mortalidad por causas cardiovasculares, ni diferencias entre pacientes tratados y no tratados. De hecho, los ingresos debidos a mortalidad CV descendieron de 1,7 a 0,9 cada 100 pacientes por año. Estos hallazgos, no cambiaron en una extensión de dicho trabajo, que incluyó a 41.213 pacientes. No se encontraron diferencias significativamente estadísticas en la proporción de eventos CV severos a los 24, 48 y 72 meses de exposición al TAR entre ambos grupos⁶⁷. La razón que justifique estas discrepancias con respecto a la mayoría de los estudios, no se conoce, pero parece estar en relación con un mayor riesgo CV de base al ser una población de más edad.

En contraste, Desai et al⁶⁸, en un estudio observacional sobre la misma cohorte de la Administración de Veteranos, publicado en Abril de 2015, caracterizaron la exposición al TAR (tanto en combinación, como de manera aislada) y el riesgo de eventos CV, incluyendo el IAM, el ictus, y la necesidad de intervencionismo coronario.

Entre los 934 eventos incidentes, observaron que el riesgo estaba aumentado en aquellos individuos que seguían terapia con abacabir, efavirenz, lamivudina y zidovudina, con OR entre 1,4 y 1.53. Además se objetivó que cinco combinaciones de fármacos se asociaban significativamente a un incremento del riesgo, y todas ellas incluían lamivudina. Así, y según los resultados de este trabajo con importante tamaño muestral, se podría establecer, que en dicha cohorte de veteranos, la exposición al TAR, tanto en combinaciones fijas como por separado, está asociado a un incremento moderado del riesgo de evento CV.

Por lo tanto, y en resumen, existen numerosas evidencias científicas que avalan la relación entre TAR, y en especial los IP, con la aparición de complicaciones metabólicas, en forma de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, que pueden contribuir al aumento de la morbilidad cardiovascular. Sin embargo, su efecto global sobre la mortalidad es muy positivo.

3.3.- IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Las líneas de investigación en el momento actual, van orientadas al conocimiento del efecto de la propia infección crónica por el VIH, sobre la aterogénesis, la disfunción endotelial y las alteraciones de la coagulación, de las que deriva, en definitiva, el incremento del riesgo CV. Las posibles funciones de la activación inmune y del proceso de inflamación crónica como motores de la enfermedad CV, han sido estudiadas durante la última década en numerosas publicaciones.

En la población general, la comunidad científica asume de manera generalizada, que la inflamación es clave para el desarrollo de la aterosclerosis, y se cree que esta idea es aplicable a la población infectada por el VIH. Es bien conocido, que un proceso inflamatorio activo, genera alteración de las células endoteliales y promueve fenómenos protrombóticos que desembocan en la ruptura y liberación de la placa aterosclerótica que suponen el trasfondo fisiopatológico de la ECV. Diferentes autores y grupos de estudio intentan demostrar la relación causal de la inflamación y dicha ECV.

Subramanian et al⁶⁹, en 2012, mediante el uso de la Tomografía por Emisión de Protones (PET), analizaron el grado de inflamación de la pared arterial en un grupo de 27 pacientes VIH+ bajo TAR, con enfermedad bien controlada y sin cardiopatía conocida, y lo compararon con dos grupos de pacientes controles no infectados, con y sin enfermedad aterosclerótica diagnosticada, emparejando los individuos por sexo, edad y la presencia de factores de riesgo clásicos. Hallaron que la inflamación arterial de la aorta en los sujetos infectados, era significativamente mayor que entre los controles no infectados sin aterosclerosis previa y similar a los controles con enfermedad aterosclerótica.

En la población seropositiva, determinados biomarcadores/parámetros inflamatorios circulantes, se han relacionado con distintas circunstancias que tienen implicación en el *status* cardiovascular.

Armah et al⁷⁰, demostraron que los niveles plasmáticos de Interleucina-6 (IL-6), citoquina proinflamatoria con supuesto efecto directo sobre la enfermedad coronaria en personas no infectadas, eran significativamente mayores en aquellos individuos infectados con mayor carga viral y menor recuento de linfocitos CD4, es decir, persona con enfermedad pobremente controlada. Esos niveles séricos elevados, también se observaron en los D-dímeros y el sCD14, sugiriendo que la replicación viral continuada y la depleción inmunológica contribuyen al incremento de moléculas proinflamatorias, alteraciones de la coagulación y activación monocítica, respectivamente.

Hsue et al⁷¹, estudiaron a 300 personas infectadas, durante una mediana de seguimiento de 2,4 años, objetivando una elevación de la Proteína C Reactiva (PCR), el marcador inflamatorio más estudiado, en la población infectada y su asociación de manera independiente con una mayor progresión del engrosamiento de la Íntima-Media Carotídea (IMCa), evidenciando un incremento de la aterosclerosis subclínica.

En relación a los eventos CV y mortalidad, cabe destacar dos publicaciones. En la primera, Triant et al⁷², realizaron un trabajo incluyendo más de 70.000 sujetos, de los cuales, 487 eran VIH+, y encontraron que tanto la propia infección por el VIH como el aumento de la PCR estaban independientemente asociados con un mayor riesgo de IAM y que en los pacientes VIH+ con PCR elevada presentaban un marcado incremento del riesgo relativo de IAM. En la segunda, Tien et al⁷³, demostraron como el fibrinógeno y la PCR eran predictores independientes y potentes de mortalidad entre los pacientes VIH. Además sugieren, que incluso en aquellos individuos con un estado inmunológico

más preservado (linfocitos T CD4 > 500 céls/ μ L), la inflamación se mantiene como un importante factor de riesgo de mortalidad.

Recientemente, en un análisis secundario del ya comentado estudio SMART, Duprez et al⁷⁴, evaluaron el valor predictivo de la PCR, la IL-6 y los D-dímeros, sobre la morbimortalidad de causa CV, observando una asociación con el incremento del riesgo CV independiente de otros factores de RCV.

Con estos datos, es obvio pensar que la inflamación se intensifica en la infección por el VIH no controlada. Además, hay numerosos estudios que demuestran la existencia de una inflamación crónica persistente y una activación inmunológica residual tras pautas eficaces de TAR, que alcanzaban la supresión virológica. Este hecho, puede justificar las elevadas tasas de ECV. Entre los estudios publicados, el más representativo es el de Hsue et al⁷⁵, en el que se evaluó en qué grado la toxicidad del TAR, la inmunodepresión y la inflamación crónica, contribuían al exceso de riesgo CV. Para ello, centraron su análisis en un grupo singular de infectados por el VIH, que consiguen mantener unos niveles indetectables de carga viral y recuento de linfocitos T CD4 preservados a largo plazo, sin necesidad de TAR, los llamados “controladores de élite”. Observaron que estos sujetos presentaban un aumento de la aterosclerosis, no atribuible ni al tratamiento, ni a la carga viral, ni a la inmunodeficiencia, focalizando el precoz engrosamiento de IMCa, en el papel del proceso inflamatorio crónico. Resultados similares en dicho subgrupo poblacional, se objetivaron a nivel coronario, mediante el uso angiografía coronaria por Tomografía Computerizada⁷⁶.

Con respecto al efecto de la activación del sistema inmune de manera aislada, existen escasas referencias bibliográficas en comparación con la inflamación. Acerca de recuento de linfocitos T CD4 y la carga viral, las evidencias no son consistentes, a pesar de que la mayoría de los estudios sugieren que un menor recuento y una mayor carga, se

asocian a un incremento del RCV. Así, Van Lelyveld et al⁷⁷, en un análisis retrospectivo de 3068 seropositivos, de los cuales 57 sufrieron un evento CV mayor (IAM o Ictus), objetivaron un mayor RR de afectación CV a los 5 años, en aquellos pacientes con peor recuperación inmunológica (CD4 < 200 céls/ μ L). En Marzo de 2014, Droz et al⁷⁸, en una cohorte multicéntrica de más de 27.000 pacientes infectados, describieron un descenso del 25% en el riesgo de IAM por cada incremento de 300 células en el recuento de CD4, así como un valor predictivo en niveles elevados de RNA viral. En contraste, en el estudio D:A:D, no se encontró asociación entre el nadir de Linfocitos CD4, pico de carga viral e incidencia de IAM⁵⁸.

Actualmente, las vías específicas de la respuesta inmune están siendo investigadas. De hecho, existen evidencias que sugieren que la activación monocítica desempeña un papel potencialmente importante en el desarrollo de aterosclerosis en los infectados por el VIH. Funderburg et al⁷⁹, examinaron los fenotipos de activación de las diferentes subpoblaciones de monocitos en individuos infectados, y hallaron que presentaban un perfil de activación semejante al de personas no infectadas que habían sufrido un Síndrome Coronario Agudo (SCA). Subramanian et al⁶⁹, en la publicación ya comentada, encontraron como un marcador soluble específico de la expresión monocítica y macrofágica, el sCD163 (componente extracelular del receptor hemoglobina-haptoglobina CD163), se asociaba con el grado de inflamación de la pared arterial aórtica, reforzando la hipótesis de la activación inmune como precursora de la ECV en el VIH. Dicho marcador, también se asoció de manera significativa con una mayor prevalencia de la vulnerabilidad de la placa coronaria⁸⁰. El sCD14, forma soluble de un co-receptor para la detección del lipopolisacárido (LPS) bacteriano, también se ha relacionado con la progresión del engrosamiento de la IMCa⁸¹ y se han descrito niveles elevados en la población infectada⁷⁰.

Al igual que ocurre con la inflamación, hay estudios en contra de esta asociación. Longenecker et al⁸², no encontraron relación entre ningún marcador de activación monocítica, incluyendo el sCD14 y sCD163, y el desarrollo de aterosclerosis carotídea, pero sí, con elevados niveles de inflamación y activación de los linfocitos T CD8. De hecho, no sólo se ha analizado el papel de los complejo monocito-macrófago, sino que se ha estudiado el comportamiento de otras poblaciones celulares.

La activación de los linfocitos T, tanto CD4 como CD8, se ha vinculado a progresión de la enfermedad. Varios trabajos han demostrado la relación entre la activación linfocítica CD4 y CD8, con la patogénesis de la ECV en el VIH, pero en la actualidad, los resultados no son plenamente consistentes. Kaplan et al⁸³⁻⁸⁴, reclutaron una cohorte de 115 mujeres infectadas por el VIH y observaron como los cambios en la proporción de la activación y senescencia del sistema inmune, se asocian con alteraciones carotídeas subclínicas, sobre todo con la rigidez, sugiriendo que las poblaciones proinflamatorias de linfocitos T producen cambios vasculares funcionales y/o estructurales. En relación al cociente de linfocitos CD4/CD8, valores inferiores a 0,8, se han postulado como un marcador de activación/senescencia inmune y como un predictor independiente de la mortalidad en pacientes infectados por el VIH debida a patologías no definitorias de SIDA. Menozzi et al⁸⁵, analizaron una población de 914 individuos infectados y observaron como un cociente CD4/CD8 bajo, se asociaba de manera significativa, con una mayor prevalencia de eventos CV.

En conclusión, durante la última década, han surgido numerosas publicaciones que avalan la asociación, tanto de un componente inflamatorio crónico, como un factor relacionado con la activación del sistema inmune, con el incremento de riesgo CV. Esto, apoya la hipótesis, que ambos mecanismos presentan un papel importante en la

fisiopatología de la aterosclerosis precoz observada en la infección por el VIH. No obstante, es necesario la realización de nuevos estudios, incluso traslacionales y genéticos, que confirmen de manera consistente dichos resultados, para tener un conocimiento más exhaustivo de la intersección entre VIH y ECV, con el objetivo final de establecer estrategias terapéuticas coordinadas y multidisciplinarias, que reduzcan la morbi-mortalidad de causa cardiovascular entre la población infectada por el VIH.

3.4.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, RIESGO CARDIOVASCULAR E HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH.

Las personas infectadas por el VIH, presentan un elevado riesgo potencial de padecer Enfermedad Renal Crónica (ERC), debido a la combinación de una serie de factores, como son: la exposición al virus VIH *per sé*, la aparición de sobreinfecciones, la supresión inmunológica, el uso de fármacos nefrotóxicos y el efecto de numerosos factores de riesgo renal tradicionales, tales como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el tabaquismo. En la actualidad, al igual que ocurre con la patología cardiovascular con la que se encuentra estrechamente relacionada, existe un interés creciente por la ERC, planteándose discrepancias tanto en prevalencia como en los factores implicados en su desarrollo.

Con el envejecimiento creciente de la población seropositiva, la exposición prolongada al TAR y a la HTA, la prevalencia de la ERC, está incrementándose progresivamente. Según los datos del Registro Estadounidense de Enfermedades Renales, el USRDS (United States Renal Data System), en 2014, la HTA y la DM, dos de los más importantes factores de riesgo CV clásicos, presentan una elevada prevalencia entre los enfermos con ERC, del 74 y del 55,7%, respectivamente⁸⁶. Además, ambas suponen más del 70% de las diferentes etiologías, que condicionan la progresión de la enfermedad hasta la fase terminal, que viene definida por una TFGe ≤ 15 ml/min/1,73m² (Tasa de Filtración Glomerular Estimada).

En la población general, la íntima relación entre ECV y ERC, está avalada por multitud de publicaciones, y queda bien recogida en las tablas para la estratificación del riesgo CV (**Figura 12**), del sistema SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), ampliamente utilizadas en la práctica clínica y universalmente aceptadas por la comunidad científica. Se trata de un modelo que se ha desarrollado basándose en las

principales cohortes de estudios europeos, que permite estimar el riesgo de muerte por ECV (no sólo por enfermedad coronaria) en 10 años según edad, sexo, hábitos de consumo de tabaco, colesterol total y PAS. Los factores en que se basa la estratificación se resumen en la **Anexo 2** (pág. 278). Conviene destacar, que en el apartado de daño orgánico asintomático, está la presencia de microalbuminuria y que la ERC de grado ≥ 4 , confiere el mismo riesgo que la existencia de una ECV sintomática, es decir, ambas, condicionan un riesgo equiparable. En conclusión, el hallazgo de una función renal afectada en el hipertenso es un potente y frecuente factor de riesgo que predice aparición de complicaciones CV y muerte⁸⁷.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
≥ 3 FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
ECV sintomática, ERC de grado ≥ 4 o diabetes con daño orgánico/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Figura 12. Estratificación del riesgo CV total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de ERC y ECV sintomática. Fuente: Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial. 2013⁸⁷.

Gran parte de los estudios sobre ERC avanzada ($TFGe \leq 30$ ml/min/1,73m²) en población infectada por el VIH, han sido llevados a cabo en el continente africano, con una altísima proporción de participantes de raza afroamericana, que presentan una incidencia elevada de ERC terminal, atribuible a la predisposición genética relacionada con un determinado polimorfismo en el locus APOL1/MYH), que condiciona un riesgo

incrementado de NAVIH (Nefropatía Asociada al VIH). En contraste, en países occidentales, existen escasas referencias de los factores que contribuyen a la progresión de ERC.

Peck et al⁸⁸, diseñaron un estudio transversal para determinar la prevalencia de HTA y ERC en la población infectada por el VIH de Tanzania. Estratificaron la muestras en tres grupos: controles no infectados (n=153), infectados por el VIH no tratados (n=151), e infectados por el VIH con más de dos años de TAR (n=150). Encontraron que la prevalencia de HTA era mayor en el grupo bajo TAR, con respecto a los controles e infectados no tratados (28,7%, 16,3% y 5,3% respectivamente). Asimismo, observaron que la ERC era frecuente en los grupos (25,6% al 41,3 %) y que la presencia de ERC estaba fuertemente asociada a la HTA (p= 0,001). Al comparar a los individuos hipertensos con los normotensos, era más frecuente tanto la presencia de microalbuminuria (65,8% frente a 17,9%) como una TFGe < 60 ml/min/1,73m² (26,3% frente a 8,7%). Este hecho es indicativo de la notable repercusión de la HTA sobre la ERC.

En relación a impacto de TAR sobre la función renal, existen resultados controvertidos al revisar los trabajos publicados. Estudios previos han demostrado que los pacientes seropositivos que siguen tratamiento con combinación de fármacos antirretrovíricos, preservan la función renal, mejor que aquellos que no lo toman. Así, Lucas et al, en una cohorte de más de 4,000 individuos infectados por el VIH, describieron un descenso en la incidencia de ERC a partir de la introducción del TAR, pero con un incremento de la prevalencia, a expensas del aumento de la supervivencia⁸⁹. Además, se ha observado como el TAR reduce la incidencia de entidades nefrológicas específicas de la infección por el VIH, como la NAVIH⁹⁰, y que el abandono de la medicación está asociado con la progresión hasta la ERC Terminal,

en pacientes con Glomerulonefritis por Inmunocomplejos IgA tipo “lupus-like” asociada al VIH⁹¹. En contraposición al beneficio renal del TAR, Mocroft et al⁹², del grupo de estudio EuroSIDA, en una muestra de 6.843 seropositivos, encontraron que la exposición creciente al tenofovir, indinavir y atazanavir, se asociaban a una mayor incidencia de ERC, aunque la contribución independiente de cada fármaco, para la progresión hacia la ERC terminal, no fue evaluada. Además, identificaron que la DM y la HTA se comportaban como factores de riesgo independientes para la ERC.

Respecto a la DM como factor de riesgo de ERC, se han llevado a cabo dos estudios longitudinales basados en la cohorte de la Administración de Veteranos de los EE.UU. En el primero, Choi et al⁹³, examinaron la incidencia de ERC terminal en una cohorte estadounidense de más de 2 millones de personas, con un subgrupo de 15,135 seropositivos, con una media de edad de 48,4 años, un 53,6% de individuos de origen afroamericana y un periodo de seguimiento medio de 3,7 años. Estratificaron los resultados por raza y encontraron entre los pacientes de raza negra que el VIH y la DM conferían un incremento del riesgo similar para la progresión de la ERC, de 4 a 5 veces superior a individuos de raza blanca sin HIV ni DM. En el segundo trabajo, Medapalli et al⁹⁴, estratificaron una muestra de 31.073 veteranos en cuatro grupos: individuos VIH- sin DM (n=13.562), DM VIH- (n=5.088), VIH+ sin DM (n=10.626) y VIH+ con DM (n=1.796). Incluso al ajustar por factores de riesgo de ERC, al comparar con los participantes sin DM ni VIH, hallaron que el RR de progresión de la nefropatía estaba aumentado en sujetos DM sin VIH (HR 2.48; IC 95%), en personas seropositivas sin DM (HR 2.8; IC 95%), y en los participantes portadores de ambas condiciones (HR 4,47; IC 95%). Ambos trabajos sugieren la existencia de un efecto sinérgico o aditivo de la infección por el VIH y la DM sobre la progresión de la ERC.

Una de las publicaciones más recientes y relevantes en relación a los predictores de la progresión de ERC en individuos VIH+, es el de Ryom et al⁹⁵. Centrarón su análisis en una cohorte de 35,192 seropositivos, reclutados de la cohorte colaborativa del estudio D:A:D, con una edad media de 41 años y un periodo medio de seguimiento mayor de 6 años. Entre los participantes que experimentaron una progresión de la ERC hasta fases avanzadas, comunicaron que el abandono del tenofovir era muy frecuente, mientras que al aplicar el ajuste estadístico, el mantenimiento del TAR basado en dicho fármacos, confería un efector protector. No se objetivó ninguna otra asociación farmacológica. Los otros predictores de progresión de nefropatía fueron: el bajo recuento de linfocitos T CD4+ (≤ 200 céls/ μ L), expresando la importancia atribuible al componente inmunológico y al proceso inflamatorio crónico, y la presencia de factores de riesgo tradicionales, como la DM, la HTA, una menor TFGe y el tabaquismo.

A nivel nacional, hay que destacar la publicación de González et al⁹⁶, en la que se analiza tanto la prevalencia de ERC como los factores implicados en su desarrollo, en una cohorte de 195 seropositivos. Se encontró una prevalencia de ERC de 9,2%, similar a la observada en la población general española, en el estudio EPIRCE⁹⁷. Además, las variables asociadas a ERC fueron la edad, la HTA y el nadir bajo de CD4+ (≤ 200 céls/ μ L). Al aplicar el análisis multivariante, la ERC se asociaba significativamente a HTA (OR: 3,1; p= 0,028) y a nadir bajo de CD4 (OR: 3,3; p= 0,03).

En conclusión, después de realizar una exhaustiva revisión de las publicaciones más relevantes en relación al desarrollo y evolución de la ERC en la población seropositiva, parece clara la asociación entre la presencia de DM e HTA, como factores predictores del riesgo de incidencia y progresión de la enfermedad renal. Si bien, persisten las discrepancias en la prevalencia de dicha patología (del 3 al 37,8%), probablemente por la ausencia de homogeneidad en los criterios usados para definir la

ERC, así como en la heterogeneidad de las diferentes poblaciones de estudio. En la **Tabla 3**, se presentan las diferentes prevalencias de la ERC y sus factores de riesgo de los principales estudios revisados.

Estudio	Procedencia	Tamaño muestral	Criterio de ERC	Prevalencia de ERC en % y factores de riesgo relacionados
Fernando ⁹⁸	Connecticut	473 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ² y/o Proteinuria (<i>dipstick</i>)	23,7% HTA, DM , afroamericanos
Wyatt ⁹⁹	Nueva York	1239 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ² y/o Proteinuria > 100 mg/dl	15,5% Edad > 50 años, nadir de CD4+ bajo, afroamericanos, VHC
Mocroft ¹⁰⁰	EuroSIDA	4474 (VIH)	TFGe ≤ 60 ml/min/1,73m ² Medido por Cockcroft-Gault y MDRD	3,5% Cockcroft-Gault 4,7% MDRD Edad, nadir de CD4+ bajo, diagnóstico de SIDA, indinavir/tenofovir
Peck ⁸⁸	Tanzania	301 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ² y/o Proteinuria(A/CR > 30 mg/g)	37,8% HTA, afroamericanos, bajo nivel socio-económico
Ryom ⁹⁵	D:A:D	35,192 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ²	3,1% HTA, DM, Tabaco, nadir de CD4+ bajo
Choi ⁹³	VACS	15.135 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ²	7,1% HTA, DM , afroamericanos
Lucas ⁸⁹	Baltimore	4227 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ²	6,7% Afroamericanos
Cheung ¹⁰¹	Hong Kong	322 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ² y/o Proteinuria (PR/CR > 0,3 g/g)	16,8% Edad, HTA, DM, indinavir, pico de carga viral y nadir de CD4+ bajo
Colson ¹⁰²	Bélgica	5905 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ²	3% Edad > 50 años, nadir de CD4+ bajo, caucásicos
González ⁹⁶	España	195 (VIH)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ² y/o Proteinuria(A/CR > 30 mg/g)	9,2% Edad, HTA, nadir de CD4+ bajo
Otero ⁹⁷	España EPIRCE	2.746 (Población general)	TFGe ^a ≤ 60 ml/min/1,73m ² y/o Proteinuria(A/CR > 30 mg/g)	9,16% Edad, obesidad, HTA

A/CR: cociente albúmina/creatinina; DM: diabetes mellitus; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; ERC: Enfermedad Renal Crónica; HTA: hipertensión arterial; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; PR/CR: cociente proteinuria/creatinina; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aMedido por MDRD. ^bDistribución por edades : 20-39 años (1,93 %), 40-64 años (6,13 %) y > 64 años (23,62 %).

Tabla 3: Prevalencia de la ERC en diferentes cohortes y factores de riesgo relacionados. Adaptada de González et al⁹⁶.

4.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

A partir de los resultados obtenidos en el clásico estudio Framingham, sobre una muestra representativa de la población general, es bien conocido que dentro de los factores de RCV tradicionales, la hipertensión arterial (HTA), desempeña un papel primordial, como factor pronóstico CV de reconocido peso, con la consiguiente repercusión sobre la morbi-mortalidad de causa cardiovascular. Supone una pérdida de productividad, medida por los años de vida ajustados por discapacidad, cercana al 7%¹⁰³. A pesar de que en los últimos años se han publicado varios trabajos que analizan la HTA en población infectada por el VIH, hasta la fecha, se desconoce con exactitud la prevalencia real de dicha patología, la totalidad de los factores contribuyen a su desarrollo y por último, en qué medida afectan los factores de RCV tradicionales, los dependientes del propio virus y los asociados a la exposición al TAR.

La HTA, es uno de los factores de RCV menos estudiados en la población infectada por el VIH, y los principales estudios epidemiológicos reflejan datos de prevalencia dispares. Esta disparidad puede explicarse por la diferente metodología utilizada, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y las diferentes definiciones de HTA usadas, con límites definatorios de HTA distintos. De hecho, incluso en los grandes estudios epidemiológicos, no hay consenso con respecto a las cifras de presión arterial (PA), por encima de las cuales hay que diagnosticar HTA y además, estas cifras y los objetivos a alcanzar han evolucionado a lo largo de las cuatro últimas décadas.

4.1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

A pesar de los numerosos estudios llevados a cabo sobre el RCV en pacientes con infección por el VIH, existen escasas referencias que hayan analizado específicamente, el papel de la HTA de manera aislada, sobre el RCV global. No obstante, son tantas las evidencias científicas en la población general, que la gran mayoría de las publicaciones, recomiendan que deba tratarse siguiendo las mismas normas que se usan para la población no infectada. De este hecho, se puede percibir la implicación pronóstica CV de la HTA en los pacientes infectados por el VIH.

En el estudio transversal, del grupo holandés de Schouten et al³⁴, publicado en Septiembre de 2014, en una cohorte de 540 infectados, encontró, que entre otros factores de riesgo CV, la presencia de HTA estaba independientemente asociada al riesgo de padecer comorbilidad asociada a la edad, con el desarrollo de patologías como la EAP e IAM.

Probablemente, el trabajo más relevante a este respecto, dado el importante tamaño muestral y el adecuado diseño, sea el de Armah et al⁵⁴, publicado en Enero de 2014. Se trata de un estudio prospectivo, observacional y transversal, de la conocida cohorte de la de la Administración de Veteranos de EE.UU, con 81.026 participantes, de los cuales, 27.379 estaban infectados por el VIH. La PA clínica, fue medida en tres ocasiones. Durante un periodo de seguimiento medio de 5,9 años, hubo 860 casos incidentes de IAM. Observaron que las tasas de IAM eran significativamente más altas entre los participantes hipertensos VIH + comparados con sus controles hipertensos no infectados. Tras realizar el ajuste de resultados para evitar confusores potenciales, el riesgo de IAM era mayor entre los infectados hipertensos con y sin tratamiento hipotensor con respecto a normotensos VIH- (HR; 2,76 y 2,57; IC 95%;

respectivamente). Incluso ese riesgo, permanecía aumentado en estados prehipertensivos (PAS/PAD entre 120-139/80-90 mmHg). Previamente, Bedimo et al¹⁰⁴, en otra cohorte de 19.424 pacientes infectados por el VIH, objetivaron como la HTA se relacionaba de forma significativa con el desarrollo de IAM y de Enfermedad Cerebrovascular (p= 0,001).

4.2.- FACTORES ASOCIADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA POBLACIÓN INFECTADA POR EL VIH.

El aumento de las cifras de presión arterial en los pacientes infectados por el VIH, obedece a varios factores. Al igual que ocurre en la población general, se han comunicado como factores asociados a la HTA, el género masculino, mayor índice de masa corporal (IMC), la presencia síndrome metabólico, índice cintura cadera aumentado, obesidad central, dislipemia, diabetes y mayor edad, intrínsecamente asociada, al aumento de la esperanza de vida, previamente comentado. En definitiva, factores de RCV clásicos.

El hecho de que la práctica totalidad de los documentos publicados que relacionan PA e infección por el VIH, hayan surgido a partir del empleo generalizado del TAR, planteó la incógnita sobre el efecto hipertensivo de dicho tratamiento, y del desarrollo de la HTA como consecuencia directa derivado del uso de los fármacos antirretrovíricos.

Posteriormente, con el avance del conocimiento en relación al virus, la investigación se ha centrado en el efecto hipertensivo que ejerce la propia infección, y que los fármacos, al aumentar la supervivencia, hayan permitido el desarrollo de unos procesos ya presentes en la era pre-TAR, donde la elevada letalidad del VIH, no daba tiempo suficiente para la expresión clínica del daño vascular.

En contraste con la certeza que existe sobre los factores de riesgo clásicos, las publicaciones que han intentado relacionar las diferentes familias de fármacos antirretrovirales, que modifican el perfil lipídico e hidrocarbonado, con la aparición de HTA, presentan resultados contradictorios. La acción directa del virus y su repercusión sobre el estado inmunológico e inflamatorio de los pacientes infectados, también ha sido

objeto de estudio, con conclusiones más constantes que permiten confirmar un determinado efecto sobre la PA.

No siempre es fácil en la labor asistencial habitual, conseguir las condiciones ideales de medida de la PA, tal y como recomiendan cualquier guía de práctica clínica de HTA; evitar estrés físico y psíquico previo, habitación tranquila, 5 minutos de reposo, mantenerse sin hablar, etc. Además, la mayoría de estudios epidemiológicos, incluyen a la HTA como una variable dicotómica recogida en la historia clínica y es de extrema dificultad, hacer comparaciones entre estudios, dada la ausencia de protocolos estandarizados a la hora de medir la PA y la presencia de diferentes definiciones de hipertensión.

En la actualidad, en relación a la HTA de manera aislada, existen semejanzas con respecto al riesgo CV de manera global, siendo imposible conocer con exactitud en qué grado contribuyen los factores clásicos, los dependientes del propio virus y los asociados al TAR, al mecanismo fisio-patogénico de la HTA.

4.2.1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS.

Existen numerosos estudios que analizan el papel de los factores de riesgo tradicionales sobre la PA en la población infectada por el VIH. Al igual que ocurre en las investigaciones sobre el RCV global, los factores de riesgo no modificables, se consideran elementos confusores, por lo que, al realizar los análisis multivariantes, se ajustan para dichos factores, para evitar el potencial efecto de sesgo. No obstante, hay trabajos que reflejan la repercusión de estos factores.

En 2013, el grupo italiano de De Socio et al¹⁰⁵, examinó una cohorte multicéntrica de 1.182 pacientes VIH+, con una edad media de 47 años, 71% varones y 91% raza caucásica. Establecieron una prevalencia de HTA, del 29,3%. Al realizar la regresión multivariable, los predictores independientes de HTA, entre los factores

tradicionales fueron: edad > 50 años, género masculino, antecedentes familiares de ECV, historia familiar de ECV, la presencia de DM, sobrepeso/obesidad, y el síndrome metabólico. Asimismo, la HTA también se relacionó con una mayor duración de TAR y un recuento de Linfocitos T CD4+ < 200 céls/ μ L.

En una de las numerosas publicaciones del grupo de trabajo D:A:D, con una cohorte amplísima de más de 22.000 infectados, Thiebaut et al¹⁰⁶, analizaron específicamente los factores predictores de desarrollo de HTA en sujetos con TAR, observando que los factores que más se correlacionaron fueron sexo masculino, edad, IMC elevado, hipercolesterolemia y lipodistrofia (LPD).

A nivel nacional, Palacios et al¹⁰⁷, encontraron conclusiones similares, al aplicar un modelo de regresión lineal, en una cohorte de 95 pacientes no tratados infectados por el VIH que empiezan TAR, con un periodo de seguimiento medio de 48 semanas. Describieron que los factores asociados al mayor incremento de la presión arterial sistólica (PAS), fueron la edad, la hipercolesterolemia, una menor PAS basal. Según el vigente Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en paciente con infección por el VIH, de la GEAM, SPNS y GeSIDA, publicado en Enero de 2015, se han comunicado como factores asociados con HTA en pacientes VIH la mayor edad, sexo masculino, mayor IMC, síndrome metabólico, índice cintura-cadera aumentado, diabetes, obesidad central y CT elevado además de la cifra de linfocitos CD4 baja y la lipodistrofia³⁶, conclusiones extrapolables a las de De Socio et al.

4.2.2.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL, ESTADO INMUNOLÓGICO E INFLAMACIÓN.

Como se ha expuesto en el capítulo anterior, la persistencia de un fenómeno inflamatorio crónico y las alteraciones en el sistema inmune, ocasionadas por la propia infección por el VIH, se han asociado a un incremento del RCV, con datos que sugieren un mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular. Los principales trabajos

publicados hasta la fecha, que han investigado la morbilidad de causa CV, no incluyeron la determinación de marcadores relacionados con la activación inmune. Así, en el estudio D:A:D⁵⁸, se observó que los predictores de HTA *de novo*, tales como la edad, sexo e IMC, tenían un efecto similar al de la población general, pero quedaron excluidos los parámetros inmunológicos.

Existen varias publicaciones que han demostrado la asociación entre un recuento basal (no nadir) bajo de linfocitos T CD4 y el desarrollo de HTA. La primera fue en 2006, cuando Crane et al¹⁰⁸, llevaron a cabo un estudio observacional, describiendo una cohorte de 444 individuos VIH+, observando los cambios en la PA antes y después de iniciar el tratamiento. En el análisis multivariante ajustado por otros factores de riesgo (edad, sexo, raza, y duración de TAR), objetivaron que los sujetos con un recuento de linfocitos CD4 < 50 céls/ μ L, presentaban el doble de riesgo de desarrollar HTA comparados con aquellos con un recuento > de 200 céls/ μ L (OR, 2,4; IC 95%; p= 0.02), por lo tanto, se considera un predictor independiente para la HTA. Posteriormente, Palacios et al¹⁰⁷, en su cohorte de 95 pacientes no tratados, además de los factores de riesgo tradicionales, al ajustar el modelo estadístico por sexo y edad, encontraron que entre factores asociados al incremento de la PAS, estaba un menor recuento de linfocitos CD4, y observaron que cuanto menor eran las cifras de PAS basal y de linfocitos CD4, mayor era el incremento de PAS. Además, sugieren que dicho incremento era parcialmente atribuible a la mejoría en el estado de salud de los enfermos inducida por el TAR.

Probablemente, la investigación definitiva que correlaciona la elevación de cifras tensionales con el recuento de linfocitos T CD4, sea la del grupo noruego, encabezado por Manner¹⁰⁹, que a principios de 2013 publicaron un estudio longitudinal, prospectivo, de una cohorte de 434 pacientes infectados (edad media 43 \pm 11 años, 72%

varones y 71% caucásicos), con una mediana de seguimiento de 3,4 años. Midieron la PA en tres visitas separadas en el tiempo por un plazo de tres meses, y extrajeron muestra de sangre en cada visita. Estratificaron los pacientes en tres subgrupos, según el nadir de linfocitos T CD4 (<50, 50-200 y > 200 céls/ μ L) y según la duración de TAR (< 2, 2-5, > 5 años). Inicialmente, observaron que existía una mayor prevalencia de HTA entre los sujetos con menor nadir de CD4+ y con mayor duración de tratamiento. Al analizar los resultados mediante una regresión multivariante ajustada por otros factores de riesgo, objetivaron que un nadir < de 50 céls/ μ L era un predictor potente e independiente de HTA sostenida entre los individuos VIH+, con un efecto que se asemeja al de la duración del TAR.

Por otra parte, es conveniente recordar el concepto de la translocación bacteriana en la población seropositiva. Esta translocación de productos bacterianos en la mucosa gastrointestinal, ocasionada por la depleción linfocitos T CD4+, y su paso posterior al torrente sanguíneo, es un hecho constatado en la infección por el VIH. Se ha sugerido que este fenómeno microbiano, es una de las principales circunstancias, que lidera el estado de hiperactivación inmunitaria, desencadenando una liberación masiva de sustancias proinflamatorias¹¹⁰. También, hay que tener en cuenta que, a pesar de la demostrada eficacia del TAR en la recuperación del sistema inmunológico, determinados biomarcadores de translocación, inflamatorios e inmunológicos no se normalizan, lo que implica una reconstitución parcial, no absoluta, del sistema inmunitario y del *status* inflamatorio. Esta restitución incompleta perpetúa una activación inmune persistente, la disfunción endotelial y favorece la translocación.

Actualmente, se desconoce el rol que ejercen la activación inmune y la translocación bacteriana, en la asociación entre inmunodeficiencia e HTA. En este sentido, Manner et al¹¹¹, exploraron en un subestudio de su trabajo principal,

anteriormente comentado, que existía una asociación significativa entre HTA y determinados productos procedentes de la translocación; el lipopolisacárido bacteriano (LPS) y un marcador de activación monocítico, el sCD14. Observaron como ambos parámetros eran predictores independientes de HTA sostenida, sugiriendo que dicha translocación, puede tener un papel importante en el desarrollo de la HTA y focalizando una potencial diana terapéutica en la barrea mucosa gastrointestinal.

Desde el punto de vista de la inflamación, tras una exhaustiva búsqueda en las bases de datos habitualmente utilizadas por la comunidad científica, las referencias que analizan de manera aislada, el efecto que el estado inflamatorio crónico inducido por la infección, ejerce sobre la presión arterial, son prácticamente nulas. En la población general, la presencia de marcadores inflamatorios tales como la PCR o la Interleucina 6 (IL-6), se ha relacionado con un mayor riesgo de HTA, en base a la alteración ocasionada en el endotelio vascular, con la consiguiente aparición de la aterosclerosis subclínica. Asimismo, se ha demostrado que estos biomarcadores se asocian de forma significativa con un mayor riesgo cardiovascular.

Además, conviene recordar, que el interés creciente por la valoración del *status* cardiovascular en la infección por el VIH, surge en las dos últimas décadas, a raíz del cambio radical en el pronóstico de estos enfermos, atribuible fundamentalmente a la eficacia del TAR. Este hecho, dificulta el estudio de determinadas variables de manera aislada, entre ellas la PA, ya que resulta muy complejo eliminar potenciales factores de confusión, con un efecto hipertensivo esperable, como son ciertas familias de fármacos antirretrovirales.

Como se ha comentado en el capítulo anterior, en la población infectada por el VIH, existen numerosas evidencias que postulan que la inflamación tiene un papel importante en el mecanismo fisiopatológico que explica el aumento del RCV. Así, se ha

demostrado que determinados marcadores inflamatorios circulantes, se asocian con el desarrollo de la aterosclerosis subclínica ⁷¹, eventos CV ⁷², y mortalidad ⁷³. La mayoría de estas publicaciones, tenían como objetivo, el análisis de la lesión del órgano diana, y no el estudio de la PA, por lo que al diseñar el método estadístico, realizaban un ajuste de los factores de riesgo tradicional, entre los que se incluía la HTA. Por tanto, parece lógico pensar, en base al evidente daño vascular y potencial aterogénico causado, que el fenómeno inflamatorio crónico ejerce un rol sustancial en la génesis y mantenimiento de la HTA entre los sujetos infectados.

4.2.3.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

Como se ha mencionado anteriormente, existen discrepancias en cuanto a los resultados de los estudios que analizan la relación entre presión arterial en la infección por el VIH y el TAR. Entre estas publicaciones, cabe destacar, la de Bernardino de la Serna et al¹¹², en la que realiza una excelente revisión sistemática de los trabajos más relevantes publicados a este respecto, y que sirve de modelo para el desarrollo de este apartado.

En la era pre-TAR, existían escasas referencias bibliográficas sobre la HTA en pacientes infectados, ya que se consideraba una consecuencia directa de las complicaciones de la infección, entre las que destacan la toxicidad farmacológica, la resistencia esteroidea adquirida, la presencia de vasculitis o vasculopatía y las distintas formas de afectación renal asociadas al VIH. Además, en esa época existía una menor longevidad de los pacientes, lo que implica un menor efecto acumulativo de la edad (indudable factor de riesgo CV) sobre la PA. El único trabajo publicado en ese periodo, fue el de Mattana et al¹¹³, en el que se evaluó los cambios en la PA por cada año de seguimiento en 178 pacientes infectados comparándolo con un grupo de 200 controles no infectados. Objetivaron que el incremento de la PAS esperable, que acontece con la

edad, era menor entre los pacientes infectados que en el grupo control (0,2 frente a 0,6 mmHg por año), atribuyendo dicho hallazgo a la existencia de una disregulación autonómica.

A partir del uso sistemático del TAR en los países desarrollados, del conocimiento progresivo de los efectos iatrogenos sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, y del interés creciente por la patología cardiovascular, han surgido numerosos estudios, que analizan de manera minuciosa el impacto de la terapia antirretroviral en la PA, con resultados controvertidos. De hecho, esta controversia se traduce en que en el Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular de la GEAM, SPNS y GeSIDA, se establece la siguiente aseveración en relación a la PA: “no hay evidencia de que el tratamiento antirretroviral influya sobre el riesgo de HTA en pacientes VIH”³⁶.

- Estudios que no sugieren una asociación entre TAR e HTA

En 2003, Friis-Moller et al¹¹⁴, en un estudio secundario de la cohorte D:A:D realizado para identificar factores de RCV asociados a la exposición de fármacos antirretrovíricos, de más de 23.000 sujetos infectados, objetivaron una prevalencia de HTA en pacientes no tratados del 6,1%, mientras que en los pacientes con un tratamiento basado en IP con un ITINAN era del 10,1%. Inicialmente, y tomando como referencia a los pacientes no tratados, todos los regímenes de TAR se asociaban a un mayor riesgo de desarrollar HTA, más acusado en los enfermos con IP. Pero, al completar el estudio con un análisis multivariante, ninguno de los fármacos se asoció significativamente a la presencia de HTA, concluyendo que por sí sólo, el TAR no es suficiente para causar HTA.

En 2005, Seaberg et al¹¹⁵, realizaron un estudio observacional retrospectivo de la cohorte MACS, que incluyó a 5.578 varones, en un periodo de 19 años, de 1984 a 2003.

El 40% de los sujetos eran VIH+. Al comparar los resultados con el grupo control, observaron que no había diferencias en el riesgo de presentar HTA, durante los 2 primeros años de tratamiento. Sin embargo, durante periodos de tiempo más prolongados de exposición al TAR, se observó un aumento significativo en la prevalencia y el riesgo de desarrollar HTA exclusivamente sistólica, que era máxima al quinto año de iniciar el tratamiento. Debido a las importantes limitaciones del estudio, es imposible discernir si este efecto sobre la PAS, es debido a supuesto cambios en la vasculatura arterial como consecuencia directa del TAR, o indirectamente a partir de las alteraciones metabólicas asociadas.

El grupo noruego de Bergersen et al¹¹⁶, examinaron la presencia de HTA en una cohorte de 283 pacientes infectados y 438 controles, encontrando una prevalencia similar entre ambos grupos al emparejar a los individuos por sexo y edad. Además, en el grupo infectado, la prevalencia era mayor en pacientes con TAR que en pacientes no tratados, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este hallazgo estaba íntimamente relacionado con el aumento de los valores de colesterol total, la hipertrigliceridemia y el índice cintura-cadera, apuntando a que la aparición de HTA podría estar mediada por los alteraciones metabólicas ya comentadas.

En la misma línea, el estudio francés dirigido por Savès³⁸, comparó la distribución de factores de riesgo en la cohorte francesa APROCO (AntiPROtéases COhorte) de 1172 seropositivos, con datos poblacionales obtenidos en el proyecto MONICA, objetivando una menor prevalencia de HTA entre los infectados en tratamiento con IP, que en la población general no infectada. Si bien, se detectó una mayor incidencia de cardiopatía coronaria en el grupo seropositivo, en probable relación con la influencia de factores clásicos, como el tabaquismo o la dislipemia.

Similares resultados encontraron Klein et al¹¹⁷, en el estudio de la cohorte prospectiva del Kaiser Permanente de California, con 4159 hombres infectados y un periodo de seguimiento de 3,6 años, con una prevalencia de HTA mayor entre los controles, que en los sujetos tratados con IP (del 24,5% frente al 18%; $p < 0,0001$). Asimismo, no encontraron una mayor incidencia de hospitalización debida a enfermedad coronaria.

Una de las publicaciones más recientes, es el estudio transversal de Medina-Torne et al¹¹⁸, que analizaron la prevalencia de HTA y factores asociados en un grupo de 707 individuos VIH+ , con una edad media de 41 años, 92% varones y 72% con TAR. Observaron que la prevalencia global de HTA fue del 31%, muy semejante entre sujetos con y sin tratamiento (32% frente 29%, $p = 0,47$), postulando la conclusión que el TAR no se asocia a HTA, si bien es cierto, que el ser un estudio de corte, hace que no sea el más indicado para establecer relaciones temporales.

A nivel nacional, caben destacar, la revisión retrospectiva publicada en 2008, por Coloma Conde et al¹¹⁹, en la que se incluyeron a 740 pacientes infectados del área metropolitana de Barcelona, y se compararon con un grupo control, hallando una mayor prevalencia de HTA entre el grupo VIH+ (30,8% frente a 21,7%; $p = 0,001$), pero no se encontró ningún dato que permitiera asociar el TAR a un aumento del riesgo CV, incluyendo la HTA como factor de riesgo principal.

- Estudios que sugieren una asociación entre TAR e HTA

El interés de la asociación entre TAR e HTA surgió a raíz de la publicación de varios casos aislados de pacientes infectados por el VIH que desarrollaban HTA¹²⁰⁻¹²², la mayoría en aparente relación con la toma de IP, y no siempre en presencia de alteraciones metabólicas o de la distribución de la grasa corporal. El primero, se describe una crisis hipertensiva en una paciente de 28 años que 10 días antes había

iniciado TAR, basado en dos ITIAN (zidovudina y lamivudina) y un IP (indinavir), con normalización progresiva de la PA al suspender el tratamiento ¹²⁰. El segundo caso hace referencia a una paciente de 39 años que tras 8 meses con el mismo tratamiento, desarrolló una elevación de las cifras tensionales y creatinina plasmática, con normalización de la PA al cambiar el IP (indinavir por nelfinavir) ¹²¹. En el tercero, se expone el caso de un varón de 30 años, con cefalea y elevación tensional asociada a diferentes IP (indinavir y ritonavir), con posterior control de la PA sin tratamiento hipotensor al suspender los IP ¹²². A partir de estos y alguna serie de casos, con resultados superponibles, se desarrollaron estudios de cohortes con tamaños muestrales no despreciables y los grandes estudios epidemiológicos.

En relación con IP, conviene examinar de manera minuciosa, la publicación de Crane et al 108, comentada previamente (pág. 55). Con un seguimiento medio de 13,5 meses, se analizó una cohorte de 444 sujetos VIH+. Las cifras medias de PAS aumentaron tras el inicio del tratamiento comparadas con las basales (124,6 frente a 121,6 mmHg; $p < 0,001$), sin que hubiera cambios significativos en la PAD. Además de establecer, como factores asociados al incremento de la PA, la edad y un bajo recuento de linfocitos CD4+, concluyeron, que el tratamiento con ritonavir y lopinavir, y no con otros IP, se asociaba significativamente a una elevación de la PA, posiblemente inducido por el aumento del IMC. Pero, como bien señalan Martínez et al ¹²³, existen importantes limitaciones, derivadas que la mayoría de los valores de PA eran normales o en el rango normal a alta y el aumento de 3 mmHg obtenido en la PAS puede explicarse por la variabilidad intrínseca interindividual.

En 2003, Gazzaruso et al ¹²⁴, diseñaron un estudio de casos y controles, que comparó a 287 sujetos infectados que recibían TAR con 287 controles no infectados. La prevalencia de la HTA en el grupo seropositivos casi triplicó a la del grupo control

(34,2% frente al 11,9%). Es llamativa esta gran diferencia de HTA que puede deberse al hecho de que los controles elegidos eran donantes de sangre, que es una población con escasa presencia de factores de RCV. Entre los sujetos VIH+, el desarrollo de HTA estuvo fuertemente asociado a la presencia de antecedentes familiares de HTA, la resistencia insulínica, el síndrome metabólico y la lipodistrofia (LPD).

El síndrome de lipodistrofia en pacientes infectados por el VIH, engloba diversos trastornos, que consisten en una redistribución de la grasa visceral y subcutánea y alteraciones del perfil lipídico e hidrocarbonado, tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina. El TAR parece ser el principal responsable, siendo los IP y los ITIAN los fármacos más probablemente implicados ¹²⁵, avalando la hipótesis de la influencia del tratamiento en la aparición de la HTA y señalándolo como un posible factor predictor.

Existen varios estudios que apoyan una posible asociación entre HTA y LPD. Jericó et al ¹²⁶, no encontraron diferencias significativas entre la prevalencia de HTA en la cohorte de 710 individuos VIH+ (626 con TAR y 84 no tratados) y el grupo de 802 controles, pero al aplicar un análisis de regresión, hallaron que la edad, el IMC y la LPD se asociaban de manera significativa e independiente con la presencia de HTA en los pacientes infectados. Sattler et al ¹²⁷, analizaron los valores de PA obtenidos en el seguimiento de 42 pacientes infectados por el VIH con LPD, 42 pacientes infectados con el VIH sin ella y 13 sujetos sin VIH. Los enfermos seropositivos con LPD presentaron respecto a aquellos sin ella mayor prevalencia de HTA (74 % frente al 48 %), valores medios de PAS (129 ± 10 mmHg frente a 119 ± 13 mmHg) y PAD (77 ± 10 mmHg frente a 72 ± 10 mmHg), así como de valores máximos de PAS (153 ± 17 mmHg frente a 144 ± 15 mmHg) y PAD (92 ± 10 frente a 87 ± 9 mmHg). En este sentido, Hadigan et al ⁴⁵, compararon una muestra de 71 sujetos seropositivos con 213

controles y observaron que la PAS se correlaciona con el índice cintura-cadera de los pacientes con LPD y tiende a estar más alta en aquellos con triglicéridos más elevados.

En el subestudio de la cohorte D:A:D ya comentado (pág. 54), Thiebaut et al¹⁰⁶, evaluaron los factores predictores de desarrollo de HTA en sujetos con TAR, tras un seguimiento de 2,3 años. Encontraron una incidencia de 72,1 cada 1.000 personas por año, muy superior a la descrita en la población general. Paradójicamente, el uso de regímenes basados en ITINAN se asoció a un riesgo bajo de aparición de HTA, mientras que los factores de riesgo tradicionales se relacionaron con la presencia de HTA.

Baekken et al¹²⁸, compararon la presencia de HTA en una cohorte urbana de 542 infectados por el VIH con una muestra representativa de la población general de 24.968 controles, durante un periodo de seguimiento de 20 meses. No hallaron diferencia en la prevalencia de HTA, a pesar de que la PAD era mayor entre el grupo seropositivo y, objetivaron que los infectados tratados durante más de cinco años con TAR, presentaban la tasa más alta de HTA, sugiriendo que la duración del tratamiento es un predictor independiente de HTA.

A nivel nacional, hay que destacar, el estudio prospectivo sobre 95 pacientes no tratados de Palacios et al¹⁰⁷. La prevalencia de HTA al año de tratamiento antirretrovírico respecto al inicio fue muy superior (26% frente a 7%). La media del incremento de la PAS y PAD, fue de 7,9 y 4,9 mmHg, respectivamente. No hubo diferencias entre IP e ITINAN. Los factores asociados al mayor incremento de la presión arterial sistólica (PAS), fueron la edad, la hipercolesterolemia, una menor PAS basal y una menor recuento de linfocitos CD4+. Como conclusiones, establecen que, además de la dislipemia, la mejoría del estado general atribuible al TAR, puede explicar el aumento de las cifras de PA.

En definitiva, y ante los resultados contradictorios de las publicaciones presentadas, no se puede establecer con un nivel de evidencia elevado, que el tratamiento antirretroviral influya sobre el riesgo de desarrollar HTA en pacientes infectados por el VIH. Tampoco se conoce el mecanismo último por el que el TAR modifica la PA. Para ello, es necesaria la realización de nuevos estudios, diseñados específicamente para resolver estos interrogantes.

4.3.- PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN VIH INFECTADA

En la actualidad, existen datos dispares en relación a la prevalencia de la HTA en pacientes infectados por el VIH. Esta discrepancia en los resultados, se debe fundamentalmente a dos factores: las diferentes definiciones de HTA aplicadas en los estudios revisados y la falta de homogeneidad de las poblaciones analizadas. Además, la metodología de los trabajos es distinta, utilizando límites definitorios de HTA no uniformes. En la **Tabla 4** se resumen los datos de prevalencia de HTA y otros factores de RCV tradicionales, de las cohortes más representativas.

Estudio	Procedencia	Tamaño muestral	% HTA	Definición de HTA (mmHg)	Edad (años)	% Varones	% Tabaco	% DM	% DL	% Raza ^a
Armah ⁵⁴	VACS	27.379	16,8	140/100	48,5	97,3	71	14,3	33,2	47,5
Bedimo ¹⁰⁴	Texas	19.424	38	140/90	46	98	29	13	26	43,3
De Socio ¹⁰⁵	Italia	1.182	29,3	140/90	47	72	46,8	8,2	ND	8
Thiebaut ¹⁰⁶	D:A:D	23.437	23,8	150/100	43	75,9	71,9	5,4	48,6	
Seaberg ¹¹⁵	MACS	5.578	7,8	140/90	32,6	100	39,2			
Klein ¹¹⁷	Kaiser	4.159	18		35-64	100	18,8	7,2	21,5	
Triant ⁷²	Harvard	3.851	21,2	140/90	38	69,6		11,5	23,3	23
Martínez ¹²⁹	España	3.199	22,5	140/90	40	73	64,4	8	62,4	
Masiá ⁵³	CoRIS	1.019	9,4	140/90	40	76	46	2,8	36,1	9,2
El-Sadr ⁶³	SMART	5.472	18,6	AntiHTA ^b	43	72,8	40,5	7	15,6	29,1
Myerson ¹³⁰	Nueva York	4.278	43	140/90	46,1	74,7	42	7,3	40,4	45,1

VACS: Cohorte de la Administración de Veteranos de EE.UU. (Veterans Aging Cohort Study). D:A:D: Cohorte “Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs”. MACS: Cohorte multicéntrica de SIDA (Multicenter AIDS Cohort). CoRIS: Cohorte de la Red Española de la Investigación en SIDA. SMART: Cohorte “Strategies for Management of Antiretroviral Therapy”. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. DL: dislipemia.

^a Prevalencia de individuos de raza afroamericana
^b Uso de fármacos antihipertensivos

Tabla 4: Prevalencia de HTA y de los factores de RCV clásicos en diferentes cohortes.

**4.4.- MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN
VIH INFECTADA.**

La Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA), es un método complementario de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes hipertensos, para valorar el efecto de los fármacos antihipertensivos. Consiste en el registro automático de lecturas de PA, a intervalos programables, mediante un dispositivo portátil, no invasivo, que permite obtener múltiples mediciones de la PA durante 24 horas, en el contexto de la vida cotidiana del paciente, incluyendo determinaciones en el periodo nocturno.

Además, es bien conocido, que la PA es una variable biológica que experimenta fluctuaciones a lo largo de las 24 horas dependiendo del periodo de actividad/descanso, lo que se denomina el ritmo circadiano o nictameral de la PA. Con la MAPA, se obtiene información acerca de la variabilidad intradiaria de la PA y de su ritmo circadiano. No reemplaza a las mediciones habituales de la consulta, sino que brinda información complementaria para la evaluación y seguimiento del hipertenso.

La medición correcta de la PA no es fácil. En la práctica clínica es difícil conseguir las condiciones ideales de medida de la PA; evitar estrés físico y psíquico previo, habitación tranquila, cinco minutos de reposo, mantenerse sin hablar, etc. Además, la situación de estrés que supone al paciente con infección por el VIH la consulta de revisión de su enfermedad, puede favorecer una falsa elevación tensional, incluso si se cumplen las condiciones de reposo y silencio necesarias. Ante de establecer el diagnóstico de HTA, será necesario repetir la medición en varias ocasiones y días.

La MAPA permite conocer los valores medios de 24 horas de PAS, PAD, Presión Arterial Media (PAM), los valores de PAS, PAD y PAM durante los periodos nocturno y diurno, la Presión de Pulso (PP), la Frecuencia Cardíaca (FC), el patrón

circadiano, y la variabilidad o reajustes a los que se ve sometido constantemente el sistema vascular para adaptarse a las necesidades hemodinámicas de cada momento.

La MAPA presenta una serie de ventajas con respecto a la medición habitual de la consulta. En primer lugar, ofrece una estimación más veraz de la PA real, obteniendo un gran número de determinaciones en 24 horas, a diferencia de las escasas mediciones realizadas en el consultorio, lo que implica una mejor reproductibilidad de los resultados. En segundo lugar, permite reclasificar a los enfermos en “verdaderos normotensos” o “verdaderos hipertensos”, y confirmar el diagnóstico de HTA de bata blanca, también conocida como HTA clínica aislada (aislada en consulta), así como descartar la presencia de HTA enmascarada u oculta (aislada ambulatoria). Por último, al obtener valores durante el periodo nocturno, proporciona la posibilidad del estudio del patrón circadiano de la PA, aspecto de gran interés clínico, con importante repercusión sobre el pronóstico CV.

Estas ventajas de la MAPA, se traducen en que las complicaciones CV están más estrechamente asociadas con los valores obtenidos de manera ambulatoria frente a los valores observados en la consulta, aún cuando la PA es moderadamente elevada. Varios estudios transversales han demostrado que en pacientes hipertensos, el grado de lesión de órganos diana, como la Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), el aumento del Grosor de la Íntima media (GIM) carotideo, la microalbuminuria y otros marcadores de daño orgánico, se correlacionan mejor con la PA ambulatoria que con la PA medida en la consulta, a la vez que predicen mejor la aparición de complicaciones y muerte de origen cardiovascular ¹³¹. En 2003, Clement et al¹³², observaron que en pacientes hipertensos tratados, una mayor elevación, tanto de la PAS como PAD ambulatorias, predice la aparición de eventos CV después de ajustar por factores de riesgo clásicos, incluyendo la PA obtenida en la consulta. Además, existe una evidencia creciente

basándose en estudios prospectivos, que la PA nocturna es un mejor predictor de la morbilidad CV, que la PA diurna o la PA clínica. Dolan et al¹³³, examinaron la MAPA de una cohorte de 5.292 hipertensos sin tratamiento, con un seguimiento medio de 8,4 años. Al analizar las 389 muertes de causa CV, observaron como las determinaciones ambulatorias predicen mejor la mortalidad CV con respecto a las medidas de la consulta, y demostraron que la PA nocturna era el predictor más potente.

La PP se ha asociado tanto al aumento del riesgo CV, como al aumento de la morbimortalidad CV. Así, La PP ambulatoria, al igual que la PAS, se han implicado en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas carotideas y ateromatosis del cayado aórtico. Verdechia et al¹³⁴⁻¹³⁵, en sendos trabajos longitudinales, publicados a principios de la década pasada, evaluaron el valor pronóstico de la PA ambulatoria, sobre una cohorte italiana de 2.311 hipertensos, obtenida del estudio PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale). Observaron que la PP de 24 horas, era factor predictivo independiente de la aparición de eventos cardiacos, mientras que la PAM de 24 horas, componente estable de la PA, se correlacionaba más con el desarrollo de eventos cerebrovasculares. Se interpreta que la PP elevada, es una manifestación de la rigidez arterial, con repercusión sobre la contractibilidad miocárdica y perfusión coronaria que predispone más a la isquemia cardiaca. La PAS ambulatoria, se relacionaba de forma lineal con la aparición tanto de eventos cardiacos como cerebrovasculares, con reducciones proporcionales en la incidencia para los cuartiles con niveles menores de PAS. La PAD ambulatoria, experimentaba una relación lineal para la isquemia cerebral, mientras que para la isquemia coronaria, la relación era curvilínea, sin reducción de la incidencia para los cuartiles más bajos. No se suministró información pronóstica en cuanto a los parámetros relacionados con las diferencia día/noche.

4.4.1.- PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

Durante el periodo de descanso nocturno, ocurren una serie de cambios fisiológicos en el organismo. Se producen modificaciones hormonales, electrolíticas (disminución de la excreción del sodio), y hemodinámicas (reducción del 5% del filtrado glomerular, del 10% en la frecuencia cardíaca, y de la PA entre un 10 y un 20%). Se define el patrón o ritmo circadiano de la PA, como el porcentaje de cambio en la PA en el periodo de descanso nocturno con respecto al periodo de vigilia diurno. Este porcentaje de descenso nocturno en relación a la media diurna de la PA, se conoce como profundidad.

El análisis del patrón circadiano, nos permite catalogar a los pacientes hipertensos en dos grandes grupos, en función de la magnitud de la reducción de la PA nocturna. Esta clasificación, fue introducida en 1988 por O'Brien ¹³⁶. Se denomina patrón descendedor, *dipper* o ritmo circadiano conservado si el descenso es mayor o igual al 10%, y patrón no descendedor, no *dipper* o ritmo circadiano no conservado, si el descenso es menor al 10%. Posteriormente, ambos grupos se distribuyeron en dos subgrupos, al definir otros dos tipos de comportamientos extremos. El patrón Riser o *dipper* inverso, caracterizado por la elevación nocturna de la PA, y el Hiper-*dipper* o *dipper* extremo, con un descenso superior al 20% (**Tabla 5**).

CLASIFICACIÓN DEL PATRÓN DEL RITMO CIRCADIANO		
Reducción de PA \leq 10% NO DESCENDEDOR O NO DIPPER	$\leq 0\%$	RISER O INVERTIDO (elevación nocturna)
	$\leq 10\%$	NON-DIPPER
Reducción de PA \geq 10% DESCENDEDOR O DIPPER	10-20%	DIPPER
	$\geq 20\%$	HIPER-DIPPER O DIPPER EXTREMO

Tabla 5: Clasificación del patrón del perfil circadiano de la PA.

Esta clasificación de los pacientes hipertensos según el patrón circadiano de comportamiento de la PA es importante ya que tiene valor pronóstico. Los distintos patrones se han correlacionado con distintos grados de riesgo de daño a órganos diana. El ritmo *dipper*, propiamente dicho, con una reducción entre el 10 y el 20%, es considerado el patrón normal, refleja la disminución fisiológica del tono simpático durante las horas de sueño y es el que presenta mejor pronóstico. Según los datos del proyecto nacional MAPAPRES-CARDIORISC, la prevalencia del perfil *dipper*, fue aproximadamente del 40%¹³⁷. La ausencia de descenso nocturno también tiene valor pronóstico en el normotenso, y así se ha visto que muchos pacientes diabéticos se hacen *non-dipper* antes de desarrollar nefropatía e incluso antes de hacerse hipertensos¹³⁸, y que pacientes con enfermedad vascular conocida y con PA normal en consulta tienen una pérdida del descenso nocturno de la PA, sugiriendo que el ritmo *non-dipper* está universalmente asociado al riesgo de ECV¹³⁹. Además, la edad parece influir en el patrón, tanto en pacientes hipertensos como normotensos, los sujetos con patrón no *dipper*, son de mayor edad^{140,141}.

Globalmente, entre los numerosos estudios publicados en la población general, el hallazgo más constante es que la incidencia de complicaciones CV o lesiones a nivel del órgano diana, es mayor en pacientes con una caída de la PA nocturna menor que en los pacientes de mayor caída. Así, se ha descrito una relación entre la presencia de patrón *non-dipper*, y el desarrollo de microalbuminuria y deterioro de la función renal¹⁴², y de HVI¹⁴²⁻¹⁴⁴. Curiosamente todos estos trabajos, están publicados en la década de los 90 por grupos de estudio italianos. Además, el comportamiento no descendedor, tanto el *Riser* como el *non-dipper*, se asoció a una mayor morbimortalidad de causa CV¹⁴⁵.

En la esfera de la enfermedad cerebrovascular, tanto en individuos normotensos, como hipertensos, la condición no-dipper, se ha relacionado con el riesgo del primer ictus clínico (trombótico o hemorrágico), su recurrencia, y el desarrollo de lesiones silentes en forma de infartos lacunares e hiperintensidades periventriculares, y la progresión del deterioro cognitivo^{146,147}. En relación al patrón *dipper* extremo, con un descenso $\geq 20\%$, se ha correlacionado con una mayor progresión de enfermedad vascular cerebral silente o no. Así, Kario et al¹⁴⁸, analizaron la incidencia de ictus en una cohorte de 575 hipertensos, encontrando que el descenso extremo de la PA nocturna se correlaciona con la presencia de isquemia cerebral silente o clínica, estableciendo la hipótesis causal de que la disminución del flujo sanguíneo cerebral lidera una hipoperfusión cerebral durante el periodo nocturno que conduce secundariamente a la isquemia.

Asimismo, se ha descrito una mayor frecuencia de un patrón circadiano anómalo en determinados grupos de hipertensos. Es conocido que los pacientes con HTA secundaria a hiperaldosteronismo, feocromocitoma o HTA vásculo-renal, el patrón *non-dipper* es el más frecuente, probablemente por la elevación del tono simpático y mayor reabsorción de sodio nocturno, para mantener la natriuresis¹⁴⁹. Otros factores asociados a este patrón son, la HTA refractaria, la apnea obstructiva del sueño, la preeclampsia, la DM y el síndrome metabólico, la edad y la HTA con presencia de daño orgánico (HVI, microalbuminuria)¹⁴⁰⁻¹⁴⁴.

En conclusión, existe un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular con patrones distintos al ritmo *dipper* fisiológico normal (descenso entre el 10 y el 20%), fundamentalmente observado en comportamientos no descendedores.

4.4.2.- MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN POBLACIÓN VIH INFECTADA.

A pesar de las numerosas publicaciones comentadas anteriormente, en la actualidad, se desconoce la relación entre la infección por el VIH y el ritmo circadiano de la PA en pacientes seropositivos. Tras revisar los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos, estudios de cohortes publicados en revistas biomédicas (PubMed y Embase) o presentados a congresos, existen escasísimas publicaciones que hayan investigado la PA ambulatoria en la población infectada por el VIH. Solamente se han encontrado 6 referencias bibliográficas, todas ellas publicadas a partir de 2009, de las cuales 2 han sido realizadas por autores españoles, entre las que se incluyen una carta al editor y un póster expuesto en el 12º Congreso Europeo de SIDA, celebrado en Colonia, en 2009.

El equipo escandinavo de la Universidad de Oslo, dirigido por Baekken y Manner, es uno de los grupos más prolíficos en materia de riesgo CV en población infectada por el VIH. En 2009, Baekken et al¹⁵⁰, para estudiar el comportamiento ambulatorio de la PA en el VIH, compararon los datos de la MAPA de un grupo de 77 pacientes seropositivos, recientemente diagnosticados de HTA que no recibían fármacos hipotensores, reclutados de estudio MAHO (Microalbuminuria in the VIH-Infected Population of Oslo), con los de un grupo control de 76 individuos hipertensos sin tratamiento farmacológico VIH -. Encontraron que la prevalencia de patrón *non-dipping* era mayor en el grupo infectado (60 frente a 33%; p= 0,001), a pesar de presentar cifras de PA clínica menores (PAS/PAD; 149,2/90,7 frente a 161,6/103,9; p= 0,001) y que era independiente del uso de TAR. Además, observaron que la PAS clínica y la microalbuminuria, no se asociaba con el patrón circadiano.

Del mismo grupo noruego, es la publicación de Manner et al¹⁵¹, que en 2010, en un estudio secundario de la cohorte de 77 pacientes de Baekken, analizaron los posibles predictores de la PA ambulatoria en la población infectada por el VIH. Hallaron que la duración de la infección por el VIH era un predictor independiente tanto de la PA ambulatoria como de la HTA verdadera. La prevalencia de la HTA nocturna y de la HTA clínica aislada (“bata blanca”), fue del 81 % y del 26% respectivamente. La duración del TAR no se asoció con la elevación de las cifras tensionales.

El grupo italiano de De Socio et al¹⁵², diseñaron un subestudio del proyecto HERMES (HIV Exposure and Risk of Metabolic Syndrome), en el que compararon el perfil circadiano de la PA de una cohorte de 52 pacientes no tratados infectados por el VIH y un grupo control de 156 individuos sanos. Los sujetos con una caída nocturna de PA inferior al 10% se definieron como *non-dippers*. En la cohorte VIH+, con respecto al grupo control, la PA nocturna fue mayor (113/69 frente a 109/67 mmHg; $p=0,008/0,005$), la profundidad de la PA, o porcentaje de descenso nocturno en relación a la media diurna de la PA, fue menor (PAS/PAD; 8,8/13,2 % frente a 11,7/17,2%; $p=0,002/0,001$) y la prevalencia de *non-dippers*, fue más elevada (35% frente a 15%; $p=0,003$). Al aplicar el análisis multivariante, se observó que la caída de PAS nocturna, estaba negativamente asociada a la infección por el VIH, y que tanto la carga viral, como un recuento bajo de Linfocitos T CD4+, como la progresión a SIDA, se relacionaba con la atenuación del descenso nocturno de la PA. Se establece como conclusión última que la infección por el VIH *per se*, afecta negativamente al patrón circadiano de la PA, con consecuencia sobre el incremento del riesgo CV.

A nivel nacional, la primera referencia es la de Tornero et al¹⁵³. Escribieron una carta al editor, en referencia a la revisión ya comentada de Bernardino de la Serna¹¹² (pág. 58). Describieron una prevalencia del 58% de HTA de bata blanca, entre los 29

pacientes VIH infectados previamente diagnosticados de HTA, a los que se les realizó una MAPA. Posteriormente, en 2011, el grupo de Bernardino de la Serna et al ¹⁵⁴, publicaron un estudio transversal, que había sido presentado como póster en el Congreso Europeo de SIDA, dos años antes. El objetivo primario de este trabajo fue el de determinar la prevalencia de HTA verdadera y de bata blanca en una cohorte de 310 pacientes seropositivos. Se realizó MAPA en 43 individuos, aquellos con una PA en consulta $\geq 140/90$ mmHg. Se confirmó la HTA en 26 enfermos y efecto de bata blanca en los 17 restantes, para una prevalencia de 14,8% y 5,5%, respectivamente. Entre los individuos previamente diagnosticados de HTA mediante medidas en la consulta, el 39% presentaban el fenómeno de bata blanca. Observaron que la HTA estaba fuertemente asociada a la edad, la historia familiar, el sexo masculino y el número de fármacos antirretrovirales. En relación al patrón circadiano de la PA, 26 de los 43 pacientes (60%), tenían un perfil *non-dipping*, 5 un patrón riser (12%) y 2 un comportamiento dipper-extremo (5%).

El trabajo más recientemente publicado es el único llevado a cabo en población africana. Borkum et al ¹⁵⁵, diseñaron un estudio de cohorte prospectivo, con una muestra de pacientes de Sudáfrica, en la que la mayoría de infectados por el VIH, son mujeres jóvenes afroamericanas. Entre los objetivos principales de la investigación estaba determinar el perfil circadiano de la PA y la prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC) y la repercusión del TAR sobre ambos parámetros. Se realizó una MAPA a 30 sujetos seropositivos basal y a los 6 meses de iniciar el TAR y se comparó con un grupo control de 17 individuos no infectados por el VIH. Encontraron una baja prevalencia de ERC (1,6%), probablemente en relación con un sesgo de selección, al incluir pacientes con una buena situación clínica basal y el pequeño tamaño muestral. El TAR no se asoció a cambios en los valores obtenidos en la MAPA. No hallaron diferencias entre la

PAS y PAD diurnas ambulatorias entre el grupo de estudio y los controles, si bien, objetivaron una mayor PAS nocturna (110 frente a 99 mmHg; $p \leq 0,0001$), y una mayor proporción de individuos *non-dippers* (80% frente a 52,6%) en la población infectada con respecto al grupo control, apoyando los datos obtenidos en los trabajos italianos, noruegos y españoles, notificados previamente.

En resumen, y ante la ausencia y necesidad de futuros ensayos randomizados y aleatorizados, con mayores tamaños muestrales, en las publicaciones realizadas hasta la fecha, se ha encontrado una elevada prevalencia de un patrón *non-dipper* entre los individuos infectados por el VIH, siendo un hallazgo constante y consistente. A pesar de que se desconozca los mecanismos potenciales de este fenómeno en la población VIH+, parece que la infección crónica y la inflamación arterial, contribuyen a la disfunción endotelial, lo que sugiere una disregulación subyacente del sistema cardiovascular.

5.- ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.

La enfermedad arterial periférica (EAP), también conocida como isquemia crónica de las extremidades inferiores (EEII) o arteriopatía obliterante de EEII, se define como una afectación oclusiva de las arterias de las EEII principalmente secundaria a aterosclerosis y que forma parte de una arteriopatía sistémica. Se considera la arteriopatía no cardíaca más prevalente y es un importante predictor de morbimortalidad CV. Según la Guía Española de consenso multidisciplinar para la EAP de EEII, es una patología de difícil diagnóstico por cursar con frecuencia de manera asintomática, que precisa un alto grado de sospecha ¹⁵⁶. Está infradiagnosticada, ya que sólo el 25% de los pacientes presentan síntomas, y cuando aparece clínica, la obstrucción arterial es mayor del 70%.

Por otra parte, los resultados publicados sobre su prevalencia dependen de la población estudiada (sexo, raza, edad, zona geográfica, ámbito de estudio, comorbilidades, factores de riesgo, etc.), diseño metodológico, método diagnóstico utilizado, punto de corte, etc., lo que hace que sólo sean válidos para ese grupo de sujetos. Tras una revisión sistemática de los trabajos publicados, se puede afirmar que la prevalencia de la EAP en población general española varía entre el 4,5-8,5% según las series; es silente del 3,83 al 24,5% de la totalidad de los casos y del 6 al 29,3% se presenta con clínica de claudicación intermitente.

Los factores de riesgo de la EAP son los mismos que favorecen la aparición de la enfermedad arteriosclerótica. La mayoría de los datos se extraen en series de grandes poblaciones, derivan de los estudios centrados en enfermedad coronaria, como el estudio Framingham. Entre los factores no modificables, se encuentran: edad, raza, sexo masculino y antecedentes familiares de enfermedad aterotrombótica. Los modificables

son: tabaquismo, DM, HTA y dislipemia. Todos estos factores, se interrelacionan y se potencian en la patogenia de la EAP, y en definitiva, de la arteriosclerosis, y requieren un abordaje global.

En la población general, la prevalencia es muy dependiente de la edad, que se posiciona como el principal factor no modificable, pero poco del sexo. La prevalencia de la EAP, tanto sintomática como asintomática, es mayor en los hombres que en las mujeres, sobre todo en población joven, ya que en edades más avanzadas se va reduciendo esta diferencia hasta casi igualarse. La raza afroamericana aumenta el riesgo de padecer una EAP dos veces. El hábito tabáquico es el factor modificable más importante para el desarrollo de EAP. Además, dicha prevalencia, aunque mayoritariamente asintomática, es muy alta en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida en otros territorios así como en diabéticos tipo 2 e hipertensos, en los se estima entre el 20 y el 40%.

La manifestación clínica fundamental del síndrome de isquemia crónica de MMII es la claudicación intermitente. El cuestionario de Edimburgo, es un método estandarizado para detectar y diagnosticar la claudicación, con un 80-90% de sensibilidad y una especificidad $> 95\%$ ¹⁵⁷ (**Anexo 3**, pág. 279).

El Índice Tobillo-Brazo (ITB), es la principal prueba no invasiva para el diagnóstico de la EAP, es rápida, sencilla y fiable. Ante la sospecha clínica de EAP, es la primera prueba diagnóstica que se debe realizar, se usa de manera habitual para el cribado de la enfermedad, y es el método más coste efectivo en Atención Primaria. El ITB consiste en correlacionar la presión sistólica de las arterias tibiales anterior y posterior de las EEII con la presión sistólica braquial. En las personas sanas, el ITB es > 1 (valores entre 0,9-1 se consideran límites-normales); valores $\leq 0,9$ confirman el diagnóstico de EAP e indican una estenosis superior al 50% en las principales arterias

de las EEII; índices $> 1,4$ normalmente indican calcificación de la capa media arterial (frecuente en diabetes, insuficiencia renal y edad avanzada). Asimismo, el valor del ITB se relaciona con el grado de isquemia y clínica asociada, en pacientes con claudicación intermitente (**Tabla 6**), y se considera un buen predictor de mortalidad cardiovascular en la población general¹⁵⁸.

VALORES DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO (ITB)	
ITB	SIGNIFICACIÓN CLÍNICA
$\geq 1,4$	CALCIFICACIÓN
0,9-1,4	NORMAL
0,7-0,9	EAP LEVE: CLAUDICACIÓN NO INCAPACITANTE
0,5-0,7	EAP MODERADA: CLAUDICACIÓN INCAPACITANTE
$\leq 0,5$	EAP SEVERA: DOLOR EN REPOSO

Tabla 6: Correlación entre los valores del ITB y la sintomatología clínica.

En la población infectada por el VIH no se ha determinado la utilidad de la práctica del ITB, la EAP ha sido escasamente evaluada, y su frecuencia real se desconoce. Hasta la fecha, solamente unos pocos estudios han investigado la prevalencia de la enfermedad en esta población y los resultados han sido discordantes.

Gutiérrez et al¹⁵⁹, estudiaron la asociación entre un ITB anormal y el engrosamiento de la Íntima-Media Carotídea (IMCa), como marcador de daño cardiovascular. En una muestra de 139 seropositivos, encontraron una prevalencia similar de ITB $\leq 0,9$ y $\geq 1,4$, ambas del 2,88 % (n=4). Los factores relacionados con ITB anómalo fueron, un mayor número de factores de RCV clásicos (4 en pacientes con ITB bajo frente a 2 en el resto de participantes, $p= 0,015$) y un recuento menor de linfocitos T CD4+ (220 frente a 450 céls/ μ L, $p= 0,009$). Además, observaron que el ITB se asociaba con un mayor engrosamiento de la IMCa, en aquellos enfermos con ITB $\leq 0,9$, pero no en los que tenían un ITB $\geq 1,4$.

Sharma et al¹⁶⁰, evaluaron los ITB de una cohorte de 238 mujeres seropositivas, con una edad media de 39,6 años, extraída del estudio multicéntrico longitudinal WISH (Women's Interagency HIV Study). Hallaron una prevalencia de ITB < 0,9 de 0,9%, muy baja con respecto a lo esperable que no permitió el análisis de los factores de riesgo, y de ITB > 1,4 de 6,9%, que se correlacionó con el tabaquismo activo (OR 2,53; IC 95%) y la presencia de sobrepeso (OR 5,4; IC 95%) y bajo peso (OR 11; IC 95%). En la misma línea, Bernal et al¹⁶¹, de la Universidad de Elche, comunicaron la investigación sobre una muestra de 91 individuos VIH+, con una edad media de 50 años y la presencia de 2 o más factores de RCV tradicional, objetivando una prevalencia de EAP de 4,39% (IC 95%). Similares resultados mostró el trabajo de Johns et al¹⁶², en una serie de 167 infectados por el VIH, con una edad media de 52 años, informando de una prevalencia de EAP asintomática del 2,4%, con el tabaquismo como principal predictor de la enfermedad.

En 2011, Canalejo et al¹⁶³, del área suburbana de Fuenlabrada, diseñaron un trabajo transversal, en el que incluyeron a 205 personas seropositivos, con una edad media de 41 años y una mediana de 2 factores de RCV (63,9% tabaquismo), sin clínica e EAP. La prevalencia de EAP detectada mediante ITB < 0,9 fue del 6,3% (n=13). Tan sólo hubo un caso de ITB > 1,4. En el análisis multivariable, se demostró que el sobrepeso, la obesidad y el estadio clínico C de la infección por el VIH son factores de riesgo independientes para el desarrollo de la EAP.

El grupo suizo de Periard et al¹⁶⁴, examinaron un grupo de 92 pacientes infectados por el VIH, con una edad media de 49,5 años. Mediante el Cuestionario de Edimburgo, se notificó claudicación intermitente en el 15,2% de los participantes, de los cuales, el 6,5% presentaban un valor ITB normal. La EAP se diagnosticó en el 20,7% de los pacientes, de los que el 9,8% presentaban un ITB < 0,9 en reposo, y el 10,9%,

presentaron un ITB en reposo normal, pero un descenso del ITB >25% tras ejercicio. Se demostró por técnicas de imagen, que el 84,2% de los sujetos con EAP, tenían estenosis ateroscleróticas en arterias ilíacas o femorales. La edad, DM, tabaquismo y bajo recuento de Linfocitos T CD4+, se identificaron como predictores independientes de EAP. Palacios et al¹⁶⁵, en una muestra de 99 seropositivos mayores de 50 años, encontraron resultados extrapolables en relación a la prevalencia de EAP. A su vez, Salas et al¹⁶⁶, en el estudio transversal de mayor tamaño muestral realizado en España (n=231), con una edad media de 45,3 años, hallaron que un 25% de los pacientes mostraban un ITB alterado (sólo en 3 era < 0,9, y el resto era > 1,3). Al realizar el análisis multivariante, el uso de hipolipemiantes y de IP se asociaban a la presencia de un ITB anómalo, sobre todo a expensas de valores > 1,3. En 2012, Qaqa et al¹⁶⁷, midieron el ITB a un grupo de 173 infectados por el VIH, con una edad media de 49 años, encontrando un ITB anormal en el 27,2%. El 13,9% de los enfermos presentaban EAP, con ITB < 0,9, y el 13,3% tenían un valor > 1,3. El género masculino se asoció a ITB alto, mientras que la DM y la edad se asociaron con ITB bajo.

Por último, cabe destacar el trabajo más recientemente publicado, por Mauri et al¹⁶⁸, a principios de 2014, en el que comparan dos grupos de pacientes infectados por el VIH: un grupo formado por los enfermos visitados en la consulta externa (n=32), y el otro constituido por sujetos institucionalizados en un centro penitenciario (n=39). Esta publicación tiene la peculiaridad de ser la única que no tiene un grupo control VIH-, y que analiza por separado al subgrupo de pacientes encarcelados. En la totalidad de la población estudiada, el ITB fue bajo en 7 participantes (9,8%) y $\geq 1,3$ en uno. No se observó diferencia en cuanto al ITB en ambos grupos. El tabaquismo fue el factor de RCV más frecuente (sobre todo en el grupo de los presidiarios), seguido de la dislipemia y la duración de la infección del VIH.

En resumen, en la población infectada por el VIH, los datos de las series revisadas, sugieren una asociación entre valores de ITB anómalos y un incremento del riesgo CV, similar al observado en la población general. Existen datos discordantes en la prevalencia de EAP, probablemente por la heterogeneidad de las muestras y los diferentes métodos usados para calcular el ITB. En la **Tabla 7**, se presentan la diferentes prevalencia de ITB anómalo de las cohortes revisadas.

Estudio	N	Tipo de pacientes	Prevalencia en %			Edad media	% DM	% HTA	% DL	% Tabaco	AF
			ITB ≤ 0,9	ITB ≥ 1,3	ITB ≥ 1,4						
Gutiérrez ¹⁵⁹	139	Pacientes consecutivos	2,88	ND	2,88	45,8	10,1	28,8	ND	61,1	10,8
Sharma ¹⁶⁰	238	Sólo mujeres. 74% raza negra	0,9	ND	6,9	39,6	9,7	23,4	26,2	43,5	ND
Bernal ¹⁶¹	91	Con 2 o más FRCV	4,39	ND	ND	50	17,6	57,1	69,2	72,5	19,8
Johns ¹⁶²	167	97,6% varones	2,4	6,4	ND	52	26,3	40,7	77,8	31,2	ND
Canalejo ¹⁶³	205	Con 2 o más FRCV	6,3	ND	0,49	41	5,9	10,2	20	63,9	21,3
Periard ¹⁶⁴	92	≥ de 40 años	20,7	ND	ND	49,5	4,3	27,2	25,9	62	22,8
Palacios ¹⁶⁵	99	≥ de 50 años	10,2	ND	ND	58,6	31,3	36,4	69,4	30,3	15,2
Salas ¹⁶⁶	231	Pacientes consecutivos	1,3	23,8	ND	44,4	4,3	9,1	24,2	56,3	6,9
Qaqa ¹⁶⁷	173	Pacientes consecutivos	13,9	13,3	ND	49,2	17,9	39,3	17,9	64,7	ND
Mauri ¹⁶⁸	71	≥ de 45 años.	9,8	13,3	ND	50,6	8,4	7	38	80,2	9,8

N: Número de pacientes. ITB: Índice Tobillo-Brazo. DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial. DL: dislipemia. AF: Historia familiar de eventos cardiovasculares. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. ND: Sin datos mencionados.

Tabla 7: Prevalencia de ITB anómalo y de los factores de RCV clásicos en las diferentes series.

En definitiva, y como síntesis de este primer capítulo, conviene recordar una serie de conceptos básicos en la presente tesis.

Los avances en el tratamiento antirretroviral han mejorado drásticamente el pronóstico de los enfermos infectados por el VIH, con una importante reducción de la mortalidad global, fundamentalmente por descenso de la mortalidad relacionada con el propio virus, consiguiendo una esperanza de vida cercana a la de la población general. En nuestro medio, la mayoría de estos pacientes ya no fallece de SIDA ni de infecciones asociadas, sino de neoplasias no relacionadas con el SIDA, hepatopatía o enfermedades cardiovasculares. Con el aumento en la supervivencia de los pacientes, la infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica. Esta nueva situación permite el desarrollo y el estudio de patologías que en décadas previas se consideraron menos relevantes, entre las que destaca la patología cardiovascular.

Los principales estudios sobre riesgo cardiovascular e infección por el VIH revisados, sugieren que la prevalencia de la enfermedad cardiovascular entre los pacientes con SIDA es mayor que en la población general. Este hecho, obedece a un origen multifactorial derivado de la influencia de factores genéticos, cardiovasculares clásicos, relativos al virus o relativos al tratamiento antirretroviral. Diversos estudios sugieren la asociación entre el desarrollo de la HTA y una respuesta inflamatoria crónica mediada por el propio virus VIH.

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular mayor. Su prevalencia en cohortes estudiadas de pacientes infectados por el VIH, es muy variable, oscilando entre 8-38%, con datos muy dispares en relación a los factores asociados a su desarrollo. En este trabajo se realizará un estudio global de los principales circunstancias que contribuyen al desarrollo de la HTA, incluyendo variables relativas al TAR, al *status* inmunológico-inflamatorio y factores CV tradicionales.

Dadas las escasas referencias bibliográficas que valoren la utilidad clínica de la MAPA en la población infectada por el VIH, se realizará un análisis minucioso de los resultados de PA ambulatoria obtenidos, para conocer el perfil circadiano de los pacientes. Además, y ante la ausencia de información con respecto a la HTA enmascarada en este grupo poblacional, mediante la MAPA, nos permitirá evaluar el tipo de HTA presente (normotenso verdaderos, hipertensos verdaderos, HTA de “bata blanca” e HTA enmascarada).

En relación a la EAP, los resultados de las investigaciones publicadas, son poco constantes y controvertidos. Mediante la realización del ITB y el cuestionario de Edimburgo, se establecerá la prevalencia de ITB anómalo en nuestra cohorte, y se evaluará la concordancia de los resultados y la presentación clínica.

Con estos datos, se intentará establecer estrategias diagnósticas para la identificación precoz de la HTA, que faciliten el manejo y mejoren el pronóstico cardiovascular de los enfermos infectados por el VIH.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.- HIPÓTESIS.

“La hipertensión arterial es muy prevalente en los pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, y presenta características demográficas, clínicas e implicaciones pronósticas diferentes a la población general”.

2.- OBJETIVOS.

2.1.- GENERALES

- Analizar globalmente la hipertensión arterial y sus principales factores de riesgo en los pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

2.2.- ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de HTA en una cohorte de pacientes infectados por el VIH de la Provincia de Zamora.
- Describir las características clínicas, epidemiológicas y demográficas en este grupo poblacional.
- Evaluar y comparar la prevalencia de HTA entre la población infectada por el VIH y una muestra representativa de la población general.
- Determinar la prevalencia de los diferentes patrones circadianos en la población seropositiva, así como analizar la variabilidad y la carga de la presión arterial.
- Determinar la prevalencia de HTA enmascarada e HTA clínica aislada o fenómeno de bata blanca, en dicha población.

- Establecer el riesgo cardiovascular de estos enfermos, de acuerdo con las guías de práctica clínica de HTA.
- Evaluar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, los biomarcadores de inflamación crónica clásicos (PCR, microalbuminuria) y los relacionados con la patogenia intrínseca del virus VIH (nadir CD4, ratio CD4/CD8).
- Identificar estrategias diagnósticas de la práctica clínica habitual que favorezcan la identificación precoz de la enfermedad cardiovascular.
- Identificar estrategias diagnósticas de la práctica clínica habitual que faciliten el manejo y mejoren el pronóstico cardiovascular.
- Determinar la prevalencia de enfermedad arterial periférica en una cohorte de enfermos infectados por el VIH.

PACIENTES Y MÉTODOS

1.- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1.1.- ÁMBITO DEL ESTUDIO

Este estudio fue realizado en el Área de Salud de la provincia de Zamora, que atiende a una población de 185.433 habitantes, según el último censo de 2014. El centro de estudio fue el Hospital Virgen de la Concha, perteneciente al Complejo Asistencial de Zamora, englobado dentro del servicio público sanitario de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (Sacyl), integrado en el Sistema Nacional de Salud. A pesar de que existen otros centros privados hospitalarios en la provincia, es en Hospital Virgen de la Concha, donde reciben atención, prácticamente toda la población infectada por el VIH de la provincia de Zamora.

1.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional transversal de prevalencia y retrospectivo de cohortes, sobre una muestra de pacientes infectados por el VIH (Cohorte de Adultos Seropositivos de Zamora, CASZA).

1.3.- PERIODO DEL ESTUDIO

El periodo completo del estudio tuvo una duración total de 24 meses, del 1 de Julio de 2013 al 1 de Julio de 2015. El periodo de reclutamiento en el que se realizó la inclusión de los participantes se extendió desde el 1 de Julio de 2013 al 30 de Junio de 2014. Durante esta primera fase del estudio, se recogen las variables demográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas, obtenidas de la revisión de la historia clínica. Posteriormente, en el segundo año del estudio, a partir del 1 de Julio de 2014, se realizaron las determinaciones de MAPA y de ITB.

2.- POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes infectados por el VIH, atendidos en la Consulta Externa de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen de la Concha.

Los criterios de inclusión para entrar en la cohorte del estudio fueron:

- Infección por el VIH.
- Edad mayor de 18 años.
- Llevar un seguimiento mínimo de 3 meses en la Consulta Externa de Enfermedades Infecciosas.
- Haber acudido a la Consulta Externa de Enfermedades Infecciosas en la cita programada al menos en dos visitas consecutivas, durante el periodo de realización del estudio.

Los criterios de exclusión para rechazar la participación en la cohorte del estudio fueron:

- Llevar un seguimiento menor de 3 meses en la Consulta Externa de Enfermedades Infecciosas.
- Presentar enfermedad aguda intercurrente/concomitante en el momento de la visita.

Adicionalmente, para comparar la prevalencia de la HTA con la población general, se diseñó un grupo, representativo de dicha población, obtenido del Centro de Donación del Hospital Virgen de la Concha, perteneciente a la Fundación/Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Se reclutaron 400 individuos de manera consecutiva y aleatoria, en la entrevista clínica previa a la donación, para un emparejamiento con una relación 2:1, suponiendo una población de estudio (infectada por el VIH) de 200 enfermos.

3.- MÉTODOS

3.1.- EXPLORACIONES UTILIZADAS.

A todos los pacientes incluidos se incluyeron las siguientes variables:

3.1.1.- RECOGIDA DE DATOS:

Mediante la revisión sistemática de la historia clínica.

- Datos demográficos: Edad, sexo.
- Datos antropométricos: índice de masa corporal (IMC).
- Factores de riesgo cardiovascular tradicionales: HTA, DM, DL y antecedentes de consumo de tabaco.
- Datos relacionados con el seguimiento del VIH y TAR: Tiempo de evolución desde el diagnóstico de infección por el VIH, presencia de enfermedades y/o complicaciones indicadoras de SIDA, nadir de linfocitos T CD4, uso de TAR en la actualidad, tipo de TAR en la actualidad, tratamiento con Tenofovir actual y/o previo.
- Coinfección por VHB y VHC.

3.1.2.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Determinaciones analíticas en sangre y orina: procesadas de forma rutinaria en el Servicio de Laboratorio y Análisis Clínicos del Hospital Virgen de la Concha de Zamora.

- Medición de PA en la consulta: La PA se midió en cada visita a la Consulta Externa de Enfermedades Infecciosas, con un intervalo entre las visitas que varió entre 15 días hasta un máximo de 6 meses.

3.1.3.- CONSIDERACIONES ESPECIALES: MAPA E ITB:

A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les propuso la realización de ITB y de MAPA. Dado que ambas pruebas forman parte de la práctica clínica habitual, se decidió que no era necesaria la firma escrita de consentimiento informado, si bien, todos los enfermos a los que se les practicó el ITB y la MAPA, consintieron verbalmente la realización de dichas pruebas.

3.2.- DESCRIPCIÓN DE EXPLORACIONES Y TÉCNICAS USADAS

3.2.1.- MEDIDA DE LA PA EN LA CONSULTA

La valoración de la PA en la consulta de Consulta Externa de Enfermedades Infecciosas se realizó mediante un dispositivo oscilométrico semiautomático validado por la Sociedad Europea de HTA (ESH), modelo M4 (M4 I HEM-752-E[®], Omron, Matsusaka Co. Ltd, Matsusaka, Japón). Se utilizó un tamaño de manguito acorde con la circunferencia braquial del paciente. Se realizaron dos determinaciones de PA separadas por un intervalo de 2 minutos, tras reposo de 5 minutos, en sedestación, siguiendo las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica para el manejo de la HTA.

3.2.2.- REALIZACIÓN DE LA MAPA

Para la realización de la MAPA, se dispuso de dos aparatos oscilométricos idénticos, avalados y validados por la Sociedad Europea de HTA (ESH), la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS).

Ambos monitores oscilométricos son el modelo Mobil-O-Graph (Mobil-O-Graph NG[®] 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitor system, IEM GmbH, Stolberg, Alemania). El monitor es conectado a un ordenador por interfase serie para la transferencia de la información de mediciones de 24 horas de presión arterial, almacenados previamente en la memoria del dispositivo. Estos datos son procesados mediante el software Hypertension Management Software – HMS CS, versión 4.6. Este sistema permite registrar PAS entre 60 y 290 mmHg, PAD entre 30 y 180 mmHg y frecuencias cardíacas (FC) de 40 a 250 latidos por minuto (lpm). Sus dimensiones son de 12.8, 7.8 y 2.7 cm y su peso sin pilas es de 195 g. Los resultados de las mediciones se graban en su memoria y también aparecen en un visor de cristal líquido en cada toma.

El monitor se colocó en la Consulta Externa de la Unidad de HTA entre las 8:00 y 10:00 horas de la mañana y se retiró al día siguiente a la misma hora. Fue programado para registrar la PA cada 20 minutos durante el periodo diurno (de 8:00 a 00:00 horas) y cada 45 minutos durante el periodo nocturno (de 00:00 a 8:00 horas). Para evitar al máximo las diferencias en la presión arterial durante el periodo nocturno, dependientes no sólo de la calidad del sueño sino también del periodo efectivo del mismo, se tomó como punto de inicio del periodo nocturno el momento en el que se apagan las luces, instando a los pacientes que este sea a las 00:00 horas aproximadamente. Se consideró registro válido si el porcentaje de mediciones correctas era mayor del 80 %. La talla del manguito se seleccionó de acuerdo al tamaño de la circunferencia braquial, y en todos los casos se realizó en el brazo no dominante. Además, se instruyó a los participantes

para que mantuvieran el brazo extendido, inmóvil y relajado, durante la medición de la PA para asegurar una buena calidad de las tomas, y para que notificaran, tanto cualquier evento inesperado o inusual durante el periodo del registro, como la presencia de sueño marcadamente interrumpido.

3.2.3.- REALIZACIÓN/CÁLCULO DEL ITB

Para la realización del ITB se dispuso del dispositivo oscilométrico WatchBP Office (modelo Twin200 ABI, WatchBP[®] Office ABI, Microlife, Widnau, Suiza), validado por la Sociedad Europea de HTA (ESH), la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Británica de Hipertensión (BHS). Se trata de un oscilómetro automático para la medida de la PA con diseño único de doble manguito para tomar medidas prácticas y simultáneas de PA en dos extremidades diferentes (brazo-brazo, brazo-tobillo). Una vez determinado el brazo con la PA más elevada, se realiza la medida simultánea en dicho brazo y en uno de los tobillos, y mediante un software interno, el dispositivo realizará el cálculo automático del ITB. A éste método para el cálculo del ITB, se conoce como la técnica de la triple toma. Posteriormente se repite el procedimiento colocado el manguito en el tobillo contralateral. El rango de medición de la PA está entre 30 y 280 mmHg y el de la FC entre 40 y 280 lpm.

Previamente a la colocación del monitor de MAPA, en la Consulta Externa de la Unidad de HTA, se realizó el cálculo del ITB mediante el siguiente protocolo. Tras cinco minutos de reposo y, en posición decúbito supino, se determinó simultáneamente, la PA en ambos brazos, mediante tres mediciones con intervalo de reposo de 1 minuto, con el objetivo de conocer el brazo control (brazo con mayor PA). Posteriormente, y también de forma simultánea, se evaluó la PA en el brazo control y ambas piernas (primero en la extremidad inferior derecha, y luego en la izquierda), a nivel de la arteria tibial posterior. Para cada paciente, de los dos valores de ITB, obtenidos por el cálculo

automatizado del dispositivo, se eligió el del miembro inferior con un valor más bajo. En aquellos casos que después de realizar tres lecturas repetidas que dieran como resultado error (previa readaptación del manguito) se descartó al participante.

El cálculo del ITB para cada uno de los miembros inferiores está determinado por la siguiente fórmula:

$$\text{ITB} = \frac{\text{PAS tobillo}}{\text{PAS brazo}}$$

4.- VARIABLES DEL ESTUDIO.

4.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

4.1.1.- GÉNERO Y EDAD:

Se registró el género y la edad, expresada en años. En el análisis comparativo por edad se estratificó la muestra de pacientes en tres grupos: los pacientes que tienen menos de 40 años, los que tienen entre 40 y 64 años, y los pacientes con 65 o más años.

4.2.- VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:

4.2.1.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL:

Para el cálculo del IMC, fue necesario tallar y pesar a los pacientes. Se calculó mediante la fórmula: $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$, expresado en Kg/m^2 . Para el análisis inferencial por IMC se estratificaron los participantes en tres subgrupos, basándose en una modificación de la clasificación de la SEEDO¹⁶⁹ (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, **Figura 13**): individuos con IMC menor de 18,5 (peso insuficiente), con valores entre 18,5 y 24,9 (normopeso), y con IMC mayor de 25 Kg/m^2 (sobrepeso). La modificación aplicada, consiste en unificar en un único grupo a todos los individuos con sobrepeso y obesidad, independientemente del grado de los mismos.

Categoría	Valores límite de IMC (kg/m^2)
Peso insuficiente	< 18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50

Figura 13: Criterios SEEDO para definir la obesidad según el índice de masa corporal en adultos. Fuente: Consenso SEEDO 2007. Med Clin (Barc). 2007¹⁶⁹.

4.3.- VARIABLES RELATIVAS AL RIESGO CARDIOVASCULAR:

4.3.1.- HTA:

Se definió como paciente hipertenso aquel con diagnóstico previo de HTA, y/o estar con tratamiento antihipertensivo dietético y/o farmacológico. También se consideraron hipertensos a los pacientes en que la media de los valores sistólicos y/o diastólicos, de las dos mediciones de PA realizadas en la consulta, era mayor de 140/90 mmHg, respectivamente. Tras la realización de la MAPA, se diagnosticó HTA en las siguientes circunstancias: PA de 24 horas mayor de 130/80 mmHg, PA diurna mayor de 135/85 mmHg y/o PA nocturna mayor de 120/70 mmHg (**Tabla 8**).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HTA			
CATEGORÍA	PAS (mmHg)	y/o	PAD (mmHg)
<i>PA en consulta</i>	≥ 140	y/o	≥ 90
<i>PA ambulatoria</i>			
PA de 24 horas	≥ 130	y/o	≥ 80
PA Diurna (o cuando el paciente está despierto)	≥ 135	y/o	≥ 85
PA Nocturna (durante el descanso)	≥ 120	y/o	≥ 70
HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica			

Tabla 8: Definiciones de hipertensión arterial según los valores de la presión arterial en la consulta y ambulatorios. Fuente: Guía de la ESH/ESC para el manejo de la HTA. J Hypertens. 2013⁸⁷.

4.3.2.- DM:

Se definió como paciente diabético aquel con diagnóstico previo conocido de DM, consumo de fármacos hipoglucemiantes, presencia de glucemia superior a 200 mg/dl en cualquier momento del día, presencia en ayunas al menos en dos ocasiones de glucemia superior a 126 mg/dl y/o Hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor de 6,5%.

4.3.3.- DL:

Se definió como paciente dislipémico aquel con diagnóstico previo conocido de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia, consumo de fármacos hipolipemiantes y/o antiateromatosos y/o presencia en ayunas de al menos una de las siguientes alteraciones analíticas: Colesterol Total mayor de 200, cHDL menor de 40, cLDL mayor de 100, o Triglicéridos mayor de 200 mg/dl.

4.3.4.- TABAQUISMO:

Se definió como paciente fumador, aquel con tabaquismo activo en el momento actual o con antecedentes de consumo de tabaco en los últimos cinco años, por ser este punto a partir del cual desaparece el riesgo de enfermedad cardiovascular, asociado al tabaco, haciéndose equiparable al de los no fumadores¹⁷⁰.

4.3.5.- RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL:

Se estratificó la muestra según el número de factores de RCV presentes en 4 categorías; la primera, sin factores de RCV; la segunda, con 1 factor de RCV; la tercera, con 2; y la cuarta con 3 o más factores de RCV. Los factores analizados fueron: HTA, DM, DL, Tabaquismo y ERC.

Además, con el objeto de determinar el RCV, se utilizaron las tablas del sistema SCORE (**Figura 12**, pág. 44), estratificándose la población de estudio en tres categorías: riesgo bajo (puntuación \leq a 1), moderado (de 2 a 4), y alto (\geq de 5). Estas tablas, estiman el riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular mortal por sexo, edad, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo (**Anexo 4**, pág 280)¹⁷¹.

4.4.- VARIABLES RELATIVAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH Y AL TRATAMIENTO

ANTIRRETROVIRAL:

4.4.1.- TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.

Se registró el tiempo de seguimiento de la infección por el VIH, en meses, desde la primera visita en la Consulta Externa de Enfermedades Infecciosas.

4.4.2.- PRESENCIA DE ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA.

Se registraron los pacientes que presentaron enfermedades indicadoras de SIDA (estadio clínico C), a lo largo del seguimiento desde el momento del diagnóstico. En la **Tabla 2** (pág. 12), se enumeran dichas patologías según la clasificación propuesta por los CDC de Atlanta en 1993 ¹⁵.

4.4.3.- NADIR DE LINFOCITOS T CD4.

Mediante la revisión de la historia clínica, se recogió número de linfocitos T CD4 más bajo que el paciente había tenido a lo largo de su historial médico, en céls/ μ L, conocido como nadir de CD4, y se estratificó la muestra, tomando como punto de corte la cifra de 200 céls/ μ L.

4.4.4.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD.

Se registraron los pacientes que estaban con TAR en el momento actual.

4.4.5.- TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD.

Se registraron los pacientes que seguían tratamiento en el momento actual, con un Inhibidor de la Proteasa (IP) y con un Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No

Análogos de Nucleósidos (ITINAN). En el **Anexo 1** (pág. 277), se clasifican los diferentes fármacos comercializados en España y la familias a las que pertenecen.

4.4.6.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON TENOFOVIR.

Se registraron los pacientes que recibían tenofovir (TDF) en el momento actual o que lo habían recibido previamente. La razón de analizar de manera aislada este fármaco, fue evaluar si la exposición al tenofovir, se asociaba al desarrollo de HTA.

4.5.- VARIABLES RELACIONADAS CON LA COINFECCIÓN POR VHC Y/O VHB:

Se registraron aquellos pacientes que presentaban coinfección por el VIH y por el virus de la hepatitis C (VHC) y/o B (VHB). Todos estos virus comparten las mismas vías de transmisión. Se pueden transmitir por exposición a sangre y otros hemoderivados, a través de las relaciones sexuales y por vía materno-fetal. Por ello, la coinfección, sobre todo con el VHC, es muy común.

4.5.1.- INFECCIÓN POR EL VHC.

Se definió como paciente infectado por el VHC aquellos con positividad para la pruebas serológicas del VHC.

4.5.2.- INFECCIÓN POR EL VHB.

Se definió como paciente infectado por el VHB aquellos con positividad para el antígeno Australia o de superficie del VHB (HBsAg) en el pasado o en la actualidad.

4.6.- DETERMINACIONES DE LABORATORIO:

Durante el periodo de reclutamiento, se obtuvo una muestra de sangre periférica y orina en los pacientes del estudio. Las determinaciones se extrajeron en ayunas, entre las 9:00 y las 10:00 horas y fueron procesadas mediante la técnica de laboratorio estándar del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de la Concha (Zamora).

4.6.1.- VARIABLES INMUNOVIROLÓGICAS:

- Determinación de la población linfocitaria T CD4 en sangre periférica, obtenida por técnicas automatizadas de biometría hemática, siendo cuantificado en células/ μ L (céls/ μ L). Con los datos recogidos se calculó el cociente CD4/CD8. Con respecto al recuento de los linfocitos T CD4, se definieron tres grupos, estratificando la muestra según las categorías clínicas propuestas por los CDC de Atlanta en 1993¹⁵ (**Tabla 1**, pág. 11). Así, el primer estrato corresponde a una cifra menor de 200 céls/ μ L; el segundo, entre 200 y 500 céls/ μ L; y el tercero, con un recuento mayor de 500 céls/ μ L. Se realizaron con el autoanalizador Roche-Hitachi Cobas® 6000 (Roche Diagnostics GMBH®, Mannheim, Germany).

- Determinación de carga viral para ARN-virus VIH tipo 1, cuantificado en copias/ml, y determinadas por técnicas de amplificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (Amplicor®, ARN VIH-1, Roche Diagnostics GMBH®, Mannheim, Germany). La muestra se estratificó en dos grupos, estableciendo como punto de corte la cifra de 50 copias/ml, por debajo de la cual se considera que la carga viral es indetectable.

4.6.2.- VARIABLES BIOQUÍMICAS:

En el **Anexo 5** (pág. 281) se refleja el valor y unidades de referencia de los parámetros analizados.

- Hemograma: Hematocrito (Htco). Se realizó con el analizador Sysmex XN-1000[®] (Roche Diagnostics GMBH[®], Mannheim, Germany).

- Bioquímica en sangre periférica: Urea (Ur), Creatinina (Cr), Fósforo (P), Proteína C Reactiva ultrasensible (PCR), Triglicéridos (TG), Colesterol Total (CT), Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Se determinó el número de pacientes que presentaban hipofosfatemia ($P \leq$ de 2,5 mg/dl), como marcador de daño renal tubular. En relación a la PCR y su conocida repercusión sobre el riesgo cardiovascular, se definieron tres subgrupos, según las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) y el CDC, para la interpretación clínica de dicho RCV: riesgo bajo (< 1 mg/L), riesgo moderado (1-3 mg/L), y riesgo elevado (> 3 mg/L)¹⁷². Con respecto a estos cuatro parámetros del metabolismo lipídico, la muestra se estratificó en dos grupos para cada variable, tomando como punto de corte las siguientes cifras: para los TG y CT, 200 mg/dl; para el cHDL, 40 mg/dL; y para el cLDL, 130 mg/dL. Se realizaron con el autoanalizador Roche-Hitachi Cobas[®] 8000 c702 (Roche Diagnostics GMBH[®], Mannheim, Germany).

- Orina: Albuminuria, medida por cociente albúmina/creatinina (A/CR), expresada en mg/g. Glucosuria, en mg/dl. Se analizó el sedimento urinario para evaluar la presencia de microhematuria. De acuerdo con las recomendaciones de las vigentes guías internacionales del consorcio KDIGO (Kidney Disease:

Improving Global Outcomes) para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica¹⁷³, la muestra se estratificó en tres grupos en función del grado de proteinuria (**Figura 14**). Además, se categorizó la muestra en función de la presencia/ausencia de proteinuria significativa, tomando como punto de corte un A/CR superior a 30 mg/g. Se realizaron con el analizador de orina Urysis 2400[®] (Roche Diagnostics GMBH[®], Mannheim, Germany).

Categoría	Cociente A/C	Descripción
A1	< 30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	> 300	Muy elevada

Figura 14: Categorías de Albuminuria. Expresada como cociente albúmina/creatinina (A/C) en mg/g en muestra aislada de orina. Fuente: Documento de la S.E.N. sobre guías KDIGO. Nefrología. 2014¹⁷⁴.

4.6.3.- FUNCIÓN RENAL:

La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) fue calculada utilizando la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), estratificando la muestra en las seis categorías propuestas por la National Kidney Foundation (**Figura 15**).

Categoría	FG	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	< 15	Fallo renal

Figura 15: Clasificación en grados de la ERC. Categorías del Filtrado Glomerular. Filtrado Glomerular (FG). Expresado en ml/min/1,73 m². Fuente: Documento de la S.E.N. sobre guías KDIGO. Nefrología. 2014¹⁷⁴.

4.6.4.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:

La ERC fue definida como disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular ≤ 60 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria (A/CR ≥ 30 mg/g) de forma persistente durante al menos 3 meses. (**Figura 16**).

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Figura 16: Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria. Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto. ^a La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina. Fuente: Documento de la S.E.N. sobre guías KDIGO. Nefrología. 2014¹⁷⁴.

Además, se generó una variable para determinar la prevalencia de ERC, atendiendo a una TFGe ≤ 60 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria (A/CR ≥ 30 mg/g) y/o microhematuria y/o glucosuria y/o hipofosfatemia \leq de 2,5 mg/dl.

4.7.- VARIABLES OBTENIDAS CON LA MAPA:

4.7.1.- PERIODO DE 24 HORAS

▪ Presión Arterial Sistólica de 24h (PAS^{24h}): se calculó la media de PAS de todas las tomas efectuadas durante las 24 horas, incluyendo las determinaciones tanto del periodo diurno como el nocturno.

▪ Presión Arterial Diastólica de 24h (PAD^{24h}): se calculó la media de PAD de todas las tomas efectuadas durante las 24 horas, incluyendo las determinaciones tanto del periodo diurno como el nocturno.

▪ Presión Arterial Media de 24h (PAM^{24h}): se calculó la media de PAM de todas las tomas efectuadas durante las 24 horas, incluyendo las determinaciones tanto del periodo diurno como el nocturno. La PAM se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$PAM = \frac{PAS - PAD}{3} + PAD$$

▪ Presión de Pulso de 24h (PP^{24h}): se calculó la media de PP de todas las tomas efectuadas durante las 24 horas, incluyendo las determinaciones tanto del periodo diurno como el nocturno. La PP se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$$PP = PAS - PAD$$

▪ Frecuencia Cardíaca de 24h (FC^{24h}): se calculó la media de FC de todas las tomas efectuadas durante las 24 horas, incluyendo las determinaciones tanto del periodo diurno como el nocturno.

4.7.2.- PERIODO DIURNO

- Presión Arterial Sistólica diurna (PAS^{día}): se calculó la media de PAS de todas las tomas efectuadas durante el periodo diurno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.
- Presión Arterial Diastólica diurna (PAD^{día}): se calculó la media de PAD de todas las tomas efectuadas durante el periodo diurno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.
- Presión Arterial Media diurna (PAM^{día}): se calculó la media de PAM de todas las tomas efectuadas durante el periodo diurno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.
- Presión de Pulso diurna (PP^{día}): se calculó la media de PP de todas las tomas efectuadas durante el periodo diurno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.
- Frecuencia Cardíaca diurna (FC^{día}): se calculó la media de FC de todas las tomas efectuadas durante el periodo diurno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.

4.7.3.- PERIODO NOCTURNO

- Presión Arterial Sistólica nocturna (PAS^{noche}): se calculó la media de PAS de todas las tomas efectuadas durante el periodo nocturno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.
- Presión Arterial Diastólica nocturna (PAD^{noche}): se calculó la media de PAD de todas las tomas efectuadas durante el periodo nocturno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.

- Presión Arterial Media nocturna (PAM^{noche}): se calculó la media de PAM de todas las tomas efectuadas durante el periodo diurno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.
- Presión de Pulso nocturna (PP^{noche}): se calculó la media de PP de todas las tomas efectuadas durante el periodo diurno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.
- Frecuencia Cardíaca nocturna (FC^{noche}): se calculó la media de FC de todas las tomas efectuadas durante el periodo diurno, desde las de 8:00 a las 00:00 horas.

4.7.4.- CARGA DE PRESIÓN ARTERIAL

La Carga de PA está definida por el porcentaje de lecturas que se encuentran por encima de los valores a partir de los que se diagnostica HTA. Aporta una idea del tiempo que un individuo se encuentra hipertenso a lo largo del día. Se considera patológica, por encima del 25%.

- Carga sistólica diurna (CS^{día}): Porcentaje de lecturas por encima de 140 mmHg desde las 8:00 a las 00:00 horas.
- Carga diastólica diurna (CD^{día}): Porcentaje de lecturas por encima de 90 mmHg desde las 8:00 a las 00:00 horas.
- Carga sistólica nocturna (CS^{noche}): Porcentaje de lecturas por encima de 130 mmHg desde las 00:00 a las 8:00 horas.
- Carga diastólica nocturna (CD^{noche}): Porcentaje de lecturas por encima de 80 mmHg desde las 00:00 a las 8:00 horas.

4.7.5.- PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

- Patrón circadiano sistólico (DIPs): Definido como la diferencia de PAS media durante el periodo diurno con la PAS media del periodo nocturno, o bien, el resultado expresado en tanto por ciento de la fórmula:

$$DIPs = \frac{PAS^{día} - PAS^{noche}}{PAS^{día}} \times 100$$

- Patrón circadiano diastólico (DIPd): Definido como la diferencia de PAD media durante el periodo diurno con la PAD media del periodo nocturno, o bien, el resultado expresado en tanto por ciento de la fórmula:

$$DIPd = \frac{PAD^{día} - PAD^{noche}}{PAD^{día}} \times 100$$

Además, de acuerdo a la clasificación del patrón del perfil circadiano de la PA, se categorizaron los pacientes en función del porcentaje de descenso nocturno en cuatro subgrupos, tanto para la PAS, como para la PAD (**Tabla 9**). Se consideró patrón anómalo, aquel paciente con ausencia de patrón dipper tanto sistólico como diastólico.

PATRONES DEL RITMO CIRCADIANO DEL ESTUDIO		
Patrones Sistólicos	Descenso nocturno de PA (%)	Patrones Diastólicos
Riser Sistólico	≤ 0 %	Riser Diastólico
No-dipper Sistólico	≤ 10 %	No-dipper Diastólico
Dipper Sistólico	10-20%	Dipper Diastólico
Dipper Extremo Sistólico	≥ 20%	Dipper Extremo Diastólico

Tabla 9: Clasificación de los patrones del ritmo circadiano de estudio.

4.7.6.- NORMOTENSIÓN CONSTANTE, HTA VERDADERA, DE “BATA BLANCA” E HTA ENMASCARADA.

Mediante la comparación de la cifras tensionales obtenidas en la consulta y con la MAPA, se clasificaron los participantes en cuatro subgrupos, siguiendo las definiciones establecidas por la Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial, publicada en 2013⁸⁷ (**Tabla 10**).

- Normotensión constante: Definida por aquella situación en la que la medición de la PA tanto en la consulta como fuera de ella, se encuentra dentro de los límites de la normalidad, clasificando a estos pacientes como normotensos.
- HTA verdadera: Definida por aquella situación en la que la medición de la PA tanto en la consulta como fuera de ella, ya sea ambulatoria o domiciliaria, está elevada. En este caso, se puede decir que estamos ante un paciente con HTA real o verdadera.
- HTA de “bata blanca”: Definida por aquella situación en la que la medición de la PA en la consulta en repetidas ocasiones está elevada y es normal fuera de la consulta. En este caso, se puede decir que estamos ante un paciente con HTA clínica aislada o de “bata blanca”.
- HTA enmascarada: Definida por aquella situación en la que la medición de la PA en la consulta en repetidas ocasiones se encuentra dentro de los límites de la normalidad y es anormalmente alta fuera del ambiente sanitario. En este caso, se puede decir que estamos ante un paciente con HTA ambulatoria aislada, oculta o enmascarada.

CLÍNICA \ MAPA	NORMAL	PATOLÓGICA
NORMAL	NORMOTENSIÓN VERDADERA	HTA ENMASCARADA
PATOLÓGICA	HTA DE BATA BLANCA	HTA VERDADERA

Tabla 10: Relaciones de las medidas de presión arterial clínicas y ambulatorias.

4.7.7.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEFINITIVA.

Esta variable se generó tras la realización de la MAPA. La HTA definitiva queda definida por al menos una de las situaciones siguientes:

- Estar tomando tratamiento antihipertensivo
- Valores de la presión arterial ambulatorios (en la MAPA), positivos para HTA (**Tabla 8**, pág. 99), es decir, $PAS^{24h} / PAD^{24h} \geq 130/80$ y/o $PAS^{día} / PAD^{día} \geq 135/85$ y/o $PAS^{noche} / PAD^{noche} \geq 120/70$ mmHg.

El resto de los pacientes, sin HTA en la MAPA y/o sin diagnóstico previo de HTA y/o sin tratamiento hipotensor, se consideraron como no hipertensos, incluyendo, los individuos con fenómeno de “bata blanca”.

4.8.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL ITB:

Entre aquellos participantes que accedieron a la práctica del ITB, se determinó:

- La posibilidad de realización de la prueba: En algunos individuos no fue posible obtener el resultado del ITB. Si después de hacer tres lecturas repetidas que dieran como resultado error (previa readaptación del manguito) se notificó la imposibilidad para completar la exploración.
- El valor del ITB: Se recogió el valor menor de ambas extremidades inferiores. Se consideró ITB patológico, valores inferiores a 0,9, sugerentes de EAP y superiores a 1,3, sugerentes de calcificación vascular.
- Cuestionario de Edimburgo (**Anexo 3**, pág. 279): Para la evaluación de la clínica compatible con Enfermedad Arterial Periférica.

5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos fueron incluidos en una base de datos creada al efecto con el programa informático SPSS (SPSS software, versión 17.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.), para posteriormente, realizar el análisis estadístico con el mismo programa.

En relación a la estadística descriptiva, las variables cuantitativas se han descrito como media y su desviación estándar [DE], y aquellas que no siguieron una distribución normal, mediante la mediana y el rango intercuatílico. Por su parte, las variables cualitativas se expresaron como su frecuencia en valor absoluto y su porcentaje correspondiente.

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se ha utilizado los test estadísticos paramétricos o no paramétricos exigidos por las condiciones de aplicación (la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, para 2 grupos; y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, para comparaciones de más de 2 grupos). Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o pruebas exactas alternativas.

Se realizó regresión logística multivariante no condicional para discriminar las variables asociadas con la presencia/ausencia de HTA.

El nivel de significación estadística se ha fijado convencionalmente en una $p \leq 0,05$.

Se presentan las odds ratio (OR, o razón de odds) ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. Un OR de 1 indica ausencia de relación entre dos variables; un OR >1 indica una relación positiva y un OR de 0 a 1 indica una relación negativa.

6.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

- A pesar de no existir en la actualidad una publicación sobre MAPA en población infectada por el VIH, con este tamaño muestral, dicha muestra no es lo suficientemente grande para realizar algunos análisis, y generalizar los resultados, tanto en relación con la MAPA, como con el ITB.
- La ausencia de un grupo control de pacientes no infectados, impide la comparación de los participantes en el estudio con la población general.
- A pesar de ofrecer la realización de la MAPA y del ITB a todos los pacientes incluidos en la muestra, por diferentes causas que se analizarán posteriormente, fue imposible la práctica de ambas pruebas.
- No se evaluó el papel de los fármacos hipolipemiantes sobre el perfil lipídico, ni el de los antihipertensivos sobre la presión arterial, lo que puede suponer un sesgo en los resultados obtenidos.
- La MAPA se llevó a cabo durante un día habitual de la vida de los participantes, si bien, no se pudo objetivar la actividad diaria, ni la duración de periodo de descanso, pudiendo interferir en el análisis del patrón circadiano.
- Con respecto al cálculo del ITB, el método de medición utilizado en esta tesis, la triple toma, es la técnica menos sensible y que ofrece una menor concordancia clínica para el diagnóstico de la EAP.
- La utilización de un grupo de donantes de sangre, para determinar la prevalencia de HTA en la población general, puede haber llevado a infraestimar dicha prevalencia, ya que este grupo control probablemente sea más sano que la población general.

7.- FINANCIACIÓN Y ASPECTOS ÉTICOS-LEGALES.

No ha existido financiación de empresas privadas ni públicas para la realización del estudio, el cual ha sido desarrollado en el Hospital Virgen de la Concha (Zamora), con la colaboración tanto de la Unidad de HTA del Servicio de Nefrología, como de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y de la Unidad de Apoyo a la Investigación de dicho hospital.

El estudio fue presentado y aceptado por el comité ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Zamora.

Todas las muestras y pruebas realizadas se consideran de la práctica clínica habitual y la información se recogió de forma anónima, por lo que no se consideró necesario la cumplimentación de consentimiento informado por escrito, si bien, todos los enfermos a los que se les practicó el ITB y la MAPA, consintieron verbalmente la realización de dichas pruebas.

RESVLTADOS

1.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

Durante el periodo de inclusión del estudio, se reclutaron 202 participantes. De acuerdo con criterios señalados, se excluyeron 10 pacientes: 4 (1,98%) por no acudir a dos visitas consecutivas en la fecha programada, 5 (2,47%) fallecieron antes del completar el estudio y 1 enfermo (0,49%) no fue incluido por tener menos de 18 años. Por lo tanto, la muestra definitiva incluía 192 pacientes. Se propuso la realización de ITB y MAPA a todos los pacientes (**Figura 16**).

Con respecto a la MAPA, se llevó a cabo con éxito en 120 participantes. No se practicó la prueba a 72 enfermos por las siguientes causas: 27 (14,01%) la rechazaron; 17 (8,85%) por imposibilidad para devolver el dispositivo el día posterior a la colocación, bien por ausencia de medio de transporte o por residir fuera de la provincia de Zamora; 25 (13,02%) por no acudir en dos visitas a la fecha programada para la colocación de la MAPA; y 3 pacientes (1,56%) fueron excluidos por presentar registros-MAPA con bajo porcentaje de lecturas satisfactorias (**Figura 16**).

El ITB, se realizó con éxito a 117 participantes. No se practicó la prueba a 75 enfermos por las siguientes causas: 25 (13,02%) la rechazaron; 25 (13,02%) tuvieron tres lecturas repetidas con resultado error (previa readaptación del manguito); y 25 pacientes (13,02%) no acudieron en dos visitas a la fecha programada para llevar a cabo el ITB (**Figura 17**).

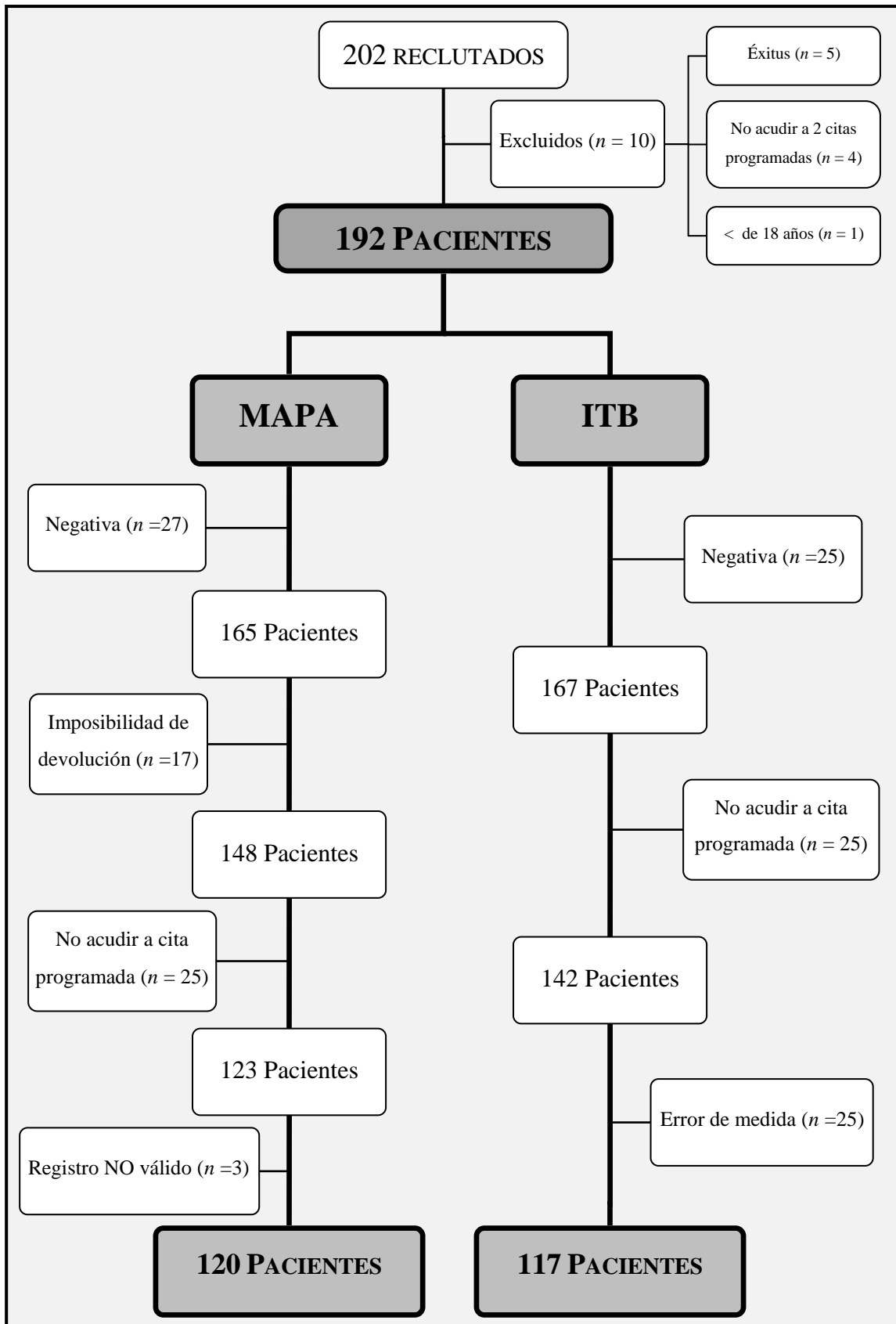


Figura 17: Descripción de la población de estudio. Se recogen los pacientes reclutados, excluidos y finalmente incluidos de acuerdo a los criterios de selección. También se presentan los enfermos a los que se realizó MAPA e ITB y las razones por las que no se pudieron hacer ambas pruebas.

2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

2.1.1.- GÉNERO Y EDAD:

En relación al género, eran 151 hombres y 41 mujeres, el 78,6 % y el 21,4%, respectivamente (**Figura 18**).

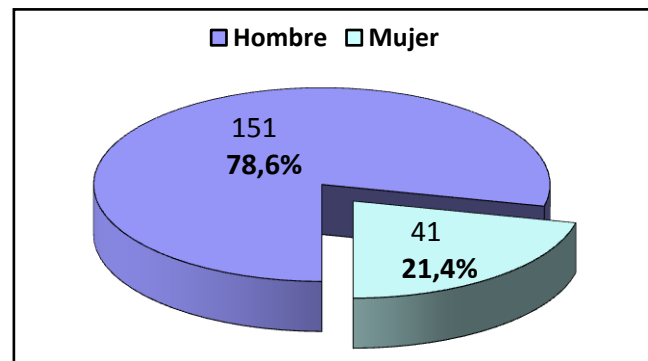


Figura 18. Porcentaje de hombres y mujeres.

La edad media fue de 47,51 años, desviación estándar [DE] 9,88 (**Figura 19**). En la **Tabla 11** (pág. 144), se presentan los estadísticos descriptivos.

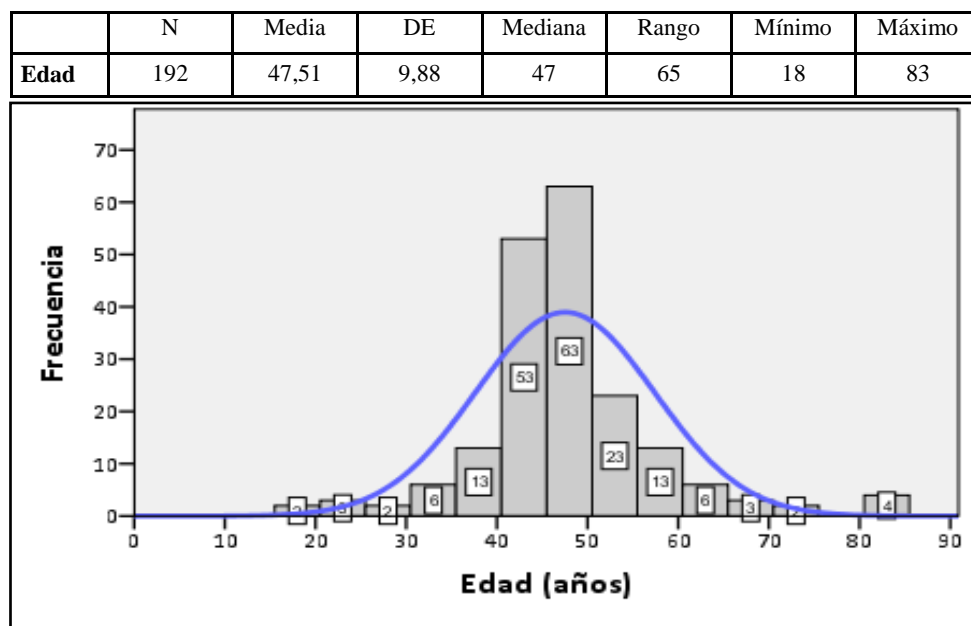


Figura 19. Histograma de frecuencias de edad.

Al estratificar la muestra, 23 pacientes (12%) se encontraban en entre 18 y 39 años, 159 (82,8%) entre 40 y 64 años y 10 (5,2%) eran mayores de 65 años (**Figura 20**).

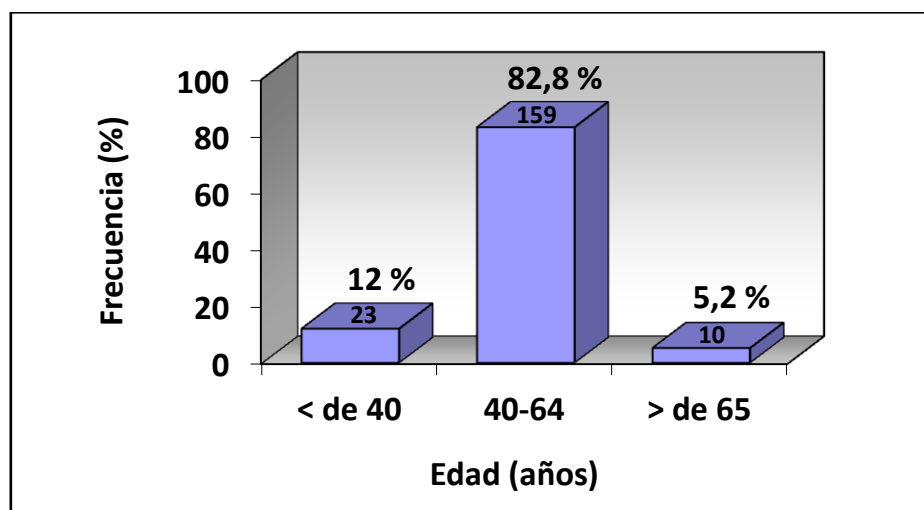


Figura 20. Histograma de frecuencias por estratos de edad.

2.2.- VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:

2.2.1.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL:

La media del IMC fue de 23,93 Kg/m² [DE 3,51] (**Figura 21**). Los estadísticos descriptivos se presentan en la **Tabla 11**.

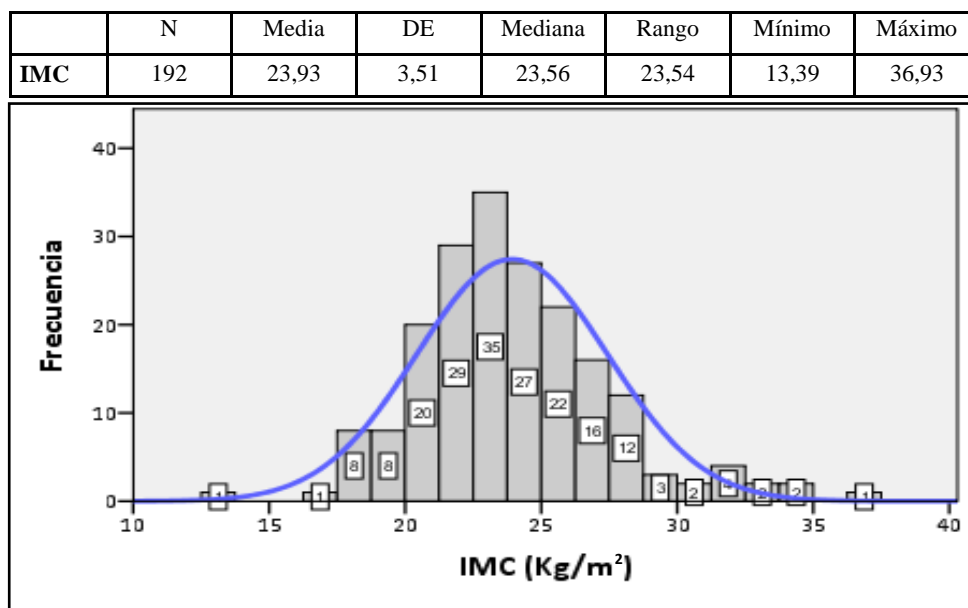


Figura 21. Histograma de frecuencias de IMC.

Agrupando a los pacientes según la modificación de la clasificación de la SEEDO (Pág. 98), 9 pacientes pertenecen al grupo de bajo peso (4,7%), 120 sujetos presentan normopeso (62,5%) y 63 individuos sobrepeso (32,8%) (**Figura 22**).

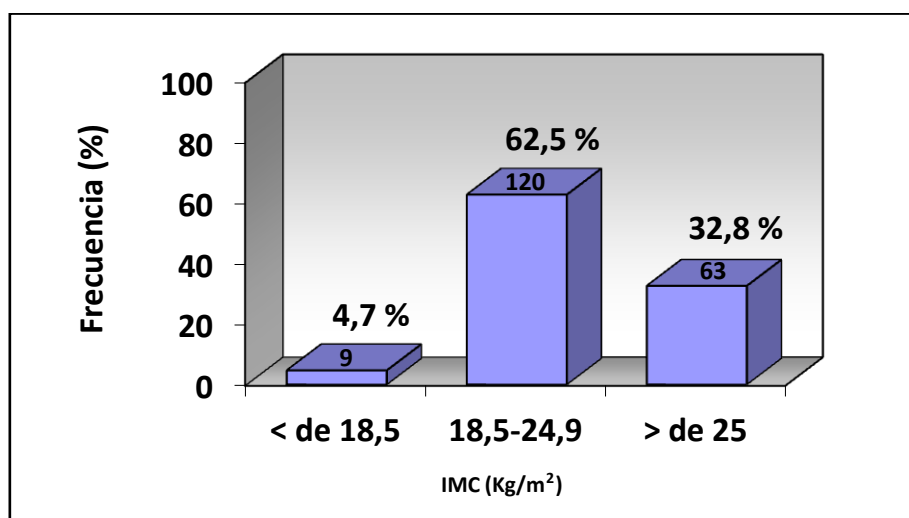


Figura 22. Histograma de frecuencias por estratos de IMC.

2.3.- VARIABLES RELATIVAS AL RIESGO CARDIOVASCULAR:

2.3.1.- HTA, DM, DL Y TABAQUISMO:

Con respecto a la HTA, y atendiendo exclusivamente a los valores de PA objetivados en la toma rutinaria en la consulta, 52 pacientes eran hipertensos (27,1%). El análisis detallado de la PA y los valores obtenidos con la MAPA se exponen posteriormente (pág. 145).

En relación a otros factores de RCV, 20 individuos eran diabéticos (10,4%), 113 sujetos presentaban dislipemia (58,9%), y 111 pacientes eran fumadores (57,8%).

En la **Figura 23**, se esquematizan las frecuencias de estos factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

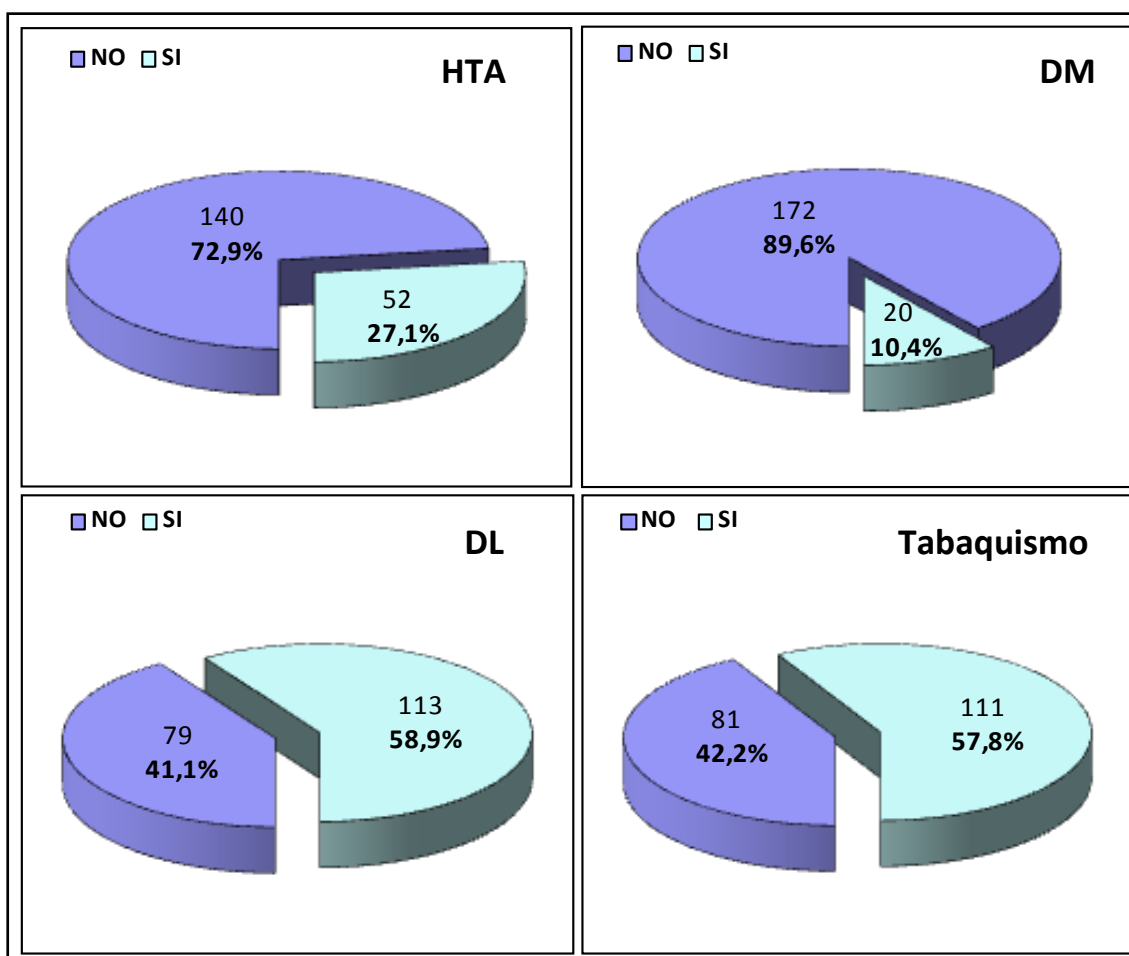


Figura 23. Frecuencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL) y Tabaquismo.

2.3.2.- RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL:

Según la presencia de factores de riesgo cardiovascular (RCV), 27 pacientes (14,1%) no presentaron ningún factor, 57 (29,7%) un sólo factor, 71 (37%) dos factores y 37 (19,3%) 3 o más factores de RCV (**Figura 24**).

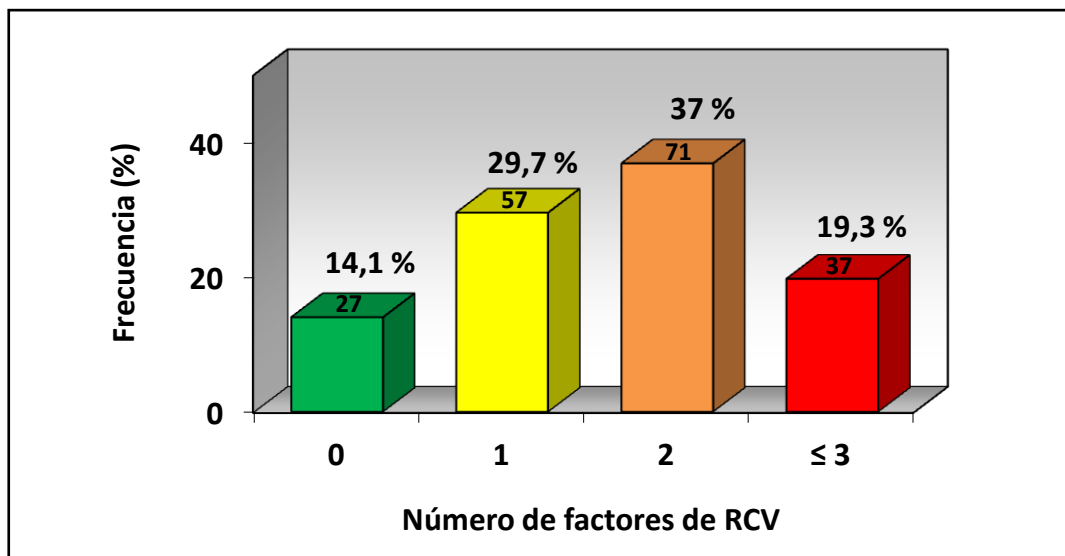


Figura 24. Histograma de frecuencias por número de factores de riesgo cardiovascular (RCV).

Al estratificar el RCV, según la clasificación de las tablas SCORE⁸⁷ (**Anexo 4**, pág. 280), 151 (78,6%) pacientes presentaban un riesgo bajo ($\leq 1\%$), 36 (18,8%) un riesgo moderado (2-4%) y 5 (2,6%) un riesgo alto ($\geq 5\%$) (**Figura 25**).

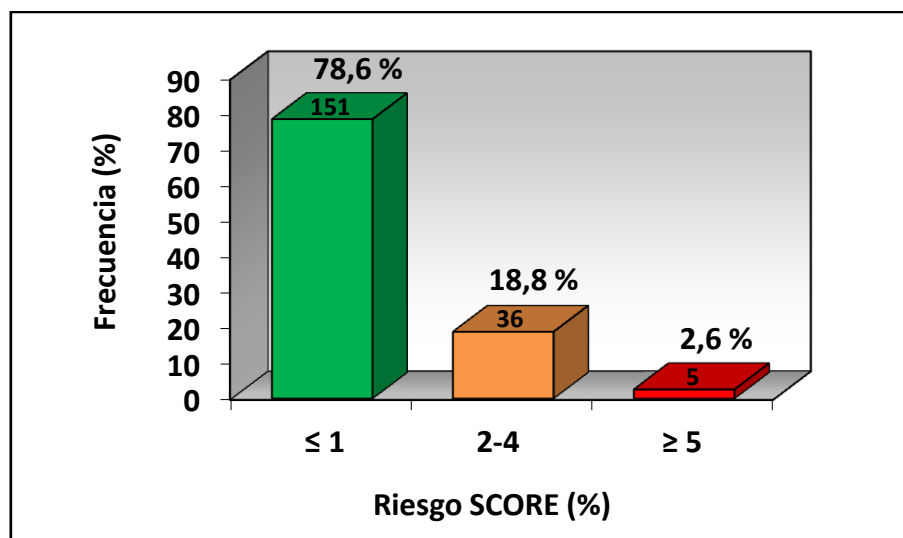


Figura 25. Histograma de frecuencias por estratos de riesgo SCORE.

2.4.- VARIABLES RELATIVAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH Y AL TRATAMIENTO

ANTIRRETROVIRAL:

2.4.1.- TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.

La media del tiempo de seguimiento de la infección por el VIH, desde la primera visita en la Consulta Externa de Enfermedades Infecciosas, fue de 126,67 meses [DE 76,14] (**Figura 26**). Los estadísticos descriptivos se exponen en la **Tabla 11** (pág. 144).

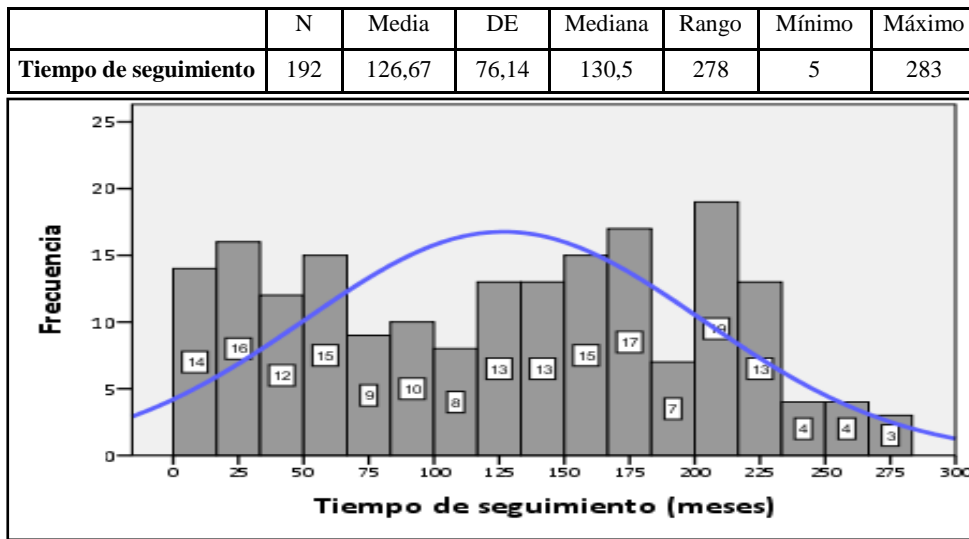


Figura 26. Histograma de frecuencias de tiempo de seguimiento.

2.4.2.- PRESENCIA DE ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA.

El número de pacientes que habían presentado enfermedades indicadoras de SIDA, fue 68 (35,4%) (**Figura 27**).

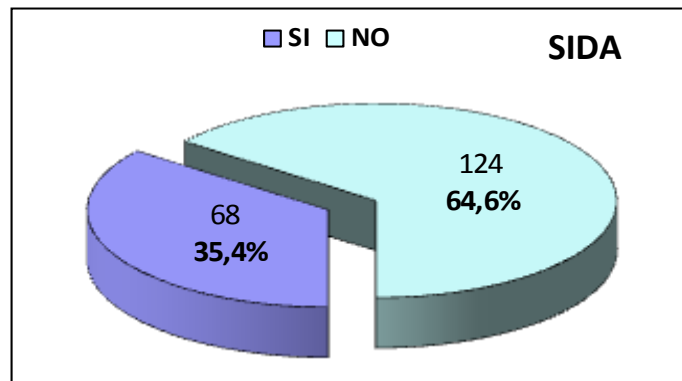


Figura 27. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de SIDA.

2.4.3.- NADIR DE LINFOCITOS T CD4.

La media del nadir de linfocitos T CD4 fue de 237,95 céls/ μ L [DE 208,66]

(Figura 28 y Tabla 11).

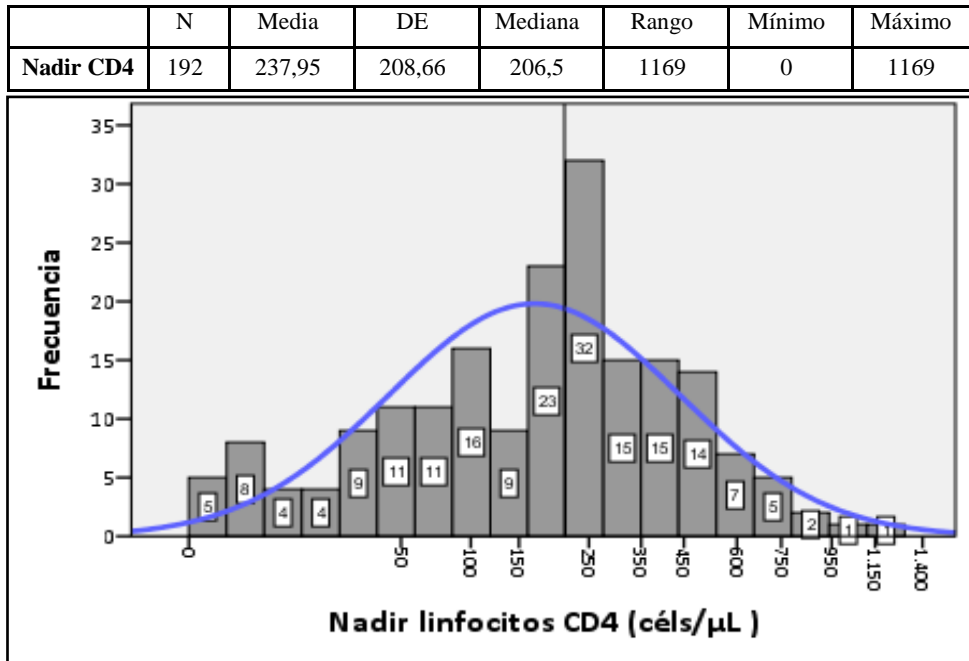


Figura 28. Histograma de frecuencias de nadir de linfocitos CD4.

El 48,4 % de los pacientes habían presentado una cifra de nadir inferior a 200 céls/ μ L (Figura 29).

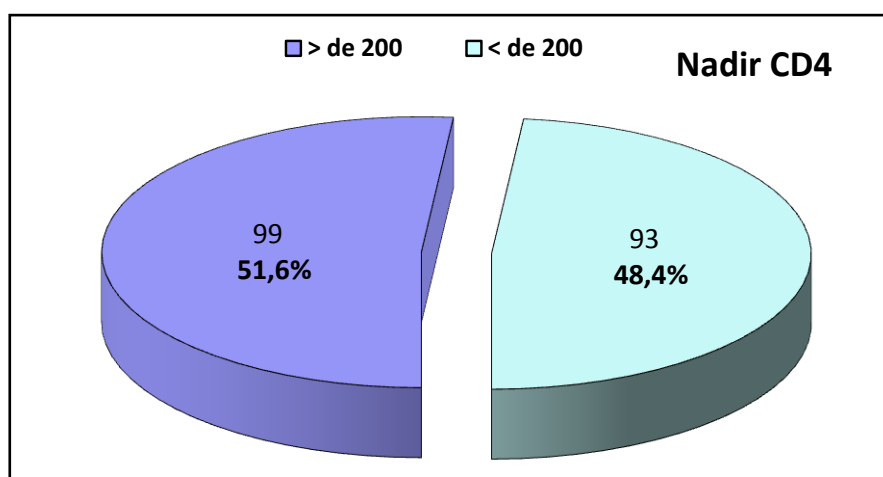


Figura 29. Porcentaje de pacientes con nadir de CD4 menor de 200 céls/ μ L.

2.4.4.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD.

En la población de estudio, 177 enfermos (92,2%) estaban bajo terapia antirretroviral (**Figura 30**).

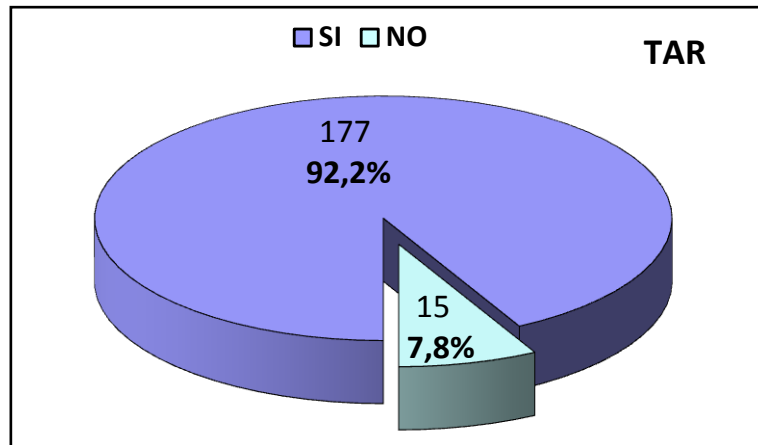


Figura 30. Porcentaje de pacientes con TAR en la actualidad.

2.4.5.- TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD.

En la población estudiada, el 44,8% de los pacientes recibía un TAR que incluía un IP, y el 53,6% basada en un fármaco ITINAN (**Figura 31**).

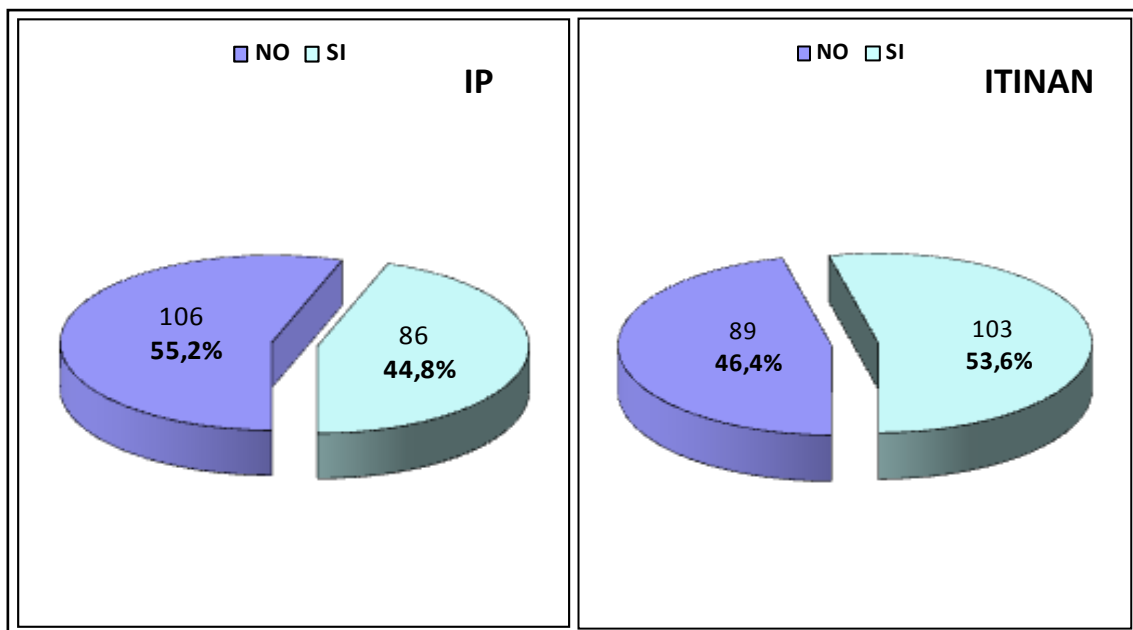


Figura 31. Porcentaje de pacientes en tratamiento con IP e ITINAN.

2.4.6.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON TENOFOVIR.

En relación al tratamiento basado en tenofovir, 150 pacientes (78,5%), recibían dicho fármaco en el momento actual o lo habían recibido previamente (**Figura 32**).

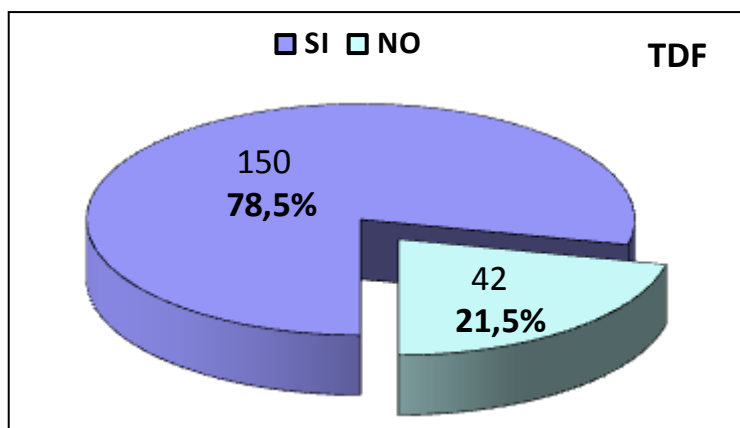


Figura 32. Porcentaje de pacientes con exposición a tenofovir.

2.5.- VARIABLES RELACIONADAS CON LA COINFECCIÓN POR EL VHB Y/O VHC:

En la población estudiada, 97 enfermos (50,5%) presentaban infección por el VHC y 13 (6,8%) por el VHB (**Figura 33**).

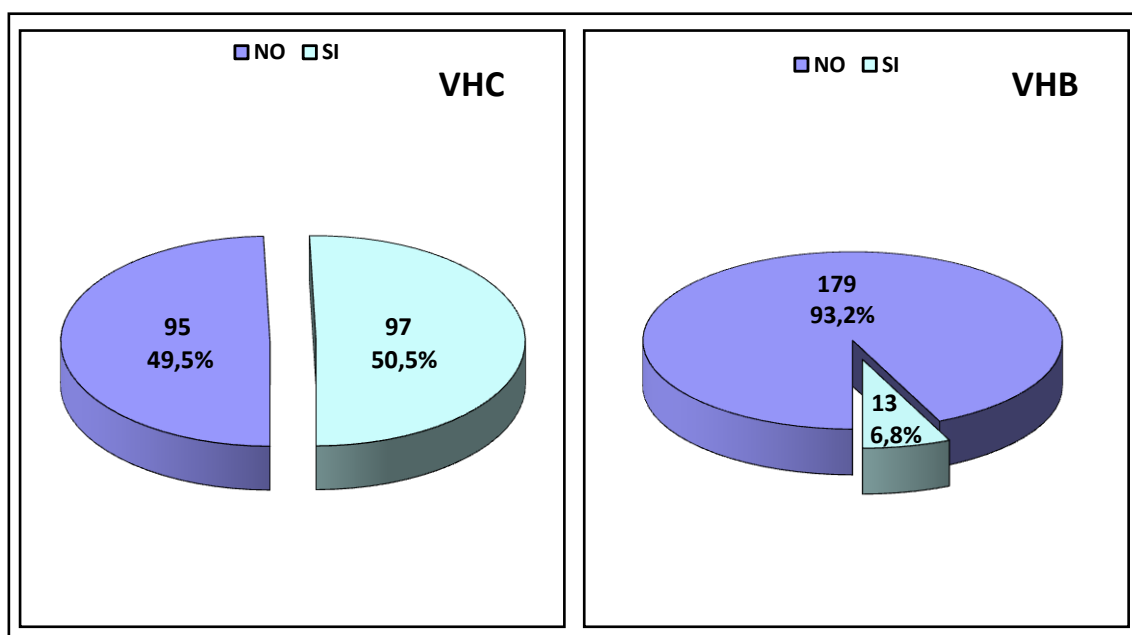


Figura 33. Porcentaje de pacientes infectados por el VHB y el VHC.

2.6.- DETERMINACIONES DE LABORATORIO:

2.6.1.- VARIABLES INMUNOVIROLÓGICAS:

- La media de linfocitos T CD4 fue de 648,16 céls/ μ L [DE 326,98] (Figura 34).

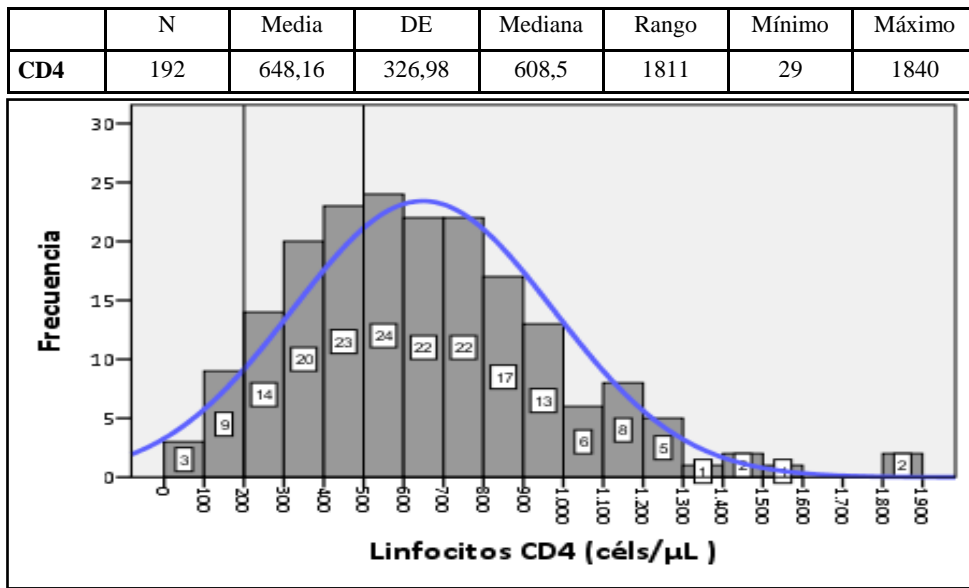


Figura 34. Histograma de frecuencias de linfocitos CD4.

Al estratificar la muestra, según las categorías propuestas por el CDC, 12 pacientes (6,3%) tenían una cifra de CD4 inferior a 200 céls/ μ L, 57 (29,7%) entre 200 y 500 céls/ μ L, y 123 (64,1%) superior a 500 céls/ μ L (Figura 35).

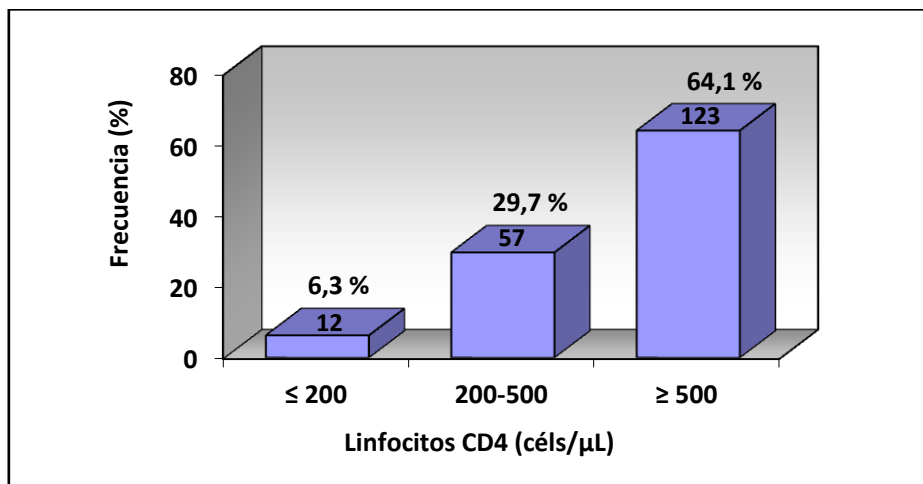


Figura 35. Histograma de frecuencias por estratos de linfocitos CD4.

La media del cociente CD4/CD8 fue de 0,79 [DE 0,51] (**Figura 36**).

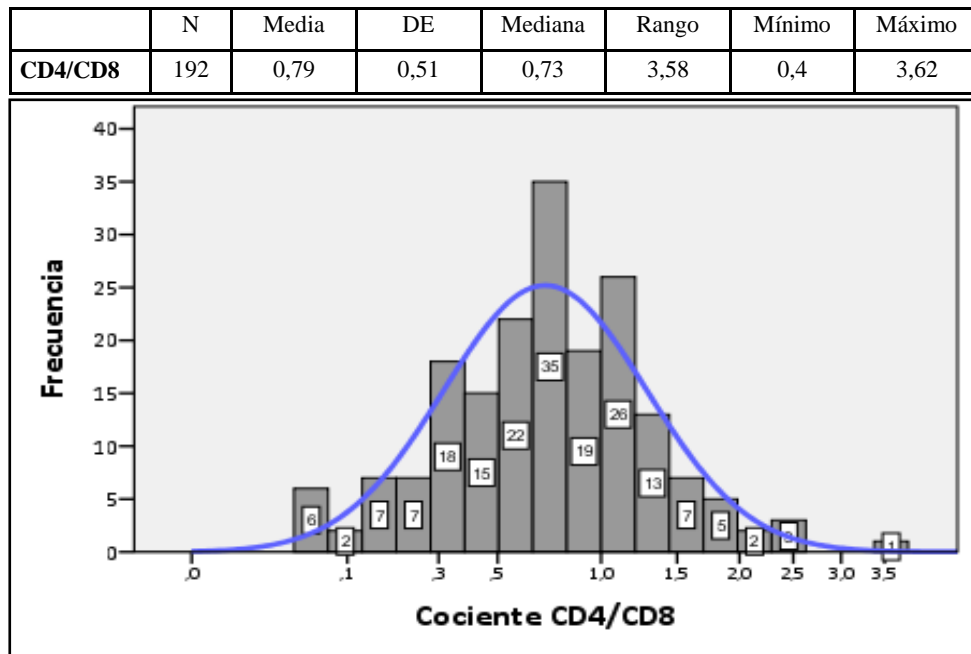


Figura 36. Histograma de frecuencias de cociente de linfocitos CD4/CD8.

El 72,9 % de los pacientes presentaban un cociente CD4/CD8 superior a 0,5 (**Figura 37**).

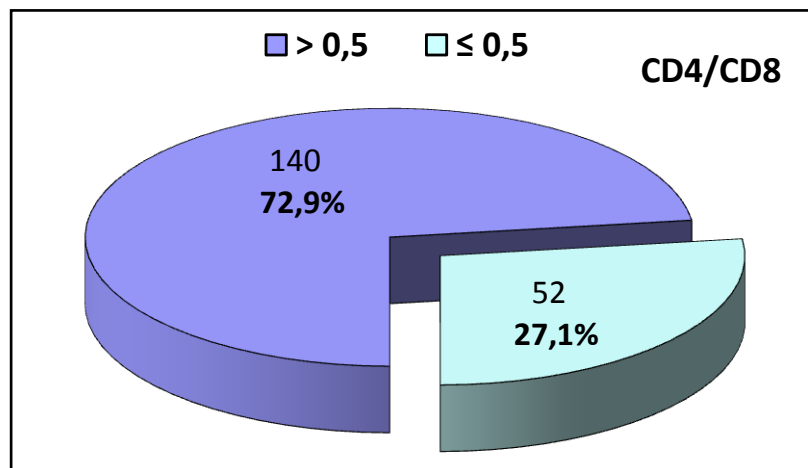


Figura 37. Porcentaje de pacientes con cociente CD4/CD8 menor de 0,5.

- En relación a la carga viral, el 87,5 % de los enfermos presentaban un valor a inferior a 50 copias/ml (**Figura 38**).

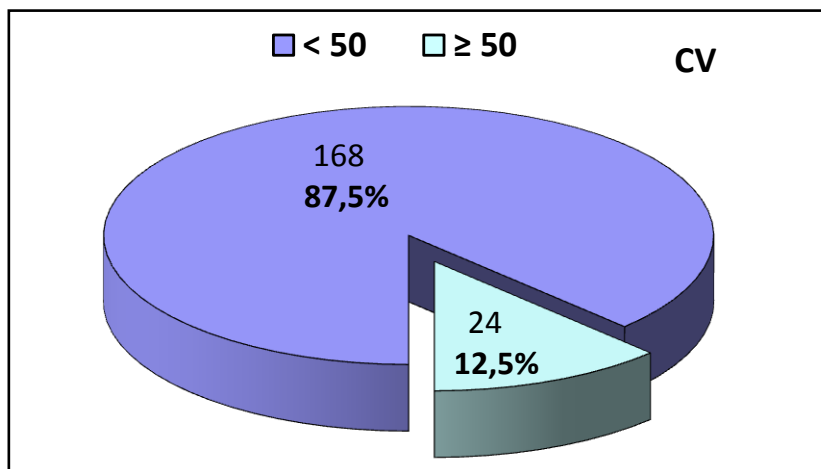


Figura 38. Porcentaje de pacientes con carga viral inferior a 50 copias/ml.

2.6.2.- VARIABLES BIOQUÍMICAS:

En la **Tabla 11** (pág. 144), se exponen los estadísticos descriptivos de las variables bioquímicas continuas.

- **Hemograma:** La media del hematocrito fue de 44,85% [DE 4,15]. Esta variable sigue una distribución normal (**Figura 39**).

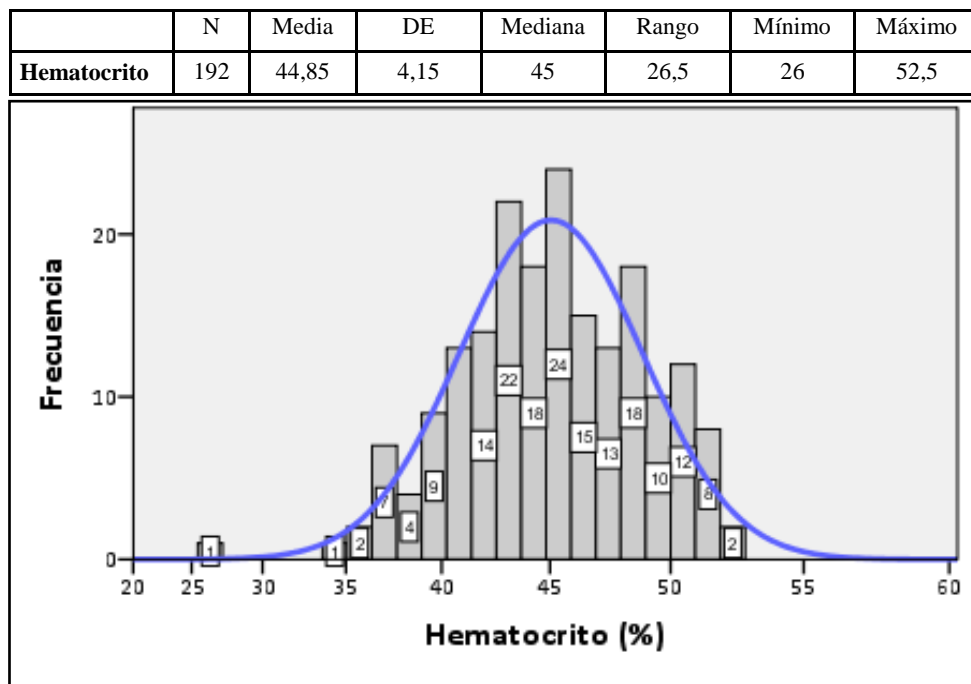


Figura 39. Histograma de frecuencias de hematocrito.

- Bioquímica en sangre periférica: La media de los valores de la urea y de la creatinina fueron de 35,18 mg/dl [DE 9,57] y 0,88 mg/dl [DE 0,35], respectivamente (**Figura 40**).

	N	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
Urea	192	35,18	9,57	35	64	13	77
Creatinina	192	0,88	0,35	0,85	4,78	0,34	5,12

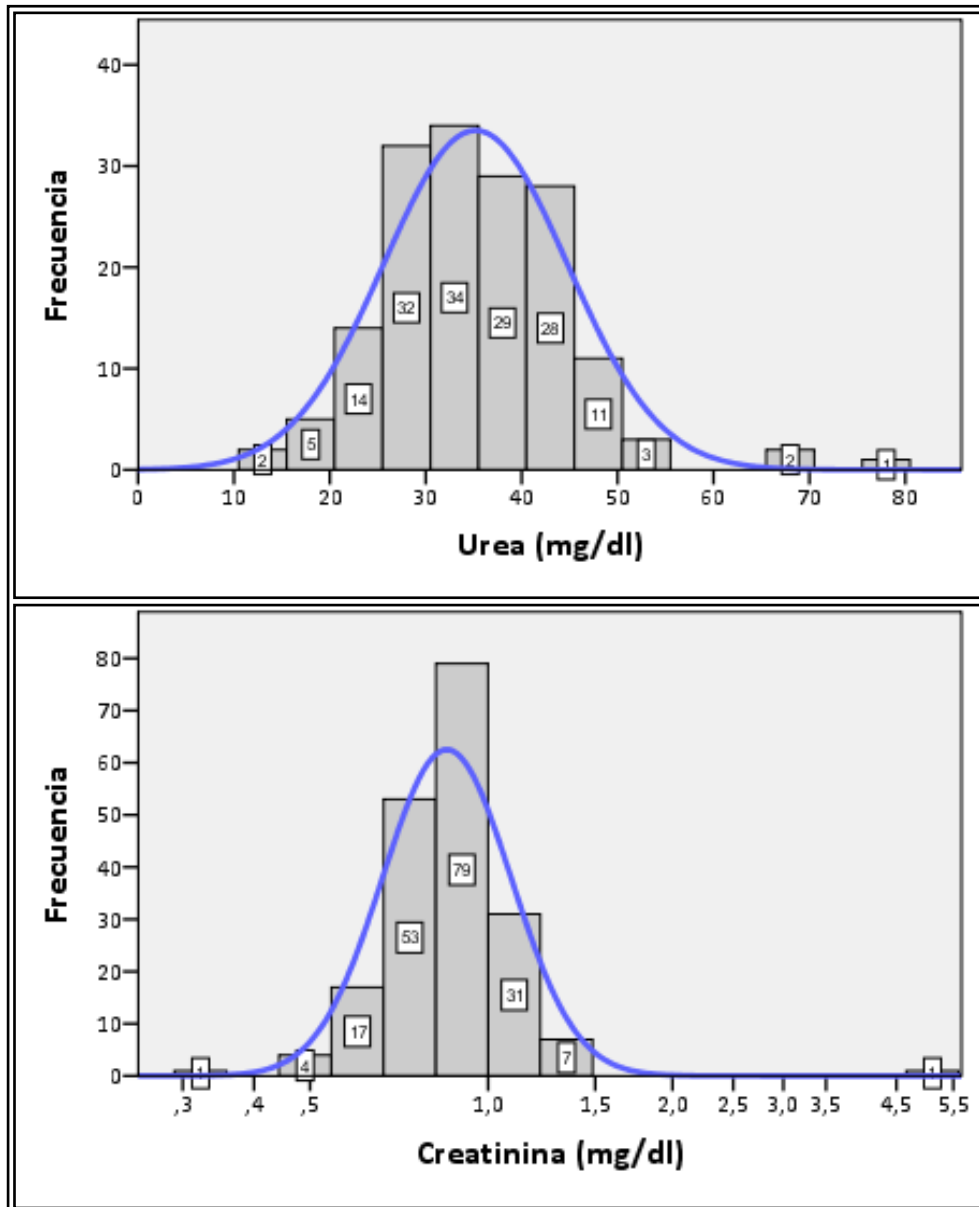


Figura 40. Histograma de frecuencias de urea y creatinina séricas.

La media de la cifra del fósforo en plasma fue de 3,33 mg/dl [DE 0,59].

(Figura 41).

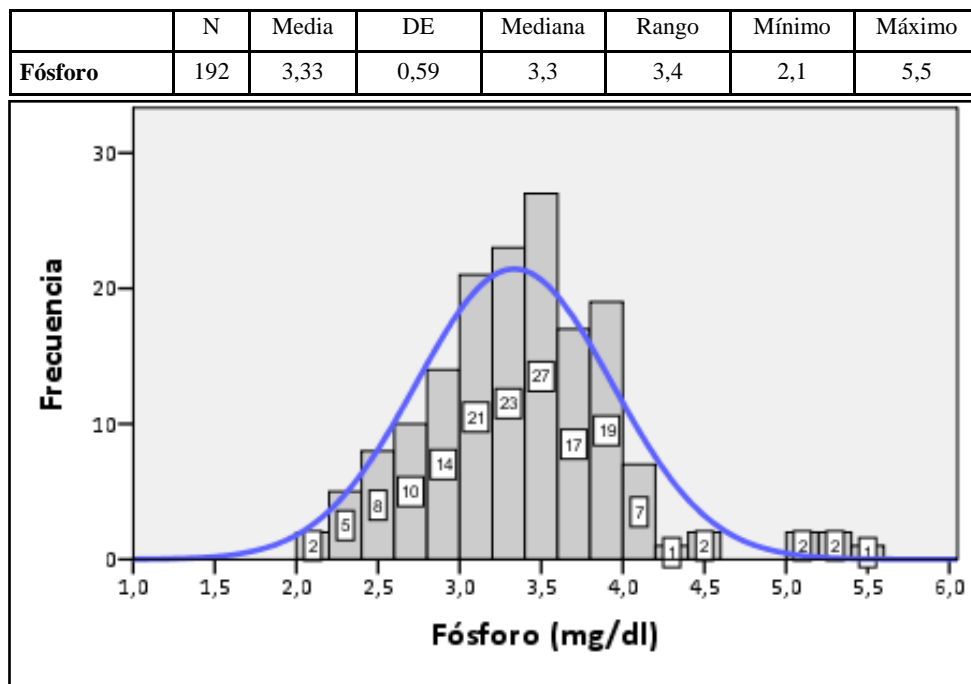


Figura 41. Histograma de frecuencias de fósforo sérico.

El 9,3 % de los pacientes presentaban una fosfatemia inferior a 2,5 mg/dl

(Figura 42).

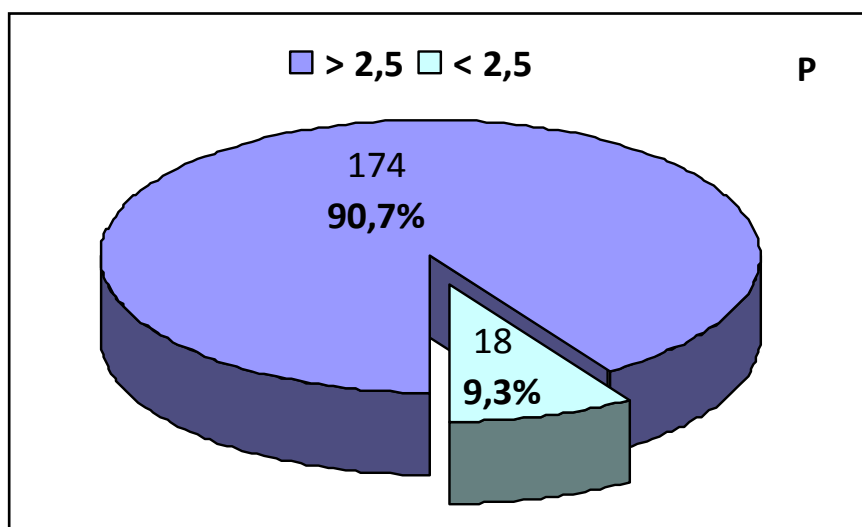


Figura 42. Porcentaje de pacientes con fósforo sérico inferior a 2,5 mg/dl.

La media de la cifra de PCR fue de 3,24 mg/dl [DE 5,08] (**Figura 43**).

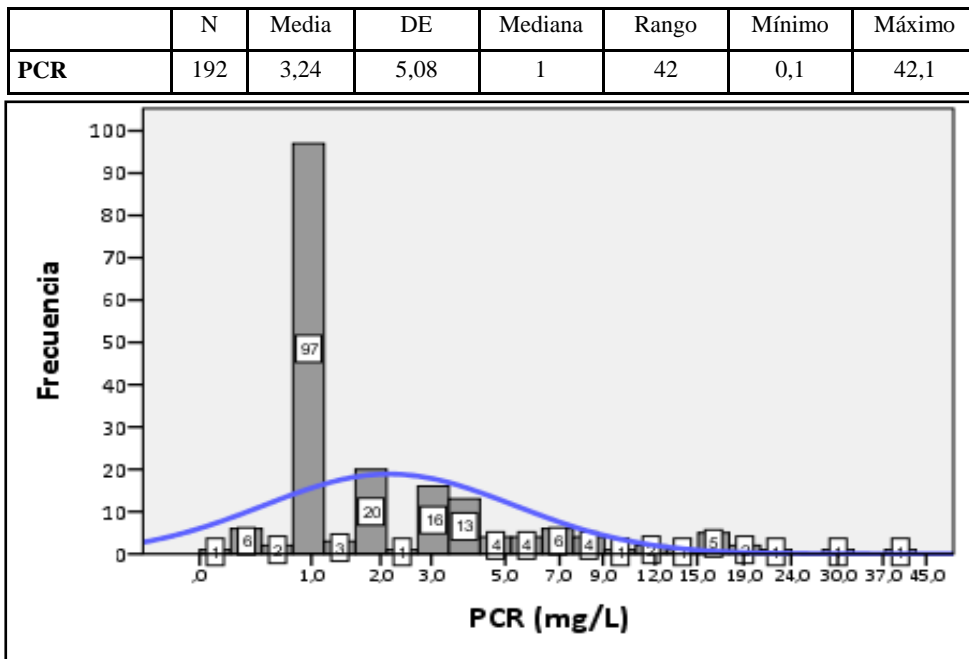


Figura 43. Histograma de frecuencias de PCR.

Al estratificar los valores de PCR respecto a la repercusión sobre el RCV, según las categorías propuestas por la AHA y el CDC¹⁷², 107 pacientes (55,5%) tenían un riesgo bajo (<1 mg/L), 27 (14,1%) un riesgo moderado (1-3 mg/L), y 58 (30,4%) un riesgo elevado (> 3 mg/L) (**Figura 44**).

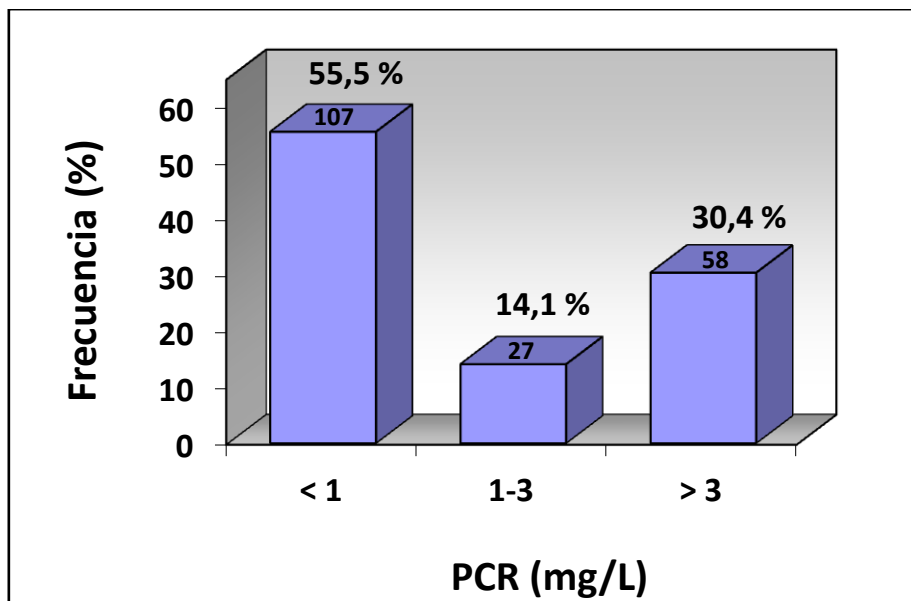


Figura 44. Histograma de frecuencias por estratos de PCR.

La media de los valores de los triglicéridos (TG), colesterol total (CT), cHDL y cLDL fueron: 168,15 mg/dl [DE 121,32]; 195,56 mg/dl [DE 35,76]; 49,86 mg/dl [DE 17,46]; y 116,21 mg/dl [DE 32,06], respectivamente (**Figura 45**).

	N	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
TG	192	168,15	121,32	141,5	1148	54	1202
CT	192	195,56	35,76	194	233	84	317
cHDL	192	49,86	17,46	47	120	21	141
cLDL	192	116,21	32,06	116	183	32	215

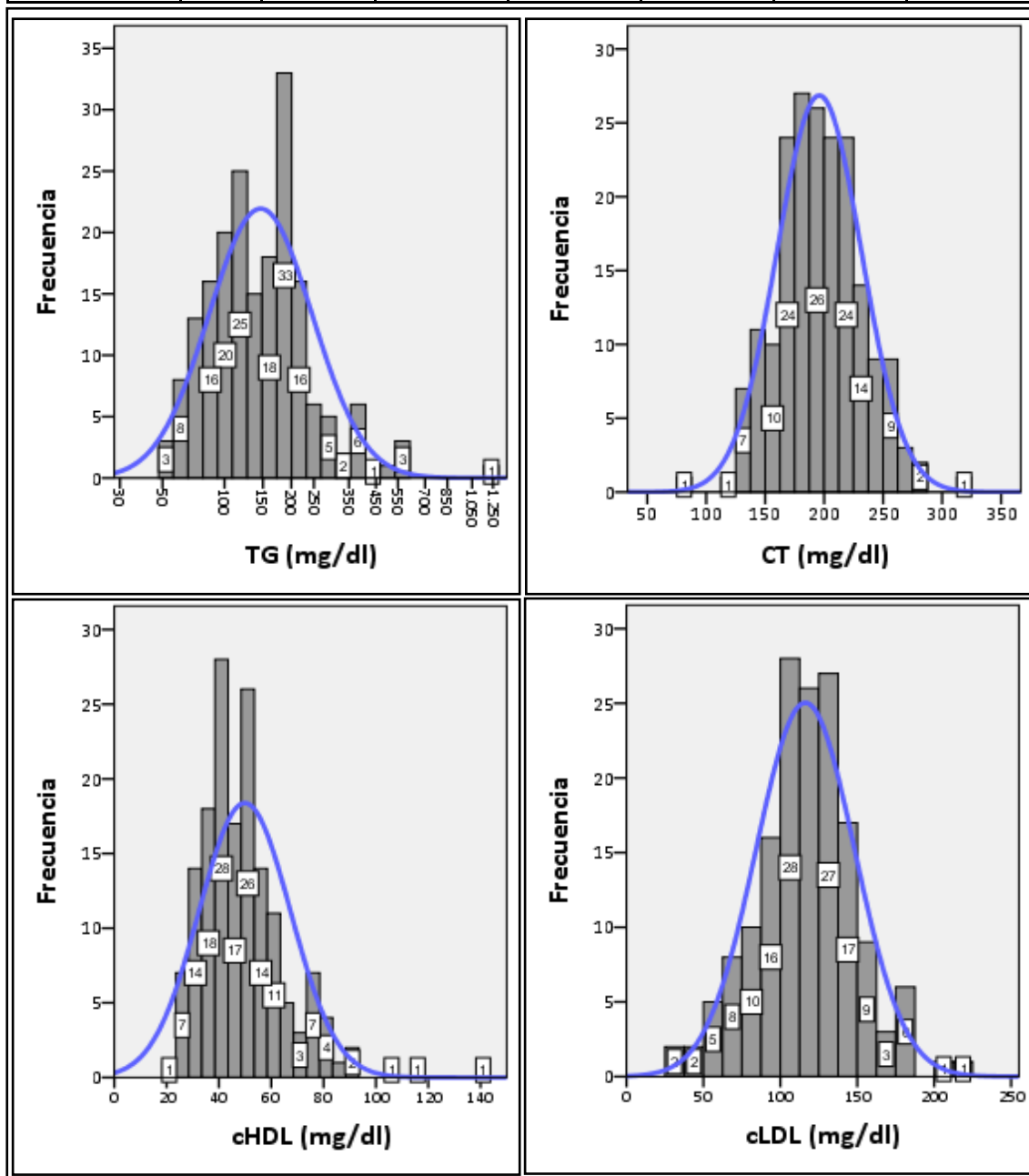


Figura 45. Histograma de frecuencias de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), cHDL y cLDL.

La proporción de pacientes que presentaban valores de TG y CT superiores a 200 mg/dl, fue del 21,4% y 41,8% respectivamente. El 26,6% de los enfermos tenían un valor de cHDL inferior a 40 mg/dl, y el 30,3% un valor de cLDL superior a 130 mg/dl (Figura 46).

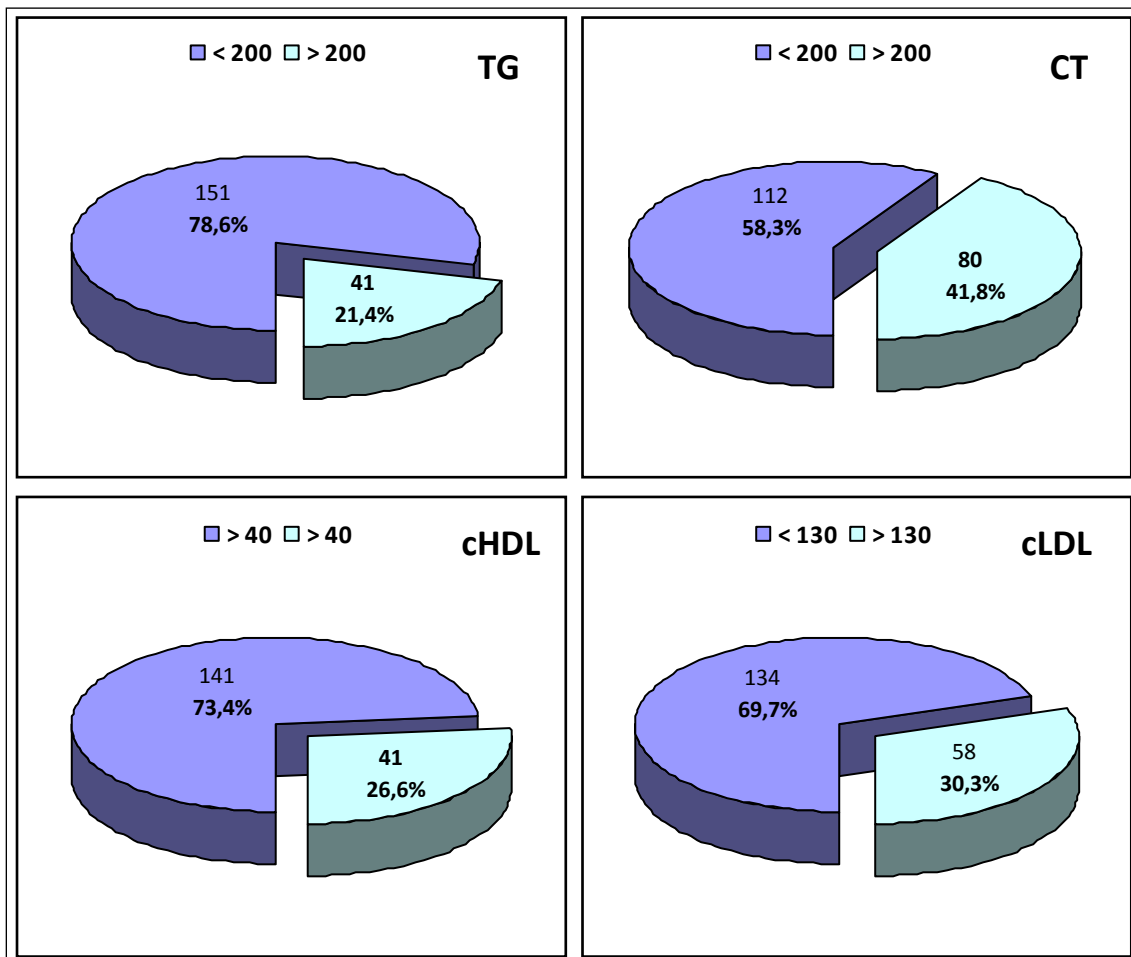


Figura 46. Porcentaje de pacientes con TG y CT superior a 200, cHDL inferior a 40 y cLDL superior a 130, en mg/dl.

- Orina: La media de la albuminuria fue de 13,57 mg/g [DE 53,8] (**Figura 47**).

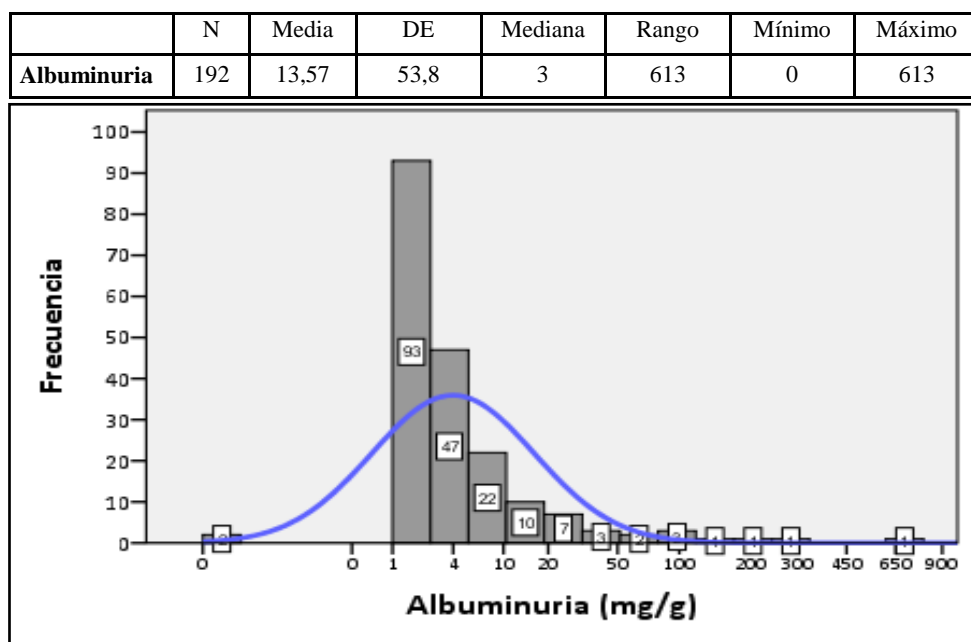


Figura 47. Histograma de frecuencias de albuminuria.

En relación al grado de proteinuria, el 92,2 % de los pacientes presentaron un grado A1 (<30 mg/g), el 6,8 % un grado A2 (30-300 mg/g), y el 1 % un grado A3 (> 300 mg/g). Se observó proteinuria significativa (A2 + A3) en 7,8 % de los sujetos (**Figura 48**).

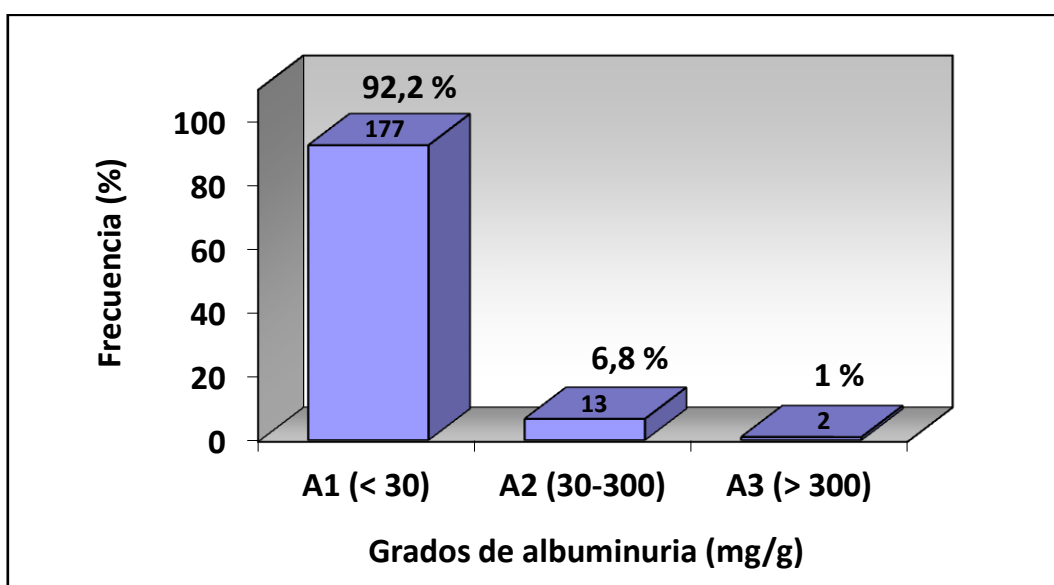


Figura 48. Histograma de frecuencias por categorías de albuminuria.

Con respecto a la microhematuria y glucosuria, estaban presentes en el 7,3% y el 2,8% de los pacientes, respectivamente (**Figura 49**).

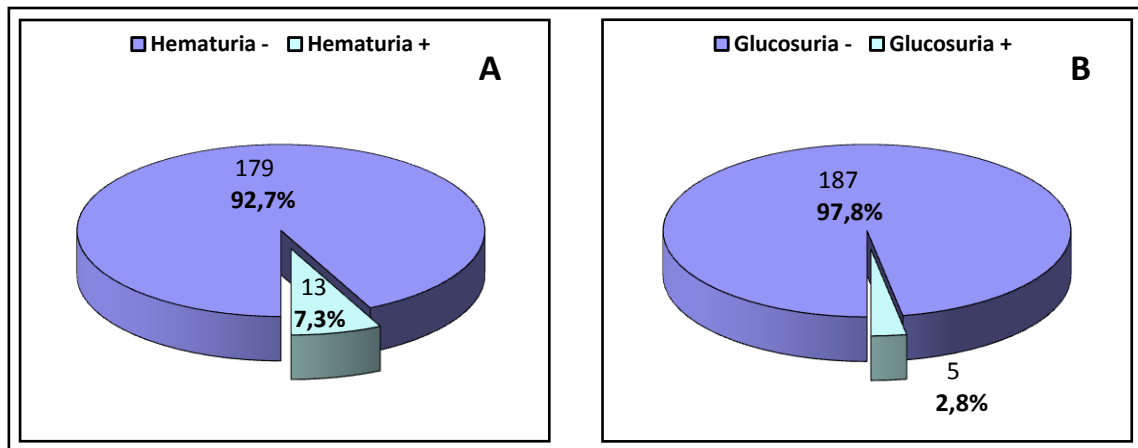


Figura 49. Porcentaje de pacientes con microhematuria (A) y glucosuria (B).

2.6.3.- FUNCIÓN RENAL:

La media de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) según la ecuación CKD-EPI fue de 98,4 [DE 18,4], en ml/min/1,73 m² (**Figura 50 y Tabla 11**).

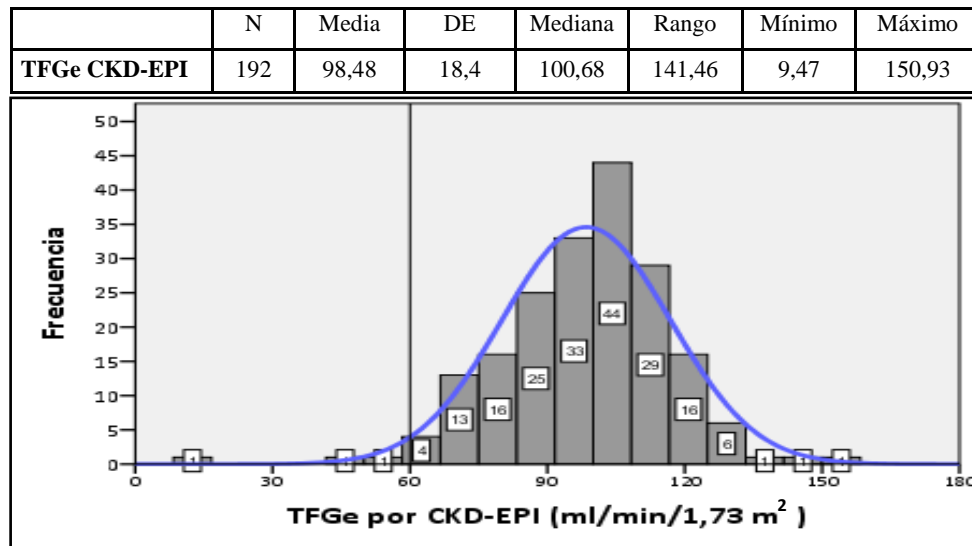


Figura 50. Histograma de frecuencias de la TFGe según la fórmula CKD-EPI.

La distribución por categorías de la TFGe por la fórmula CKD-EPI, según las recomendaciones de las Guías KDIGO¹⁷² fue la siguiente: G1 138 enfermos (71,9 %); G2 51 (26,6 %); G3a 2 (1,0 %); G3b 0; G4 0; G5 1 (0,5 %), con CKD-EPI (**Figura 51**).

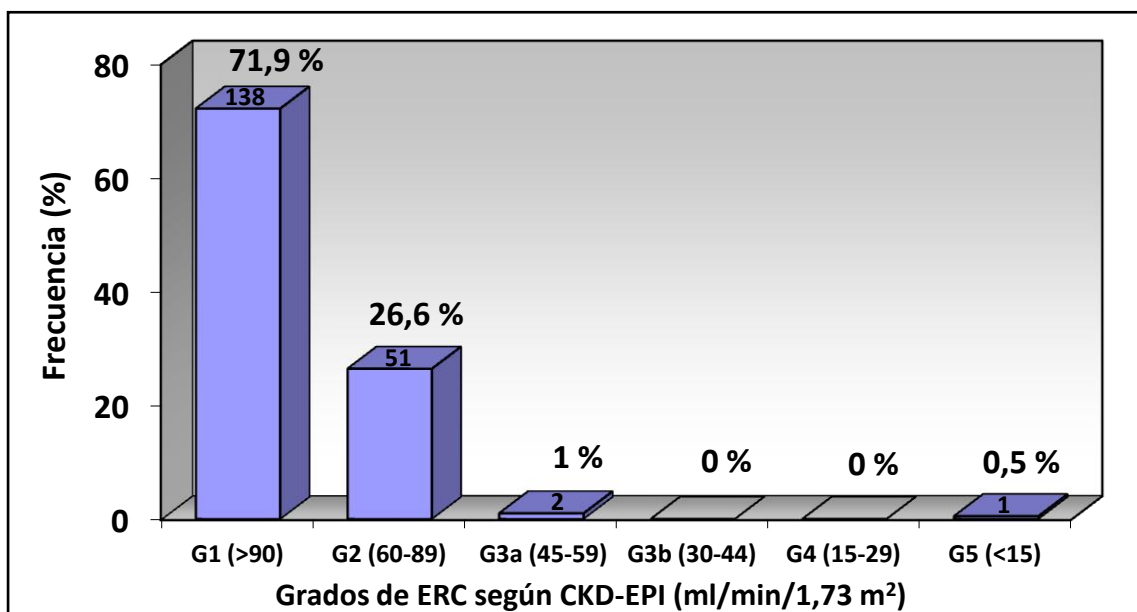


Figura 51. Histograma de frecuencias por categorías KDIGO de la TFGe según la fórmula CKD-EPI.

2.6.4.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:

De acuerdo con los criterios establecidos para la ERC, atendiendo a una TFGe inferior a $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ y/o la presencia de albuminuria superior a $30 \text{ mg}/\text{g}$, aplicando la fórmula CKD-EPI se encontró ERC en 17 pacientes (8,9 %) (**Figura 52**). El pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria se presenta en la **Figura 53**.

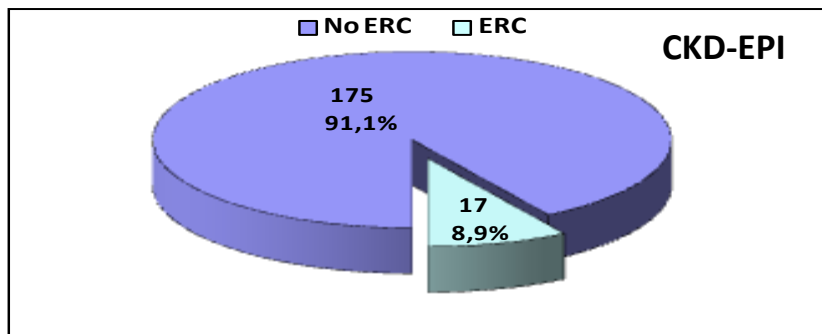


Figura 52. Porcentaje de pacientes con ERC según la fórmula CKD-EPI.

KDIGO 2012			Albuminuria			
			Categorías, descripción y rangos (A/CR, en mg/g)			
Filtrado glomerular			A1	A2	A3	TOTAL
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada	
Categorías, descripción y rangos por CKD-EPI ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)			< 30	30-300	> 300	
G1	Normal o elevado	≥ 90	128 (72,3%)	9 (4,7%)	1 (0,5%)	138 (71,9%)
G2	Ligeramente disminuido	60-89	47 (26,6%)	4 (2,1%)	0	51 (26,6%)
G3a	Ligera a moderadamente ↓	45-59	2 (1%)	0	0	2 (1%)
G3b	Moderada a gravemente ↓	30-44	0	0	0	
G4	Gravemente disminuido	15-29	0	0	0	
G5	Fallo renal	< 15	0	0	1 (0,5%)	1 (0,5%)
TOTAL			177 (92,2%)	13 (6,8%)	2 (1%)	

Figura 53: Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular. Verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto.

Además, 13 (7,3%) enfermos presentaron microhematuria, 5 (2,8%) glucosuria, dos de ellos sin DM y 15 (9,3%) hipofosfatemia. Si tuviéramos en cuenta cualquiera de estas alteraciones, es decir, TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria significativa y/o microhematuria y/o glucosuria y/o hipofosfatemia, 42 (21,9 %) pacientes serían diagnosticados de disfunción renal (**Figura 54**).

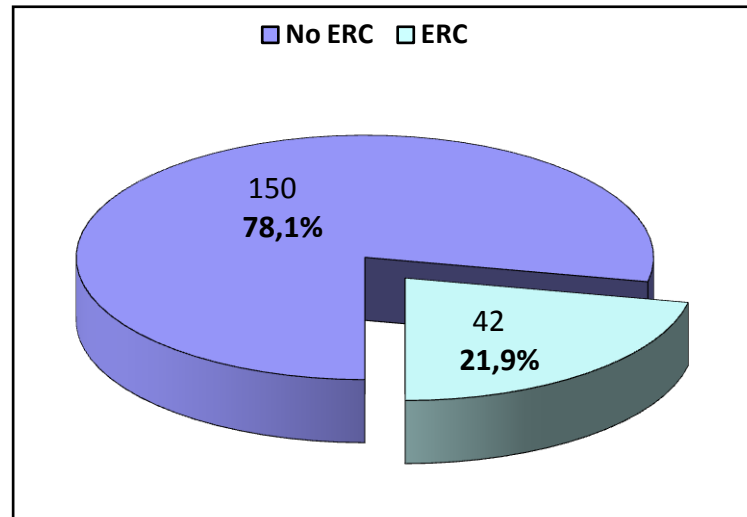


Figura 54. Porcentaje de pacientes con ERC global.

	N	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
Edad (años)	192	47,53	9,9	47	65	18	83
IMC (Kg/m²)	192	23,93	3,51	23,56	23,54	13,39	36,93
Tiempo de seguimiento (meses)	192	126,67	76,14	130,5	278	5	283
Nadir CD4 (céls/μL)	192	237,95	208,66	206,5	1169	0	1169
CD4 (céls/μL)	192	648,16	326,98	130,5	278	5	283
CD4/CD8	192	0,79	0,58	0,73	3,58	0,4	3,62
Hematocrito (%)	192	44,85	4,15	45	26,5	26	52,5
Fósforo (mg/dl)	192	3,33	0,59	3,3	3,4	2,1	5,5
PCR (mg/L)	192	3,24	5,08	1	42	0,1	42,1
TG (mg/dl)	192	168,15	121,32	141,5	1148	54	1202
CT (mg/dl)	192	195,56	35,76	194	233	84	317
cHDL (mg/dl)	192	49,86	17,46	47	120	21	141
cLDL (mg/dl)	192	116,21	32,06	116	183	32	215
Albuminuria (mg/g)	192	13,57	53,8	3	613	0	613
TFGe CKD-EPI (ml/min/1,73 m²)	192	98,48	18,4	100,68	141,46	9,47	150,93

Tabla 11: Características epidemiológicas, demográficas y clínicas de las variables continuas. IMC: Índice de masa corporal. PCR: Proteína C reactiva. TG: Triglicéridos. CT: Colesterol total. TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada.

2.7.- VARIABLES OBTENIDAS CON LA MAPA:

2.7.1.- PERIODO DE 24 HORAS

Los valores de la PA del periodo de 24 horas, recogidos con la MAPA fueron los siguientes (**Figura 55** y **Tabla 12** en pág. 146 y 155 respectivamente).

- Presión Arterial Sistólica de 24h (PAS^{24h}): la media de PAS^{24h} fue de 120,45 mmHg [DE 17,39].
- Presión Arterial Diastólica de 24h (PAD^{24h}): la media de PAD^{24h} fue de 75,8 mmHg [DE 11,03].
- Presión Arterial Media de 24h (PAM^{24h}): la media de PAM^{24h} fue de 92,82 mmHg [DE 13,21].
- Presión de Pulso de 24h (PP^{24h}): la media de PP^{24h} fue de 44,55 mmHg [DE 9,6].
- Frecuencia Cardiaca de 24h (FC^{24h}): la media de FC^{24h} fue de 76,2 lpm [DE 11,89].

	N	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
PAS^{24h}	120	120,45	17,39	118,5	86	83	169
PAD^{24h}	120	75,8	11,03	75	68	46	114
PAM^{24h}	120	92,82	13,21	92	87	50	137
PP^{24h}	120	44,55	9,62	43,5	59	22	81
FC^{24h}	120	76,2	11,89	75	65	41	106

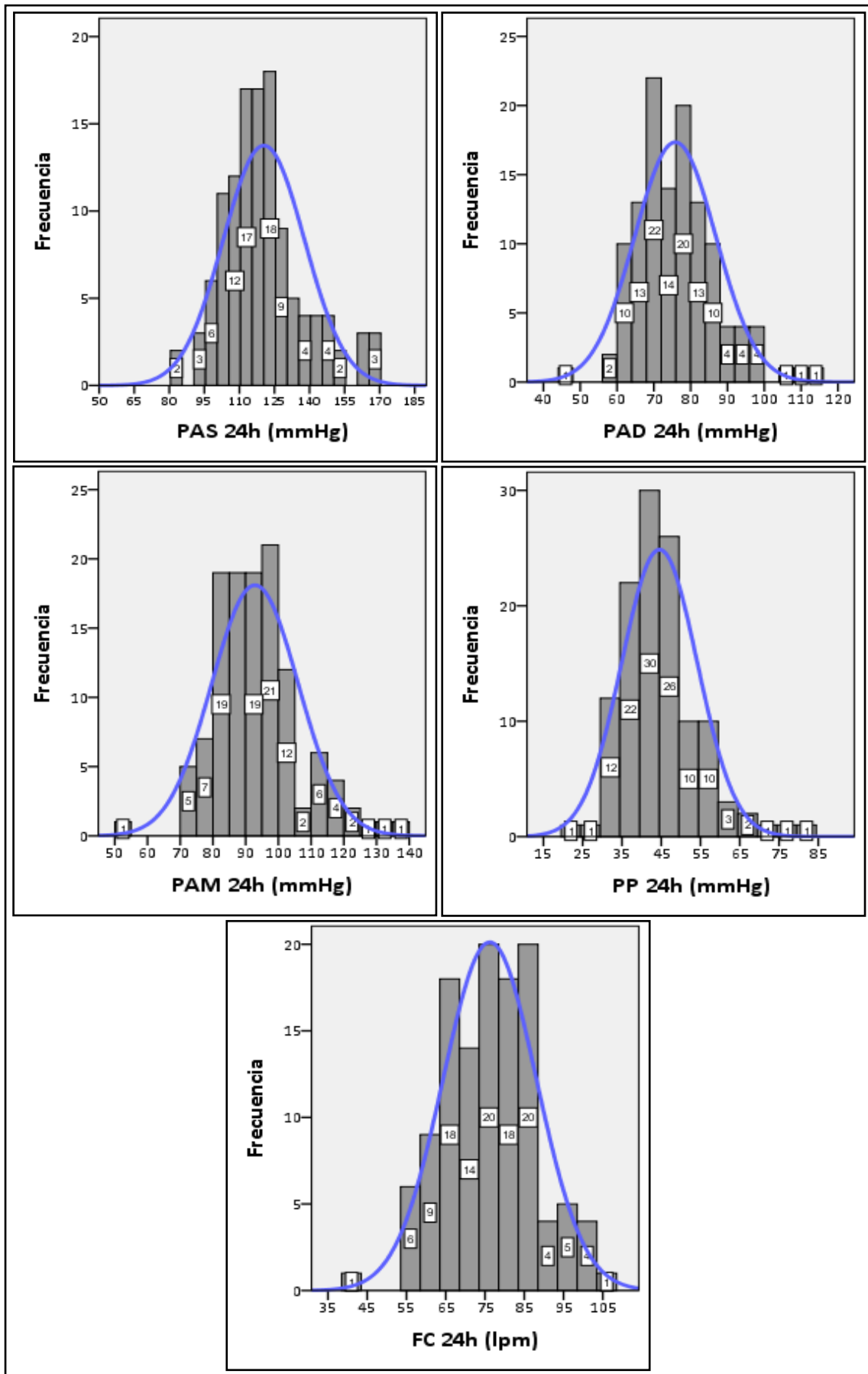


Figura 55. Histograma de frecuencias del periodo de 24 horas de la MAPA.

2.7.2.- PERIODO DIURNO

Los valores de la PA del periodo diurno, recogidos con la MAPA fueron los siguientes (**Figura 56** y **Tabla 12** en pág. 148 y 155 respectivamente).

- Presión Arterial Sistólica diurna (PAS^{día}): la media de PAS^{día} fue de 123,15 mmHg [DE 17,77].
- Presión Arterial Diastólica diurna (PAD^{día}): la media de PAD^{día} fue de 78,14 mmHg [DE 11,21].
- Presión Arterial Media diurna (PAM^{día}): la media de PAM^{día} fue de 95,45 mmHg [DE 12,98].
- Presión de Pulso diurna (PP^{día}): la media de PP^{día} fue de 45,14 mmHg [DE 9,88].
- Frecuencia Cardiaca diurna (FC^{día}): la media de FC^{día} fue de 78,7 lpm [DE 12,34].

	N	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
PAS^{día}	120	123,15	17,77	121,5	85	84	169
PAD^{día}	120	78,14	11,21	77,5	63	50	113
PAM^{día}	120	95,45	12,98	95	73	64	137
PP^{día}	120	45,14	9,88	44	61	22	83
FC^{día}	120	78,7	12,34	78	68	41	109

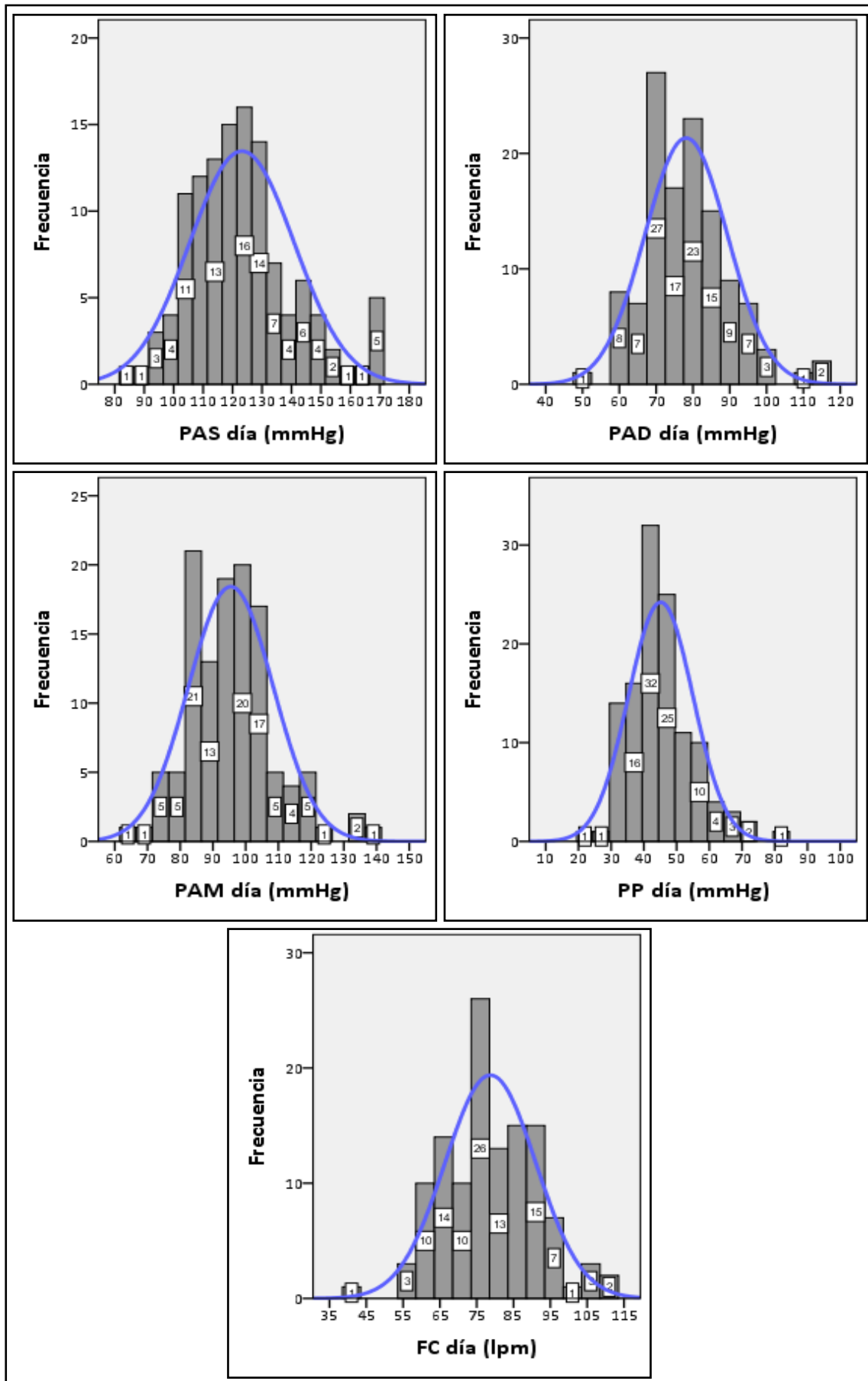


Figura 56. Histograma de frecuencias del periodo diurno de la MAPA.

2.7.3.- PERIODO NOCTURNO

Los valores de la PA del periodo nocturno, recogidos con la MAPA fueron los siguientes (**Figura 57** y **Tabla 12** en pág. 150 y 155 respectivamente).

- Presión Arterial Sistólica nocturna (PAS^{noche}): la media de PAS^{noche} fue de 112,15 mmHg [DE 18,79].
- Presión Arterial Diastólica nocturna (PAD^{noche}): la media de PAD^{noche} fue de 69,08 mmHg [DE 12,26].
- Presión Arterial Media nocturna (PAM^{noche}): la media de PAM^{noche} fue de 85,47 mmHg [DE 14,67].
- Presión de Pulso nocturna (PP^{noche}): la media de PP^{noche} fue de 42,98 mmHg [DE 9,93].
- Frecuencia Cardiaca nocturna (FC^{noche}): la media de FC^{noche} fue de 68,74 lpm [DE 11,76].

	N	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
PAS^{noche}	120	112,15	18,79	108	87	81	168
PAD^{noche}	120	69,08	12,26	67	65	46	111
PAM^{noche}	120	85,47	14,67	83	89	50	139
PP^{noche}	120	42,98	9,93	41	54	24	78
FC^{noche}	120	68,74	11,76	67,5	63	44	107

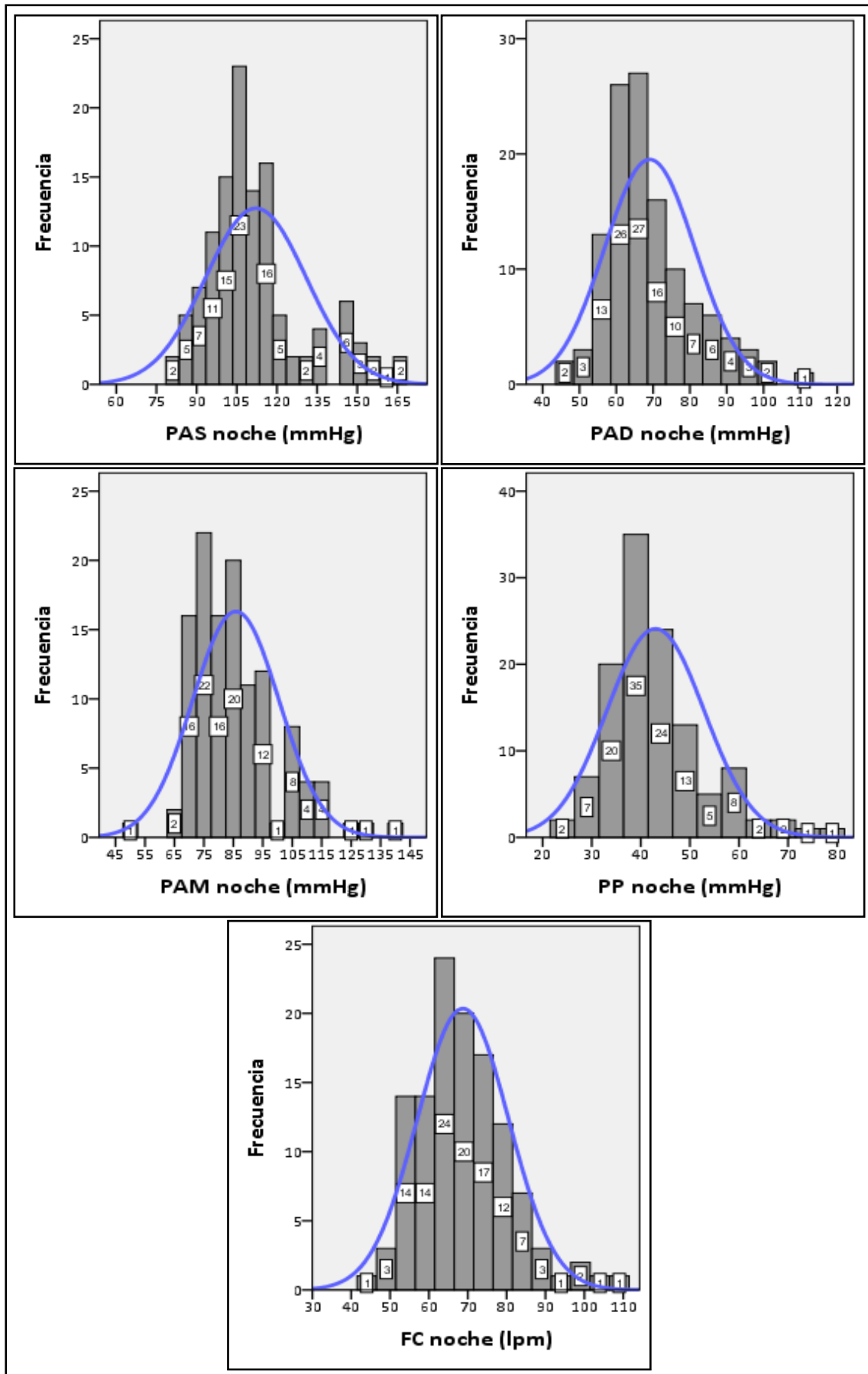


Figura 57. Histograma de frecuencias del periodo nocturno de la MAPA.

2.7.4.- CARGA DE PRESIÓN ARTERIAL

- Cargas sistólica y diastólica diurnas ($CS^{día}$ y $CD^{día}$): La media de la $CS^{día}$ y $CD^{día}$ fueron de 21,83 % [DE 28,62] y de 23,39 % [DE 27,6], respectivamente (**Figura 58**). Los estadísticos descriptivos se recogen en la **Tabla 12**.

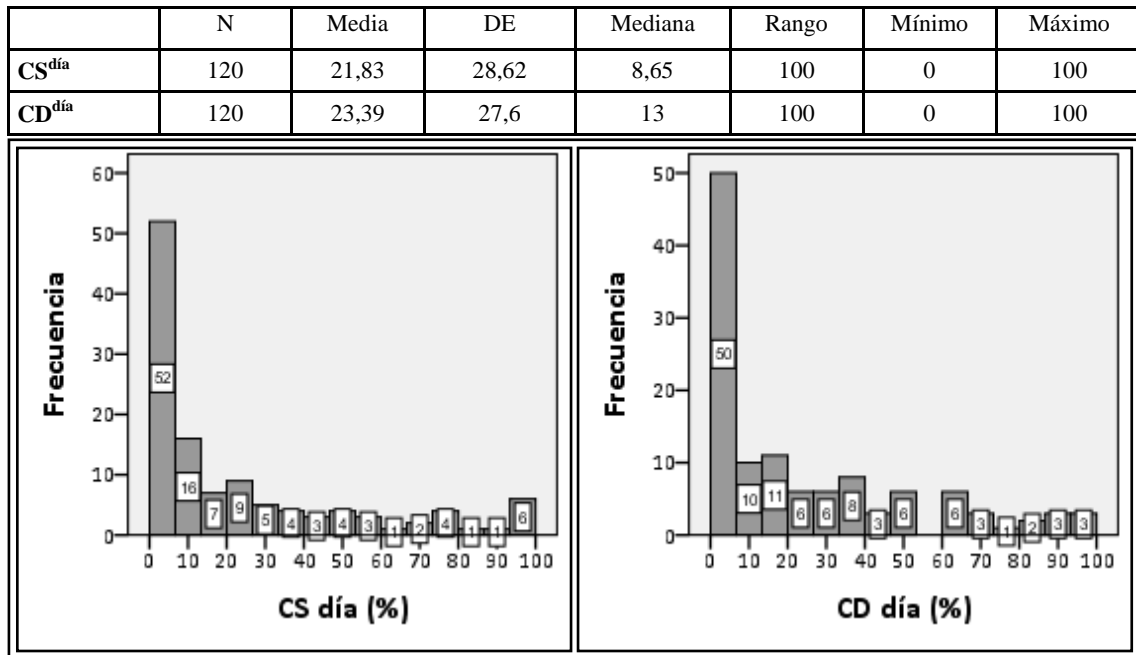


Figura 58. Histograma de frecuencias de las cargas de PA diurnas.

La proporción de pacientes que presentaron valores de $CS^{día}$ y $CD^{día}$ mayor del 25%, fueron el 29,2% y el 35 %, respectivamente (**Figura 59**).

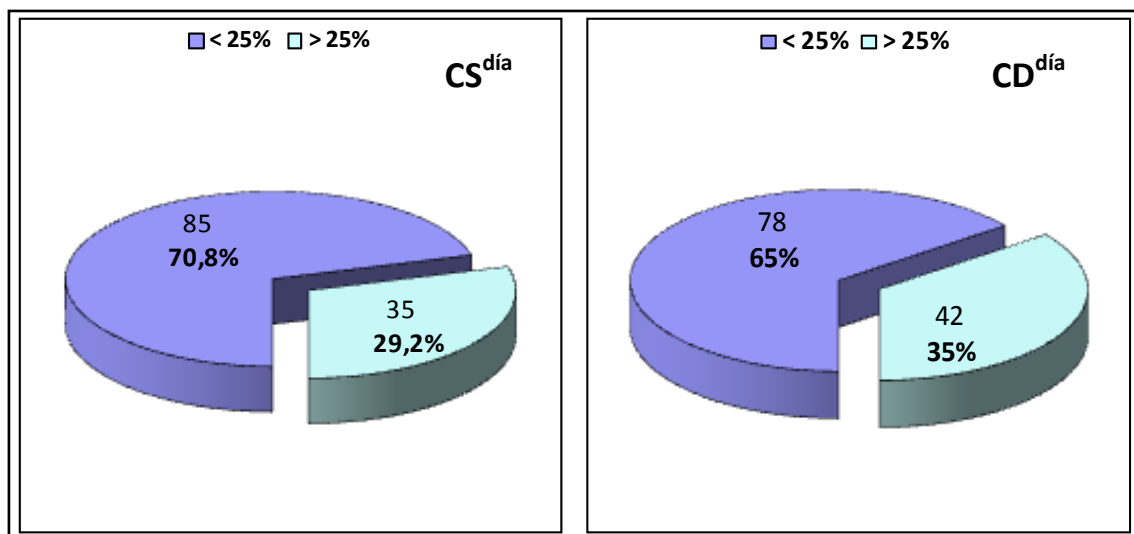


Figura 59: Porcentaje de pacientes con cargas de PA diurnas superiores al 25%.

- Cargas sistólica y diastólica noche (CS^{noche} y CD^{noche}):** La media de la CS^{noche} y CD^{noche} fueron de 24,39 % [DE 34,77] y de 21,65 % [DE 30,72], respectivamente (**Figura 60**). Los estadísticos descriptivos se recogen en la **Tabla 12**.

	N	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
CS^{noche}	120	24,39	34,77	8,75	100	0	100
CD^{noche}	120	21,65	30,72	4	100	0	100

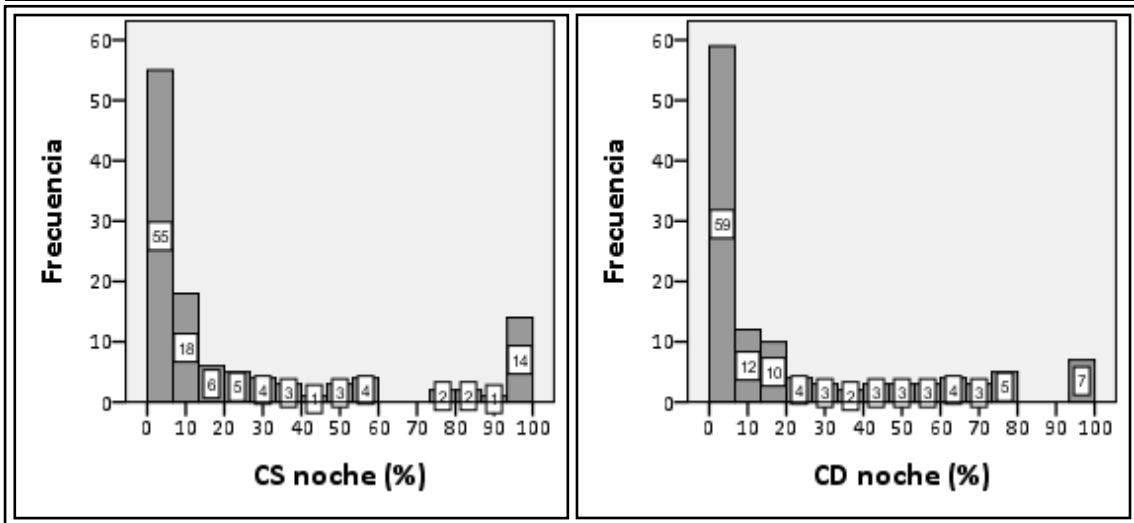


Figura 60: Histograma de frecuencias de las cargas de PA nocturnas.

La proporción de pacientes que presentaron valores de CS^{noche} y CD^{noche} mayor del 25%, fueron el 31,7% y el 29,2% respectivamente (**Figura 61**).

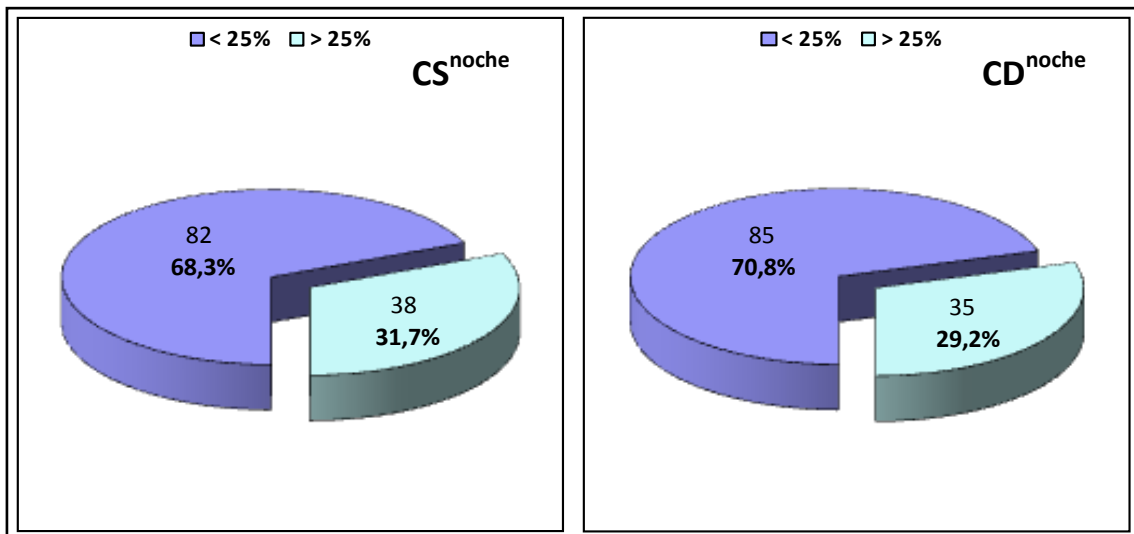


Figura 61: Porcentaje de pacientes con cargas de PA nocturnas superiores al 25%.

2.7.5.- PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

- Patrón circadiano sistólico (DIPs): La media del porcentaje de caída de la PAS^{noche} respecto a la PAS^{día} (DIPs) fue de 8,9 % [DE 8,73] (**Figura 62**). Los estadísticos descriptivos se recogen en la **Tabla 12**.

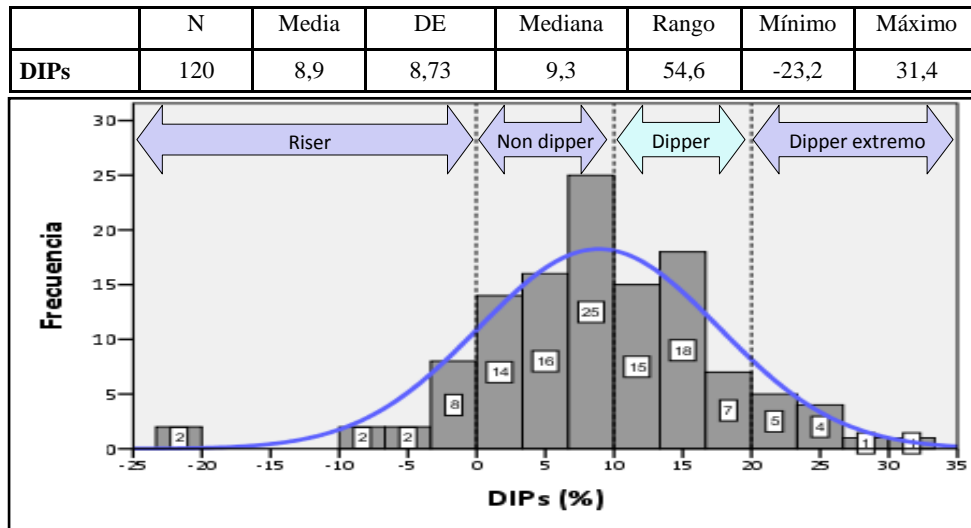


Figura 62: Histograma de frecuencias del patrón circadiano sistólico.

La distribución por tipos de patrones circadianos sistólicos fue: 14 (11,7%) pacientes con patrón riser (DIPs > 0%), 55 (45,8%) con perfil non-dipper (DIPs 0-10%), 40 (33,3%) con patrón dipper (DIPs 10-20%) y 11 (9,2%) con perfil dipper extremo (DIPs > 20%). Por lo tanto, un 66,7% de los enfermos presentaron un ritmo DIPs anómalo (**Figura 63**).

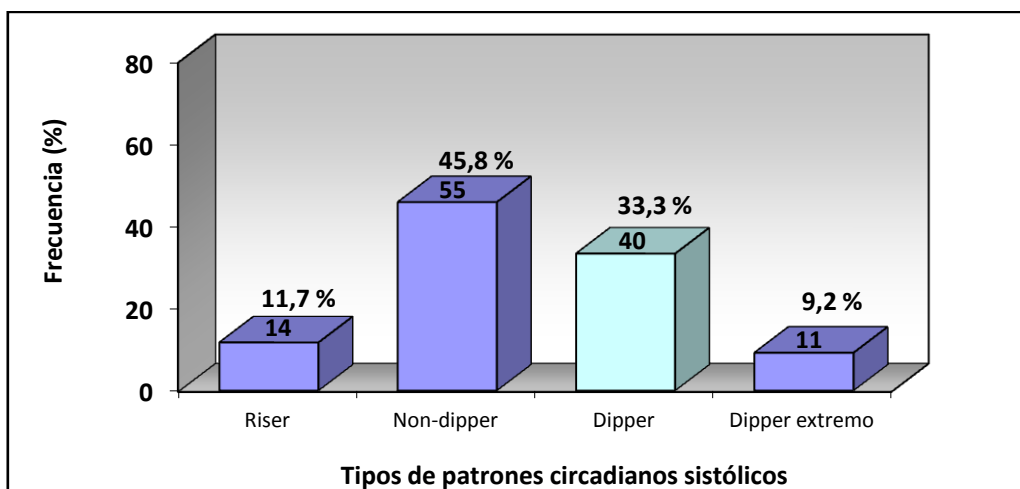


Figura 63: Histograma de frecuencias por categorías del patrón sistólico.

- **Patrón circadiano diastólico (DIPd):** La media del porcentaje de caída de la PAD^{noche} respecto a la PAD^{día} (DIPd) fue de 11,43 % [DE 9,29] (**Figura 64**).

Los estadísticos descriptivos se recogen en la **Tabla 12**.

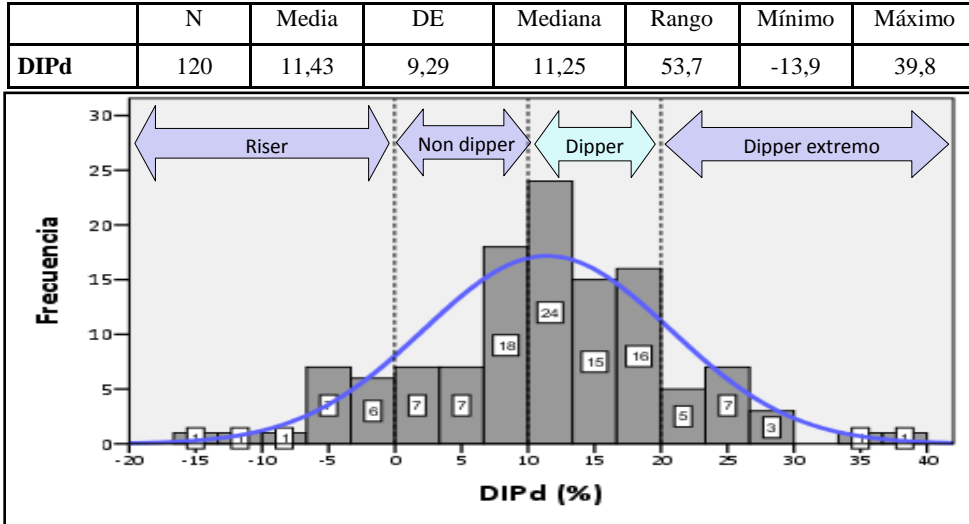


Figura 64: Histograma de frecuencias del patrón circadiano diastólico.

La distribución por tipos de patrones circadianos diastólicos fue: 18 (15%) pacientes con patrón riser (DIPd > 0%), 30 (25%) con perfil non-dipper (DIPd 0-10%), 55 (45,8%) con patrón dipper (DIPd 10-20%) y 17 (14,2%) con perfil dipper extremo (DIPd > 20%). Por lo tanto, un 54,2% de los enfermos presentaron un ritmo DIPd anómalo (**Figura 65**).

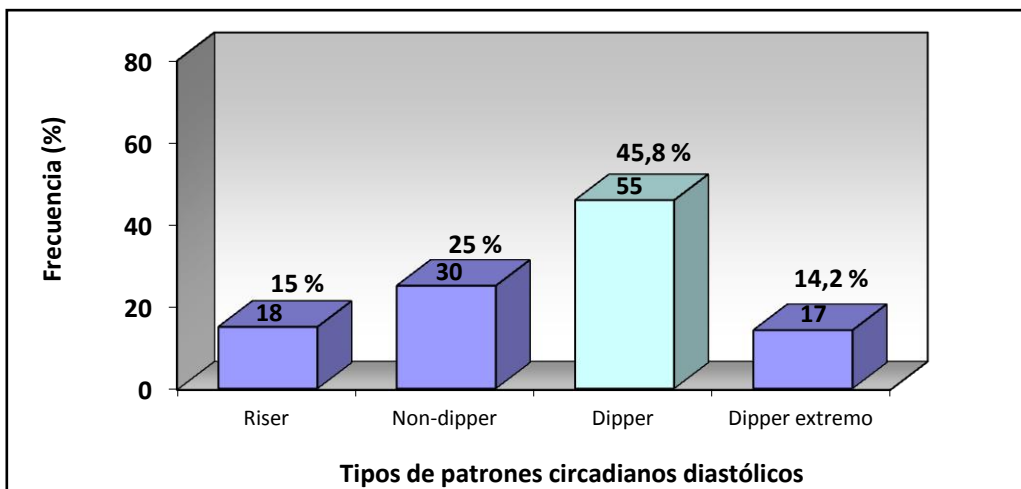


Figura 65: Histograma de frecuencias por categorías del patrón diastólico.

	N	Media	DE	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
PAS ^{24h} (mmHg)	120	120,45	17,39	118,5	86	83	169
PAD ^{24h} (mmHg)	120	75,8	11,03	75	68	46	114
PAM ^{24h} (mmHg)	120	92,82	13,21	92	87	50	137
PP ^{24h} (mmHg)	120	44,55	9,62	43,5	59	22	81
FC ^{24h} (lpm)	120	76,2	11,89	75	65	41	106
PAS ^{día} (mmHg)	120	123,15	17,77	121,5	85	84	169
PAD ^{día} (mmHg)	120	78,14	11,21	77,5	63	50	113
PAM ^{día} (mmHg)	120	95,45	12,98	95	73	64	137
PP ^{día} (mmHg)	120	45,14	9,88	44	61	22	83
FC ^{día} (lpm)	120	78,7	12,34	78	68	41	109
PAS ^{noche} (mmHg)	120	112,15	18,79	108	87	81	168
PAD ^{noche} (mmHg)	120	69,08	12,26	67	65	46	111
PAM ^{noche} (mmHg)	120	85,47	14,67	83	89	50	139
PP ^{noche} (mmHg)	120	42,98	9,93	41	54	24	78
FC ^{noche} (lpm)	120	68,74	11,76	67,5	63	44	107
CS ^{día} (%)	120	21,83	28,62	8,65	100	0	100
CD ^{día} (%)	120	23,39	27,6	13	100	0	100
CS ^{noche} (%)	120	24,39	34,77	8,75	100	0	100
CD ^{noche} (%)	120	21,65	30,72	4	100	0	100
DIPs (%)	120	8,9	8,73	9,3	54,6	-23,2	31,4
DIPd (%)	120	11,43	9,29	11,25	53,7	-13,9	39,8

Tabla 12: Estadísticos descriptivos de las variables obtenidas con la MAPA. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media. FC: Frecuencia cardiaca. PP: Presión de pulso. CS: Carga sistólica. CD: Carga diastólica. DIPs: Porcentaje de descenso de la PAS^{noche} con respecto a la PAS^{día}. DIPd: Porcentaje de descenso de la PAD^{noche} con respecto a la PAD^{día}.

2.7.6.- NORMOTENSIÓN CONSTANTE, HTA VERDADERA, HTA DE “BATA BLANCA” E HTA ENMASCARADA.

Hemos comentado en el apartado 2.3.1. (pág. 124) la prevalencia de HTA en función de los valores de PA obtenidos en la consulta. Vamos a exponer los resultados obtenidos con la MAPA. Gráficamente, en la **Tabla 13**, se presentan las definiciones de las categorías de la PA, establecidas por las medidas de la consulta y de la MAPA.

CATEGORÍAS DE LA PA	CONSULTA	MAPA
NORMOTENSIÓN CONSTANTE	NORMAL	NORMAL
HTA DE BATA BLANCA	PATOLÓGICA	NORMAL
HTA VERDADERA	PATOLÓGICA	PATOLÓGICA
HTA ENMASCARADA	NORMAL	PATOLÓGICA

Tabla 13: Categorías de la PA, según los valores obtenidos en la consulta y con la MAPA. PA: Presión Arterial. HTA: hipertensión arterial.

La distribución de los categorías de PA de los 120 pacientes a los que se practicó la MAPA fue la siguiente (**Figura 66**): 51 (42,5%) enfermos normotensos, 37(30,8%) con HTA verdadera, 23 (19,2%) con HTA enmascarada y 9 (7,5%) con fenómeno de bata blanca.

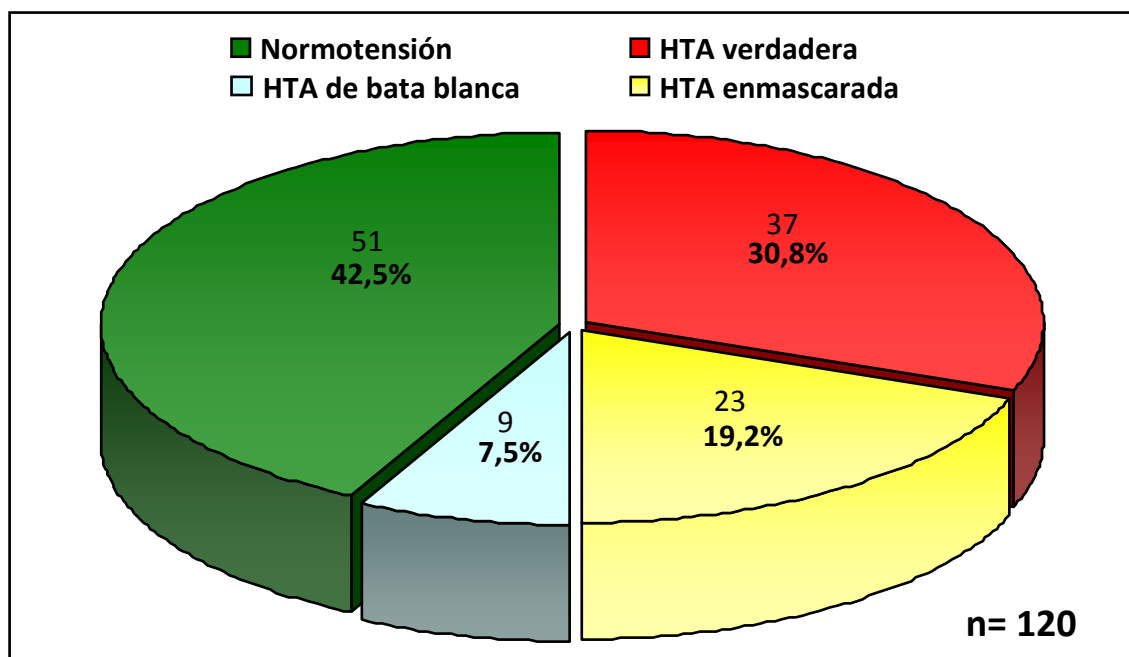


Figura 66: Distribución de los pacientes por valores de presión arterial según la MAPA. Normotensión, HTA verdadera, HTA de bata blanca e HTA enmascarada.

2.7.7.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEFINITIVA

Por tanto, al analizar la presencia de HTA en los 192 participantes en el estudio, con la realización de la MAPA y los datos clínicos obtenidos de la consulta, hemos encontrado 66 pacientes (34,4%) con HTA definitiva, que incluyen 37 enfermos con HTA verdadera, 23 con HTA enmascarada y 6 diagnosticados y tratados en de HTA en la consulta que no se han realizado MAPA. Los 126 pacientes restantes (65,6%), se consideraron normotensos, en los que se incluyen 9 enfermos con fenómeno de bata blanca. En la **Figura 67**, se presentan de manera gráfica las frecuencias de las categorías de PA, si bien, es importante recordar que la MAPA sólo se práctico en 120 participantes. Si se hubiera realizado a los 192 participantes del estudio, sería esperable una mayor proporción de HTA enmascarada y de HTA de bata blanca.

Por tanto, la prevalencia de HTA en nuestra población de estudio, fue del 34,4%.

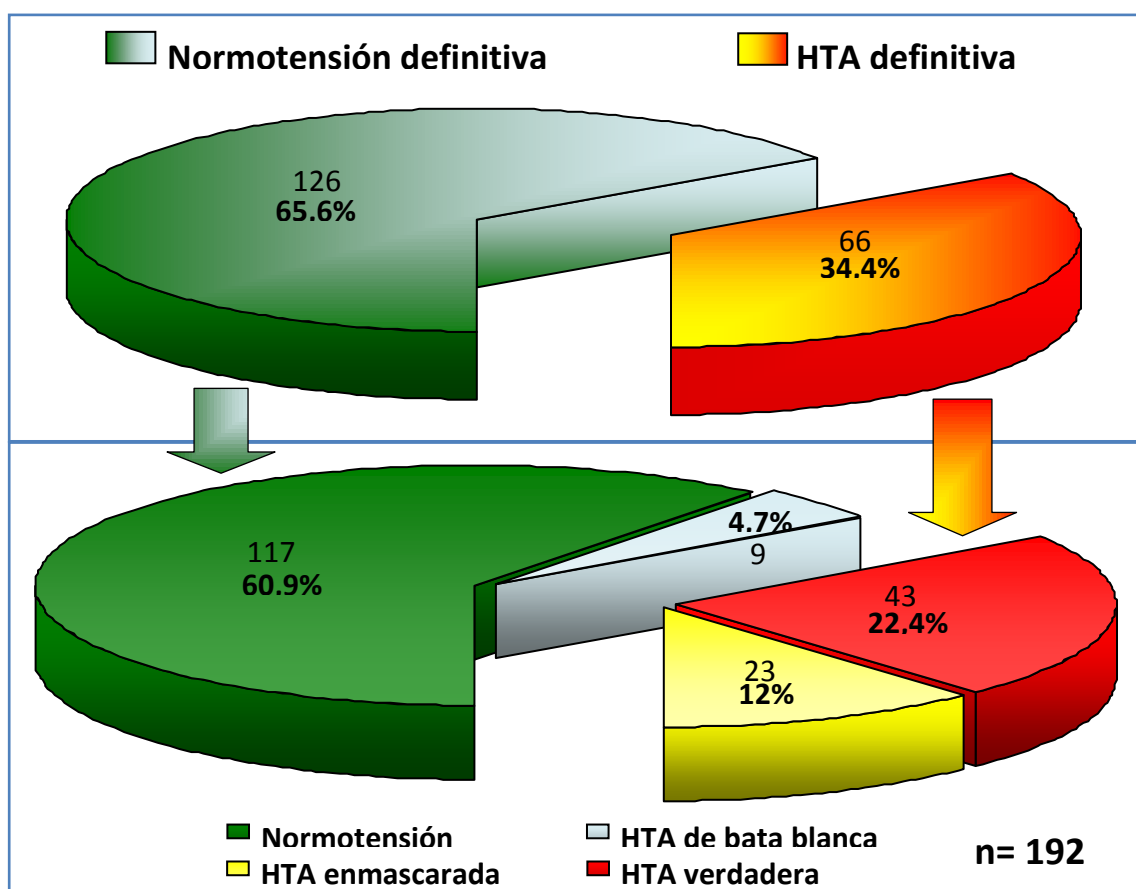


Figura 67: Frecuencias de normotensión e hipertensión definitiva.

2.8.- VARIABLES RELACIONADAS CON EL ITB:

La media del valor absoluto de ITB realizado en 117 pacientes fue de 1,09 [DE 0,14] (**Figura 68**).

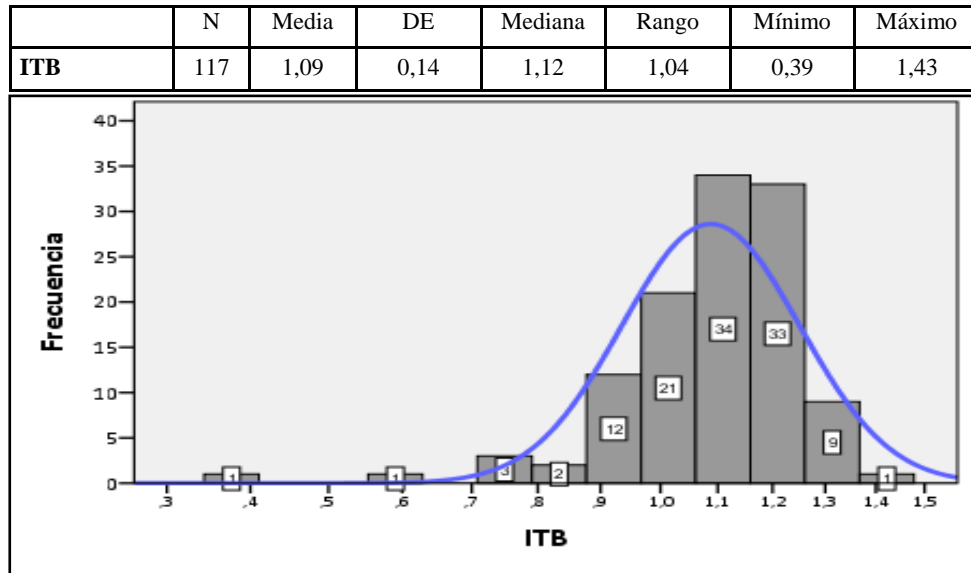


Figura 68: Histograma de frecuencias del ITB.

Al estratificar la muestra, tomando como puntos de corte los valores de 0,9 y 1,3, sugerentes de ITB patológico, la distribución por grupos fue: 104 pacientes presentaron un ITB normal (88,9%), 11 con ITB < de 0,9 (9,4%) y sólo 2 con ITB > 1,3 (1,7%). Por lo tanto, 13 pacientes tenían un ITB patológico (11,1%) (**Figura 69**).

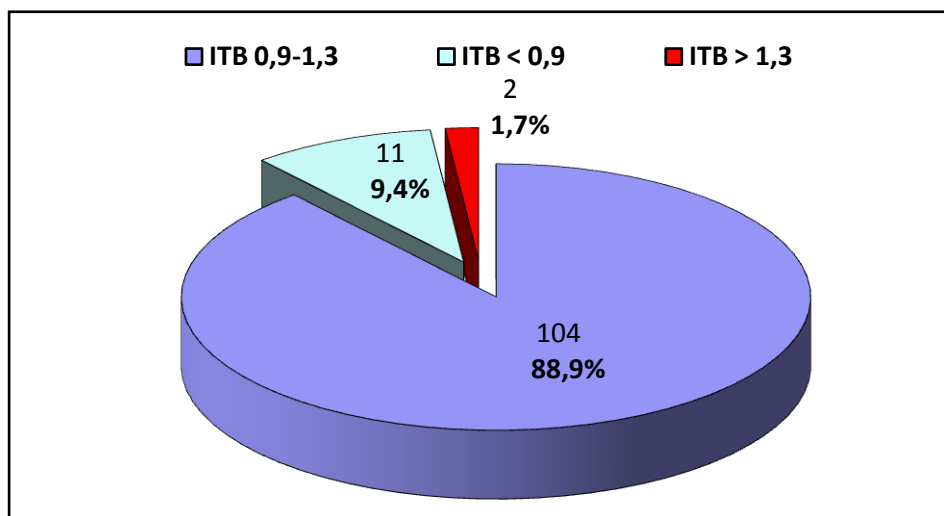


Figura 69: Porcentaje de pacientes por estratos de ITB.

Al realizar el Cuestionario de Edimburgo, 99 pacientes se encontraban asintomáticos (84,6%) y 18 presentaron clínica compatible con EAP (15,4%) (**Figura 70**).

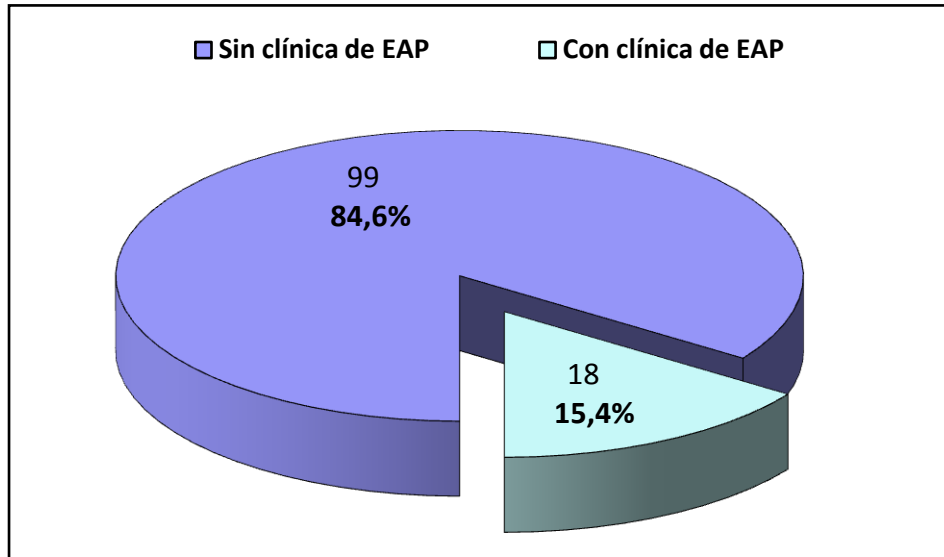


Figura 70: Porcentaje de pacientes con cuestionario de Edimburgo positivo.

Por lo tanto, la prevalencia de EAP en nuestra población de estudio, según los resultados obtenidos con la realización del ITB, fue de 9,4%.

3.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL.

3.1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEFINITIVA:

Se analizaron las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas, en los 192 pacientes de la población del estudio, según la presencia o ausencia de HTA definitiva (66 pacientes, 34,4%). Destacaron los siguientes resultados, que se presentan en la **Tabla 14**:

- La edad y el IMC (tanto a nivel cuantitativo como por grupos) eran significativamente superiores en los hipertensos. De hecho, si evaluamos por separado el estrato de edad superior (mayores de 65 años), la HTA fue observada en el 70% de estos enfermos.
- Las cifras de cHDL eran inferiores en los hipertensos, encontrando significación estadística al estratificar la muestra por cifras mayores o menores de 40 mg/dl.
- La DM era 2 veces más prevalente entre los hipertensos, aunque no se alcanzó significación estadística.
- Los valores de PCR fueron superiores en los pacientes con HTA, tanto en relación al valor absoluto, como en el estrato mayor de 3 mg/L, indicativo de un mayor RCV¹⁷², aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

		Total n= 192 (100%)	Normotensión n= 126 (65,6%)	HTA definitiva n= 66 (34,4%)	P
Sexo , n (%)	Hombres	151 (78,6%)	99 (78,6%)	52 (78,1%)	0,972
Edad (años)		47,53 ± 9,9	45,83 ± 9,02	50,77 ± 10,74	0,020
Estratos de edad, n (%)	< 40 años	23 (12%)	20 (15,9%)	3 (4,5%)	
	40-64 años	159 (82,8%)	103 (81,7%)	56 (84,8%)	0,006
	> 65 años	10 (5,2%)	3 (2,4%)	7 (10,6%)	
IMC (Kg/m ²)		23,93 ± 3,52	23,52 ± 3,1	24,73 ± 4,11	0,039
Estratos de IMC, n (%)	< 18,5	9 (4,7%)	6 (4,8%)	3 (4,5%)	
	18,5-24,9	120 (62,5%)	85 (67,5%)	35 (53%)	0,040
	> 25	52 (27,1%)	31 (24,6%)	21 (31,8%)	
DM, n (%)		20 (10,4%)	10 (7,9%)	10 (15,2%)	0,120
PCR (mg/L)		3,24 ± 5,08	2,84 ± 5,27	4,02 ± 4,64	0,113
Estratos de PCR en mg/L, n (%)	< 1	106 (55,5%)	76 (60,3%)	30 (46,2%)	
	1-3	27 (14,1%)	18 (14,3%)	9 (13,8%)	0,102
	> 3	58 (30,4%)	32 (25,4%)	26 (40%)	
Hematocrito (%)		44,84 ± 4,14	44,95 ± 4,45	44,63 ± 3,49	0,617
Colesterol total (mg/dl)		195,56 ± 35,77	199,04 ± 35,15	188,92 ± 36,26	0,660
CT > 200 mg/dl, n (%)		79 (41,1%)	57 (45,2%)	22 (33,3%)	0,111
Triglicéridos (mg/dl)		168,16 ± 121,32	162,84 ± 128,97	178,23 ± 105,5	0,377
TG > 200 mg/dl, n (%)		41 (21,4%)	24 (19%)	17 (25,8%)	0,281
cHDL (mg/dl)		49,86 ± 17,47	51,48 ± 17,69	46,75 ± 16,76	0,098
cHDL < 40 mg/dl, n (%)		43 (26,7%)	23 (21,7%)	20 (36,4%)	0,046
cLDL (mg/dl)		116,22 ± 32,06	118,13 ± 31,45	112 ± 33,18	0,303
cLDL > 130 mg/dl, n (%)		49 (30,4%)	34 (32,1%)	15 (27,3%)	0,530
Dislipemia, n (%)		113 (58,9%)	74 (58,7%)	39 (59,1%)	0,962
Tabaquismo, n (%)		111 (57,8%)	75 (59,5%)	36 (54,5%)	0,570
Factores de RCV ^a , n (%)	0	27 (14,1%)	21 (16,7%)	6 (9,1%)	
	1	57 (29,7%)	44 (34,9%)	13 (19,7%)	
	2	71 (37%)	46 (36,5%)	25 (37,9%)	0,140
	≥ 3	37 (19,3%)	15 (11,9%)	22 (33,3%)	
TAR actual, n (%)		177 (92,2%)	118 (93,7%)	59 (89,4%)	0,297
TAR con IP, n (%)		78 (44,6%)	52 (44,1%)	26 (45,6%)	0,847
TAR con ITINAN, n (%)		94 (53,4%)	63 (53,7%)	31 (54,4%)	0,901
TAR con tenofovir, n (%)		150 (78,5%)	100 (79,4%)	50 (76,9%)	0,697
Diagnóstico de SIDA, n (%)		68 (35,4%)	44 (34,9%)	24 (36,4%)	0,843
Tiempo de seguimiento (meses)		126,67 ± 76,14	123,54 ± 76,06	132,65 ± 76,51	0,434
VHB, n (%)		13 (6,8%)	9 (7,1%)	4 (6,1%)	0,777
VHC, n (%)		97 (50,5%)	63 (50%)	34 (51,5%)	0,842
CD4 actual (cél/μL)		648,16 ± 326,98	647,59 ± 337,83	649,24 ± 307,70	0,973
CD4 actual < 200 células/μL, n (%)		12 (6,3%)	7 (5,6%)	5 (7,6%)	0,583
Nadir CD4 (cél/μL)		237,95 ± 208,66	247,33 ± 221,16	220,03 ± 182,69	0,363
Nadir CD4 > 200 células/μL, n (%)		93 (48,4%)	61 (48,4%)	32 (48,5%)	0,992
Cociente CD4/CD8		0,79 ± 0,58	0,80 ± 0,54	0,80 ± 0,52	0,892
CD4/CD8 < 0,5, n (%)		53 (27,1%)	33 (26,2%)	20 (28,8%)	0,706
CV > 50 copias/ml, n (%)		14 (12,5%)	51 (11,9%)	9 (13,6%)	0,730

Tabla 14: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en normotensos e hipertensión definitiva. ^a Factores de RCV evaluados: DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

En relación a las variables relacionadas con las pruebas de función renal (**Tabla 15**), destacaron los siguientes resultados:

- La TFGe según la fórmula CKD-EPI (tanto a nivel cuantitativo como por grupos, al estratificar en las categorías K-DIGO) resultó inferior en los hipertensos.
- La presencia de glucosuria y de ERC fue superior en la HTA.
- La proteinuria significativa fue 2,4 veces más prevalente entre los hipertensos, sin alcanzar significación estadística.

	Total n= 192 (100%)	Normotensión n= 126 (65,6%)	HTA definitiva n= 66 (34,4%)	P
Urea (mg/dl)	35,18 ± 9,57	34,05 ± 7,89	37,38 ± 11,97	0,066
Creatinina (mg/dl)	0,88 ± 0,35	0,85 ± 0,16	0,94 ± 0,56	0,195
TFGe según CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	98,47 ± 18,45	100,91 ± 16,38	93,83 ± 21,24	0,02
Estratos de TFGe según CKD-EPI				
en ml/min/1,73m ² , n (%)				
≥ 90	138 (71,9%)	99 (78,6%)	39 (59,1%)	
60-89	51 (26,6%)	27 (21,4%)	24 (36,4%)	
45-59	2 (1%)	0 (0%)	2 (3%)	0,009
30-44	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
15-30	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
< 15	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,5%)	
Proteinuria significativa (A/CR ≥ 30 mg/g), n (%)	15 (7,8%)	7 (5,6%)	8 (12,1%)	0,107
Glucosuria, n (%)	5 (2,8%)	1 (0,9%)	4 (6,5%)	0,031
Hematuria, n (%)	13 (7,3%)	8 (6,8%)	5 (8,1%)	0,763
P (mg/dl)	3,33 ± 0,6	3,31 ± 0,64	3,37 ± 0,52	0,532
P < 2,5 mg/dl, n (%)	15 (9,3%)	11 (10,4%)	4 (7,3%)	0,520
ERC por CKD-EPI, n (%)	17 (8,9%)	7 (5,6%)	10 (15,2%)	0,012
ERC global, n (%)	42 (21,9%)	24 (19%)	18 (27,3%)	0,124

Tabla 15: Variables asociadas a la función renal en normotensos e hipertensión definitiva. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.2.- CLASIFICACIÓN POR VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL EN LA MAPA:

La realización de la MAPA en 120 pacientes, permitió estratificar la muestra en cuatro categorías (en función de los valores de presión arterial obtenidos). La distribución fue la siguiente: 51 enfermos (42,5%) normotensos, 37 (30,8%) con HTA verdadera, 23 (19,2%) con HTA enmascarada, y 9 (7,5%) con HTA de bata blanca. Esta distribución se expone en la **Tabla 16**.

Al analizar las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas de los cuatro grupos, destacaron los siguientes resultados (**Tabla 16**):

- La edad (a nivel cuantitativo como por grupos) resultó superior en el grupo con HTA verdadera e HTA de bata blanca.
- El IMC (tanto a nivel cuantitativo como por grupos) fue notablemente inferior en los normotensos.
- La DM presentó una frecuencia superior entre el grupo HTA verdadera e HTA de bata blanca.
- En relación al perfil lipídico, se observaron cifras de CT más elevadas en los normotensos y menor frecuencia de cHDL inferior a 40 mg/dl en los hipertensos, sobre todo en los pacientes con HTA enmascarada. Además, aunque no se alcanzó significación estadística, se apreció mayor frecuencia de CT superior a 200 mg/dl en los normotensos e HTA de bata blanca, valores más elevados de TG en la HTA enmascarada, y cifras de cHDL inferiores en la HTA verdadera y enmascarada.
- El tabaquismo fue más frecuente en los normotensos.
- El diagnóstico de enfermedades indicadoras de SIDA había sido mayor frecuencia en los pacientes con HTA de bata blanca ($p= 0,054$).

		Normotensión n= 51 (42,5%)	HTA verdadera n= 37 (30,8%)	HTA enmascarada n= 23 (19,2%)	HTA bata blanca n= 9 (7,5%)	p
Sexo , n (%)	Hombres	38 (74,5%)	30 (81,1%)	18 (78,3%)	9 (100%)	0,102
Edad (años)		47,57 ± 9,36	52,7 ± 10,25	46,17 ± 8,3	51,67 ± 7,17	0,024
Estratos de edad, n (%)	< 40 años	6 (11,8%)	0	3 (13%)	0	0,099
	40-64 años	43 (84,3%)	32 (86,5%)	20 (87%)	8 (88,9%)	
	> 65 años	2 (3,9%)	5 (13,5%)	0	1 (11,1%)	
IMC (Kg/m ²)		22,93 ± 2,70	24,67 ± 4,04	24,7 ± 3,77	25,87 ± 4,67	0,028
Estratos de IMC, n (%)	< 25	41 (80,4%)	21 (56,8%)	15 (65,2%)	4 (44,4%)	0,015
	> 25	10 (19,6%)	16 (45,2%)	8 (34,8%)	5 (55,6%)	
DM, n (%)		3 (5,9%)	8 (21,6%)	1 (4,3%)	3 (33,3%)	0,023
PCR (mg/L)		3,06 ± 6,41	4,59 ± 5,04	3,19 ± 4,28	1,66 ± 1,11	0,404
Estratos de PCR, mg/L, n (%)	< 1	32 (62,7%)	16 (43,2%)	13 (56,5%)	6 (66,7%)	0,485
	1-3	7 (13,7%)	4 (10,8%)	3 (13%)	1 (11,1%)	
	> 3	12 (23,5%)	17 (45,9%)	7 (30,4%)	2 (22,2%)	
Hematocrito (%)		45,12 ± 3,94	44,82 ± 3,79	45,12 ± 2,87	47,32 ± 3,24	0,335
Colesterol total (mg/dl)		207,11 ± 32,54	185,1 ± 33,88	185,91 ± 30,84	192,88 ± 29,36	0,008
CT > 200 mg/dl, n (%)		26 (51%)	11 (29,7%)	8 (34,8%)	5 (55,6%)	0,261
Triglicéridos (mg/dl)		139,82 ± 76,61	170,29 ± 106,56	197,95 ± 114,62	177,88 ± 84,63	0,096
TG > 200 mg/dl, n (%)		7 (13,7%)	9 (24,3%)	7 (30,4%)	2 (22,2%)	0,095
cHDL (mg/dl)		54,12 ± 18,59	49,31 ± 18,26	40,11 ± 9,06	53,75 ± 36,51	0,089
cHDL < 40 mg/dl, n (%)		7 (13,7%)	11 (34,4%)	7 (41,2%)	3 (33,3%)	0,034
cLDL (mg/dl)		123,12 ± 29,15	107,62 ± 31,28	111,29 ± 30,93	104,87 ± 38,41	0,134
cLDL > 130 mg/dl, n (%)		17 (41,5%)	8 (25%)	4 (23,5%)	2 (25%)	0,088
Dislipemia, n (%)		33 (64,7%)	21 (56,8%)	13 (56,5%)	7 (77,8%)	0,530
Tabaquismo, n (%)		35 (68,6%)	22 (59,5%)	11 (47,8%)	4 (44,4%)	0,033
Factores de RCV ^a , n (%)	0	7 (13,7%)	3 (8,1%)	5 (21,7%)	0 (0%)	0,309
	1	18 (35,3%)	17 (45,9%)	11 (47,8%)	4 (44,4%)	
	2	23 (45,1%)	10 (27%)	6 (26,1%)	5 (55,6%)	
	≥ 3	3 (5,9%)	7 (18,9%)	1 (4,3%)	0 (0%)	
TAR actual, n (%)		48 (94,1%)	35 (94,6%)	21 (91,3%)	9 (100%)	0,952
TAR con IP, n (%)		17 (35,4%)	16 (45,7%)	9 (47,4%)	5 (55,6%)	,0593
TAR con ITINAN, n (%)		29 (60,4%)	20 (57,1%)	9 (47,4%)	5 (55,6%)	0,809
TAR con tenofovir, n (%)		43 (84,3%)	29 (78,3%)	18 (25,7%)	9 (100%)	0,500
Diagnóstico de SIDA, n (%)		14 (27,5%)	15 (40,5%)	7 (30,4%)	6 (66,7%)	0,054
Tiempo de seguimiento (meses)		133,35 ± 74,52	148,11 ± 76,11	105,83 ± 77,62	158,11 ± 63,75	0,145
VHB, n (%)		4 (7,8%)	4 (10,8%)	0	1 (11,1%)	0,475
VHC, n (%)		25 (49%)	21 (56,8%)	10 (43,5%)	2 (22,2%)	0,299
CD4 actual (cél/μL)		593,22 ± 288,05	649,03 ± 294,24	686,43 ± 335,86	713,22 ± 361,22	0,520
CD4 actual < 200 células/μL, n (%)		2 (3,9%)	2 (5,4%)	3 (13%)	1 (11,1%)	0,476
Nadir CD4 (cél/μL)		207,96 ± 177,94	198,94 ± 147,11	248,17 ± 236,64	165,55 ± 174,63	0,640
Nadir CD4 < 200, n (%)		27 (52,9%)	20 (54,1%)	10 (43,5%)	6 (66,7%)	0,691
Cociente CD4/CD8		0,76 ± 0,43	0,77 ± 0,48	0,82 ± 0,51	0,69 ± 0,41	0,906
CD4/CD8 < 0,5, n (%)		12 (23,5%)	12 (32,4%)	5 (21,7%)	3 (33,3%)	0,735
CV > 50 copias/ml, n (%)		4 (7,8%)	3 (8,1%)	3 (13%)	0	0,772

Tabla 16: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas distribuidas por valores de PA. ^a Factores de RCV evaluados: DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

En relación a las variables relacionadas con las pruebas de función renal, sin encontrar significación estadística destacaron los siguientes resultados (**Tabla 17**):

- La TFGe según la fórmula CKD-EPI era menor en el grupo HTA verdadera.
- Los estratos de TFGe indicativos de disfunción renal, con valores inferiores a 59 ml/min/1,73m², sólo estaban presentes en los pacientes con HTA verdadera.
- La presencia de proteinuria significativa y de ERC según la fórmula CKD-EPI fueron más frecuente en la HTA verdadera.

	Normotensión n= 51 (42,5%)	HTA verdadera n= 37 (30,8%)	HTA enmascarada n= 23 (19,2%)	HTA bata blanca n= 9 (7,5%)	p
Urea (mg/dl)	35,82 ± 7,45	37,28 ± 13,87	35,58 ± 7,65	33,25 ± 10,19	0,774
Creatinina (mg/dl)	0,86 ± 0,17	1,01 ± 0,72	0,84 ± 0,17	0,89 ± 0,12	0,339
TFGe según CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	98,11 ± 17,23	90,47 ± 22,73	100,94 ± 18,06	95,6 ± 11,95	0,155
Estratos TFGe CKD-EPI en ml/min/1,73m ² , n (%)					
≥ 90	35 (68,6%)	20 (54,1%)	16 (69,6%)	7 (77,8%)	0,456
60-89	16 (31,4%)	14 (37,8%)	7 (30,4%)	2 (22,2%)	
45-59	0	2 (5,4%)	0	0	
30-44	0	0	0	0	
15-30	0	0	0	0	
< 15	0	1 (2,7%)	0	0	
Proteinuria significativa (A/CR ≥ 30 mg/g), n (%)	3 (5,9%)	5 (13,5%)	1 (4,3%)	0	0,422
Glucosuria, n (%)	1 (2%)	3 (8,6%)	1 (4,8%)	0	0,502
Hematuria, n (%)	5 (10,2%)	4 (11,4%)	1 (4,8%)	1 (11,1%)	0,905
P (mg/dl)	3,23 ± 0,53	3,34 ± 0,55	3,3 ± 0,50	3 ± 0,61	0,422
P < 2,5 mg/dl, n (%)	5 (12,5%)	2 (6,2%)	2 (11,8%)	2 (25%)	0,499
ERC por CKD-EPI, n (%)	3 (5,9%)	7 (18,9%)	1 (4,3%)	0	0,086
ERC global, n (%)	12 (23,5%)	12 (32,4%)	5 (21,7%)	2 (22,2%)	0,774

Tabla 17: Variables asociadas a la función renal por valores de PA. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.3.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL ENMASCARADA:

3.3.1.- HTA ENMASCARADA FRENTE A HTA VERDADERA:

Al analizar las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas, entre los pacientes con HTA enmascarada (23, 37,3%) y aquellos con HTA verdadera (37, 62,7%), destacaron los siguientes resultados (**Tabla 18**):

- La edad (tanto a nivel cuantitativo como por grupos) era inferior en el grupo con HTA enmascarada.
- La DM, aunque sin alcanzar significación estadística, era 4,7 veces menos prevalente en los pacientes con HTA enmascarada.
- Las cifras de cHDL presentaron un valor inferior en los enfermos con HTA enmascarada.
- El tiempo de seguimiento, fue superior en el grupo con HTA verdadera.

		Total HTA n= 60 (100%)	HTA verdadera n= 37 (62,7%)	HTA enmascarada n= 23 (37,3%)	P
Sexo , n (%)	Hombres	48 (80%)	30 (81,1%)	18 (78,3%)	0,791
Edad (años)		50,20 ± 10,01	52,7 ± 10,25	46,17 ± 8,3	0,013
Estratos de edad, n (%)	< 40 años	3 (5%)	0	3(13%)	
	40-64 años	52 (86,7%)	32 (86,5%)	20 (87%)	0,019
	> 65 años	5 (8,3%)	5 (13,5%)	0	
IMC (Kg/m ²)		24,68 ± 3,91	24,67 ± 4,04	24,7 ± 3,77	0,973
Estratos de IMC, n (%)	< 25	36 (60%)	21 (56,8%)	15 (65,2%)	
	> 25	24 (40%)	16 (45,2%)	8 (34,8%)	0,515
DM, n (%)		9 (15%)	8 (21,6%)	1 (4,3%)	0,068
PCR (mg/L)		4,05 ± 4,77	4,59 ± 5,04	3,19 ± 4,28	0,274
Estratos de PCR en mg/L, n (%)	< 1	29 (48,3%)	16 (43,2%)	13 (56,5%)	
	1-3	7 (11,7%)	4 (10,8%)	3 (13%)	0,489
	> 3	24 (40%)	17 (45,9%)	7 (30,4%)	
Hematocrito (%)		44,93 ± 3,44	44,82 ± 3,79	45,12 ± 2,87	0,746
Colesterol total (mg/dl)		185,41 ± 32,48	185,1 ± 33,88	185,91 ± 30,84	0,927
CT > 200 mg/dl, n (%)		19 (31,7%)	11 (29,7%)	8 (34,8%)	0,682
Triglicéridos (mg/dl)		180,90 ± 109,60	170,29 ± 106,56	197,95 ± 114,62	0,346
TG > 200 mg/dl, n (%)		16 (26,7%)	9 (24,3%)	7 (30,4%)	0,603
cHDL (mg/dl)		46,12 ± 16,19	49,31 ± 18,26	40,11 ± 9,06	0,023
cHDL < 40 mg/dl, n (%)		18 (36,7%)	11 (34,4%)	7 (41,2%)	0,638
cLDL (mg/dl)		108,89 ± 30,88	107,62 ± 31,28	111,29 ± 30,93	0,697
cLDL > 130 mg/dl, n (%)		12 (24,5%)	8 (25%)	4 (23,5%)	0,909
Dislipemia, n (%)		34 (56,7%)	21 (56,8%)	13 (56,5%)	0,986
Tabaquismo, n (%)		33 (55%)	22 (59,5%)	11 (47,8%)	0,379
Factores de RCV ^a , n (%)	0	8 (13,3%)	3 (8,1%)	5 (21,7%)	
	1	28 (46,7%)	17 (45,9%)	11 (47,8%)	0,236
	2	16 (26,7%)	10 (27%)	6 (26,1%)	
	≥ 3	8 (13,3%)	7 (18,9%)	1 (4,3%)	
TAR actual, n (%)		56 (93,3%)	35 (94,6%)	21 (91,3%)	0,619
TAR con IP, n (%)		25 (46,3%)	16 (45,7%)	9 (47,4%)	0,907
TAR con ITINAN, n (%)		29 (53,7%)	20 (57,1%)	9 (47,4%)	0,492
TAR con tenofovir, n (%)		47 (79,7%)	29 (78,3%)	18 (81,8%)	0,751
Diagnóstico de SIDA, n (%)		22 (36,7%)	15 (40,5%)	7 (30,4%)	0,430
Tiempo de seguimiento (meses)		131,9 ± 78,81	148,11 ± 76,11	105,83 ± 77,62	0,042
VHB, n (%)		4 (6,7%)	4 (10,8%)	0	0,103
VHC, n (%)		31 (51,7%)	21 (56,8%)	10 (43,5%)	0,317
CD4 actual (cél/μL)		663,36 ± 308,58	649,03 ± 294,24	686,43 ± 335,86	0,652
CD4 actual < 200 células/μL, n (%)		5 (8,3%)	2 (5,4%)	3 (13%)	0,298
Nadir CD4 (cél/μL)		217,81 ± 186,19	198,94 ± 147,11	248,17 ± 236,64	0,324
Nadir CD4 < 200 células/μL, n (%)		30 (50%)	20 (54,1%)	10 (43,5%)	0,426
Cociente CD4/CD8		0,79 ± 0,49	0,77 ± 0,48	0,82 ± 0,51	0,701
CD4/CD8 < 0,5, n (%)		17 (28,3%)	12 (32,4%)	5 (21,7%)	0,371
CV > 50 copias/ml, n (%)		6 (10%)	3 (8,1%)	3 (10%)	0,536

Tabla 18: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en hipertensión verdadera y enmascarada. ^a Factores de RCV evaluados: DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

En relación a las variables relacionadas con las pruebas de función renal no se hallaron diferencias significativamente estadísticas, (**Tabla 19**), si bien, destacó:

- La TFGe según la fórmula CKD-EPI era menor en la HTA verdadera.
- En la TFGe estratificada por las categorías K-DIGO, sólo se encontraron valores menores de 60 ml/min/1,73m², en los pacientes con HTA verdadera.
- La presencia de proteinuria significativa fue 3,1 veces más prevalente en la HTA verdadera.
- La presencia de ERC según la fórmula CKD-EPI era 4,4 veces más prevalente en la HTA verdadera.

	Total HTA n= 60 (100%)	HTA verdadera n= 37 (62,7%)	HTA enmascarada n= 23 (37,3%)	P
Urea (mg/dl)	36,69 ± 12,01	37,28 ± 13,87	35,58 ± 7,65	0,644
Creatinina (mg/dl)	0,94 ± 0,58	1,01 ± 0,72	0,84 ± 0,17	0,277
TFGe según CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	94,48 ± 21,52	90,47 ± 22,73	100,94 ± 18,06	0,067
Estratos de TFGe según CKD-EPI en ml/min/1,73m ² , n (%)	≥ 90	36 (60%)	20 (54,1%)	0,448
	60-89	21 (35%)	14 (37,8%)	
	45-59	2 (3,3%)	2 (5,4%)	
	30-44	0	0	
	15-30	0	0	
	< 15	1 (1,7%)	1 (2,7%)	
Proteinuria significativa (A/CR ≥ 30 mg/g), n (%)	6 (10%)	5 (13,5%)	1 (4,3%)	0,250
Glucosuria, n (%)	4 (7,1%)	3 (8,6%)	1 (4,8%)	0,592
Hematuria, n (%)	5 (8,9%)	4 (11,4%)	1 (4,8%)	0,397
P (mg/dl)	3,33 ± 0,53	3,34 ± 0,55	3,3 ± 0,50	0,772
P < de 2,5 mg/dl, n (%)	4 (8,2%)	2 (6,2%)	2 (11,8%)	0,502
ERC por CKD-EPI, n (%)	8 (13,23%)	7 (18,9%)	1 (4,3%)	0,106
ERC global, n (%)	17 (28,3%)	12 (32,4%)	5 (21,7%)	0,371

Tabla 19: Variables asociadas a la función renal en hipertensión verdadera y enmascarada. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.3.2.- HTA ENMASCARADA FRENTE A NORMOTENSIÓN (incluyendo bata blanca):

Al evaluar las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas, entre los pacientes con HTA enmascarada (27, 27,7%) y aquellos con normotensión (60, 72,3%), entre los que se incluyen los sujetos con fenómeno de bata blanca, destacaron los siguientes resultados (**Tabla 20**), fundamentalmente, en relación al perfil lipídico:

- La cifra de colesterol total (CT) era inferior en los enfermos con HTA enmascarada.
- Los valores de triglicéridos (TG) eran superiores en los participantes con HTA enmascarada.
- La cifra de cHDL resultó llamativamente menor en el grupo con HTA enmascarada.
- El tabaquismo, a pesar de no encontrar diferencias significativamente estadísticas, fue más prevalente en los normotensos.
- El tiempo de seguimiento de la infección por el VIH fue superior en los normotensos, aunque tampoco se alcanzó dicha significación.

		Total n= 83 (100%)	Normotensión n= 60 (72,3%)	HTA enmascarada n= 23 (27,7%)	P
Sexo , n (%)	Hombres	65 (78,3%)	47 (78,3%)	18 (78,3%)	0,994
Edad (años)		47,62 ± 8,91	48,18 ± 9,14	46,17 ± 8,3	0,360
Estratos de edad, n (%)	< 40 años	9 (10,8%)	6 (10%)	3 (13%)	0,522
	40-64 años	71 (85,5%)	51 (85%)	20 (87%)	
	> 65 años	3 (3,6%)	3 (5%)	0	
IMC (Kg/m ²)		23,74 ± 3,4	23,37 ± 3,21	24,7 ± 3,77	0,144
Estratos de IMC, n (%)	< 25	60 (72,3%)	45 (75%)	15 (65,2%)	0,373
	> 25	23 (27,7%)	15 (25%)	8 (34,8%)	
DM, n (%)		7 (8,4%)	6 (10%)	1 (4,3%)	0,407
PCR (mg/L)		2,95 ± 5,5	2,85 ± 5,93	3,19 ± 4,28	0,804
Estratos de PCR en mg/L, n (%)	< 1	51 (61,4%)	38 (63,3%)	13 (56,5%)	0,795
	1-3	11 (13,3%)	8 (13,3%)	3 (13%)	
	> 3	21 (25,3%)	14 (23,3%)	7 (30,4%)	
Hematocrito (%)		45,36 ± 3,63	45,45 ± 3,90	45,12 ± 2,87	0,711
Colesterol total (mg/dl)		199,69 ± 32,83	204,98 ± 32,26	185,91 ± 30,84	0,017
CT > 200 mg/dl, n (%)		39 (47%)	8 (34,5%)	8 (34,8%)	0,168
Triglicéridos (mg/dl)		160,30 ± 92,32	145,62 ± 78,34	197,95 ± 114,62	0,02
TG > 200 mg/dl, n (%)		16 (19,3%)	9 (15%)	7 (30,4%)	0,111
cHDL (mg/dl)		50,47 ± 20,35	54,06 ± 21,97	40,11 ± 9,06	0,014
cHDL < 40 mg/dl, n (%)		17 (25,8%)	10 (20,4%)	7 (41,2%)	0,092
cLDL (mg/dl)		117,86 ± 31,09	120,14 ± 31,14	111,29 ± 30,93	0,316
cLDL > 130 mg/dl, n (%)		23 (34,8%)	19 (38,8%)	4 (23,5%)	0,256
Dislipemia, n (%)		53 (63,9%)	40 (66,7%)	13 (56,5%)	0,389
Tabaquismo, n (%)		50 (60,2%)	39 (65%)	11 (47,8%)	0,152
Factores de RCV ^a , n (%)	0	12 (14,5 %)	7 (11,7%)	5 (21,7%)	0,331
	1	33 (39,8%)	22 (36,7%)	11 (47,8%)	
	2	34 (41%)	28 (46,7%)	6 (26,1%)	
	≥ 3	4 (4,8%)	3 (5%)	1 (4,3%)	
TAR actual, n (%)		78 (94%)	57 (95%)	21 (91,3%)	0,527
TAR con IP, n (%)		31 (40,8%)	22 (38,6%)	9 (47,4%)	0,500
TAR con ITINAN, n (%)		43 (56,6%)	34 (59,6%)	9 (47,4%)	0,350
TAR con tenofovir, n (%)		70 (85,4%)	52 (86,7%)	18 (25,7%)	0,582
Diagnóstico de SIDA, n (%)		27 (32,5%)	20 (33,3%)	7 (30,4%)	0,801
Tiempo de seguimiento (meses)		128,41 ± 75,19	137,07 ± 73,05	105,83 ± 77,62	0,09
VHB, n (%)		5 (6%)	5 (8,3%)	0	0,153
VHC, n (%)		37 (44,6%)	27 (45%)	10 (43,5%)	0,901
CD4 actual (cél/s/μL)		632,06 ± 309,96	611,22 ± 299,79	686,43 ± 335,86	0,325
CD4 actual < 200 células/μL, n (%)		6 (7,2%)	3 (5%)	3 (13%)	0,205
Nadir CD4 (cél/s/μL)		214,50 ± 194,71	201,6 ± 176,63	248,17 ± 236,64	0,332
Nadir CD4 < 200 células/μL, n (%)		43 (51,8%)	33 (55%)	10 (43,5%)	0,347
Cociente CD4/CD8		0,77 ± 0,44	0,75 ± 0,42	0,82 ± 0,51	0,521
CD4/CD8 < 0,5, n (%)		20 (24,1%)	15 (25%)	5 (21,7%)	0,756
CV > 50 copias/ml, n (%)		7 (8,4%)	4 (6,7%)	3 (13%)	0,349

Tabla 20: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en normotensos e hipertensión enmascarada. ^a Factores de RCV evaluados: DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

En relación a las variables relacionadas con las pruebas de función renal no se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre grupos (**Tabla 21**).

	Total n= 83 (100%)	Normotensión n= 60 (72,3%)	HTA enmascarada n= 23 (27,7%)	p
Urea (mg/dl)	35,45 ± 7,78	35,40 ± 7,9	35,58 ± 7,65	0,935
Creatinina (mg/dl)	0,86 ± 0,16	0,86 ± 0,16	0,84 ± 0,17	0,593
TFGe según CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	98,62 ± 16,88	97,73 ± 16,48	100,94 ± 18,06	0,442
Estratos de TFGe según CKD-EPI en ml/min/1,73m ² , n (%)	≥ de 90	58 (69,9%)	42 (70%)	16 (69,6%)
	60-89	25 (30,1%)	18 (30%)	7 (30,4%)
	45-59	0	0	0
	30-44	0	0	0
	15-30	0	0	0
	< de 15	0	0	0
Proteinuria significativa (A/CR ≥ 30 mg/g), n (%)	4 (4,8%)	3 (5%)	1 (4,3%)	0,901
Glucosuria, n (%)	2 (2,5%)	1 (1,7%)	1 (4,8%)	0,448
Hematuria, n (%)	7 (8,9%)	6 (10,3%)	1 (4,8%)	0,440
P (mg/dl)	3,22 ± 0,53	3,19 ± 0,55	3,3 ± 0,50	0,496
P < 2,5 mg/dl, n (%)	9 (13,8%)	7 (14,6%)	2 (11,8%)	0,502
ERC por CKD-EPI, n (%)	4 (4,8%)	3 (5%)	1 (4,3%)	0,901
ERC global, n (%)	19 (22,9%)	14 (23,3%)	5 (21,7%)	0,877

Tabla 21: Variables asociadas a la función renal en normotensos e hipertensión enmascarada. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.4.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE BATA BLANCA:

3.4.1.- HTA DE BATA BLANCA FRENTE A HTA POR MAPA (incluyendo HTA enmascarada):

Al evaluar las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas, entre los pacientes con HTA de bata blanca (9, 13%) y aquellos con HTA diagnosticados con MAPA (60, 87%), entre los que se incluyen los sujetos con HTA enmascarada (**Tabla 22**), destacaron los siguientes resultados:

- La edad y el IMC no presentaron diferencias, ni a nivel cuantitativo, ni por grupos.
- La DM era 2,2 veces más prevalente entre los pacientes con fenómeno de bata blanca, sin alcanzar significación estadística,
- Las cifras de PCR fueron sensiblemente inferior en los enfermos con fenómeno de bata blanca. Estos resultados también se observaron al estratificar por grupos.
- El diagnóstico de enfermedades indicadoras de SIDA había tenido mayor frecuencia en la HTA de bata blanca ($p= 0,087$).
- La infección por el VHC presentaba una prevalencia 2,3 veces superior en el grupo HTA por MAPA.

		Total n= 69 (100%)	HTA por MAPA n= 60 (87%)	HTA bata blanca n= 9 (13%)	P
Sexo , n (%)	Hombres	57 (82,6%)	48 (80%)	9 (100%)	0,140
Edad (años)		50,39 ± 9,65	50,2 ± 10,01	51,67 ± 7,17	0,674
Estratos de edad, n (%)	< 40 años	3 (4,3%)	3 (5%)	0	
	40-64 años	60 (87%)	52 (86,7%)	8 (88,9%)	0,770
	> 65 años	6 (8,7%)	5 (8,3%)	1 (11,1%)	
IMC (Kg/m ²)		24,84 ± 4	24,68 ± 3,91	25,87 ± 4,67	0,409
Estratos de IMC, n (%)	< 25	40 (58%)	36 (60%)	4 (44,4%)	
	> 25	29 (42%)	24 (40%)	5 (55,6%)	0,378
DM, n (%)		12 (17,4%)	9 (15%)	3 (33,3%)	0,176
PCR (mg/L)		3,74 ± 4,53	4,05 ± 4,77	1,66 ± 1,11	0,002
Estratos de PCR en mg/L, n (%)	< 1	35 (50,7%)	29 (48,3%)	6 (66,7%)	
	1-3	8 (11,6%)	7 (11,7%)	1 (11,1%)	0,555
	> 3	26 (37,7%)	24 (40%)	2 (22,2%)	
Hematocrito (%)		45,25 ± 3,49	44,93 ± 3,44	47,32 ± 3,24	0,056
Colesterol total (mg/dl)		186,39 ± 31,99	185,41 ± 32,48	192,88 ± 29,36	0,518
CT > 200 mg/dl, n (%)		24 (34,8%)	19 (31,7%)	5 (55,6%)	0,161
Triglicéridos (mg/dl)		180,50 ± 106,14	180,9 ± 10,960	177,88 ± 84,63	0,937
TG > 200 mg/dl, n (%)		18 (26,1%)	16 (26,7%)	2 (22,2%)	0,777
cHDL (mg/dl)		47,19 ± 19,96	46,12 ± 16,19	53,75 ± 36,51	0,321
cHDL < 40 mg/dl, n (%)		21 (36,8%)	18 (36,7%)	3 (33,3%)	0,967
cLDL (mg/dl)		108,33 ± 31,68	108,89 ± 30,88	104,87 ± 38,41	0,742
cLDL > 130 mg/dl, n (%)		14 (24,6%)	12 (25%)	2 (25%)	0,975
Dislipemia, n (%)		41 (59,4%)	34 (56,7%)	7 (77,8%)	0,229
Tabaquismo, n (%)		37 (53,6%)	33 (55%)	4 (44,4%)	0,554
Factores de RCV ^a , n (%)	0	8 (11,6%)	8 (13,3%)	0 (0%)	
	1	32 (46,4%)	28 (46,7%)	4 (44,4%)	
	2	21 (30,4%)	16 (26,7%)	5 (55,6%)	0,207
	≥ 3	8 (11,6%)	8 (13,3%)	0 (0%)	
TAR actual, n (%)		65 (94,2%)	56 (93,3%)	9 (100%)	0,425
TAR con IP, n (%)		30 (43,4%)	25 (41,6%)	5 (55,6%)	0,607
TAR con ITINAN, n (%)		34 (49,2%)	29 (48,6%)	5 (55,6%)	0,918
TAR con tenofovir, n (%)		56 (81,1%)	47 (78,3%)	9 (100%)	0,136
Diagnóstico de SIDA, n (%)		28 (40,6%)	22 (36,7%)	6 (66,7%)	0,087
Tiempo de seguimiento (meses)		135,31 ± 77,11	131,9 ± 78,81	158,11 ± 63,75	0,345
VHB, n (%)		5 (7,2%)	4 (6,7%)	1 (11,1%)	0,632
VHC, n (%)		33 (47,8%)	31 (51,7%)	2 (22,2%)	0,099
CD4 actual (cél/s/μL)		669,87 ± 313,46	663,37, ± 308,59	713,22 ± 361,22	0,660
CD4actual < 200 células/μL, n (%)		6 (8,7%)	5 (8,3%)	1 (11,1%)	0,783
Nadir CD4 (cél/s/μL)		211 ± 184,34	217,81 ± 186,19	165,55 ± 174,63	0,432
Nadir CD4 < 200 células/μL, n (%)		36 (52,2%)	30 (50%)	6 (66,7%)	0,351
Cociente CD4/CD8		0,77 ± 0,48	0,79 ± 0,49	0,69 ± 0,41	0,575
CD4/CD8 < 0,5, n (%)		20 (29%)	17 (28,3%)	3 (33,3%)	0,758
CV > 50 copias/ml, n (%)		6 (8,7%)	6 (10%)	0 (0%)	0,321

Tabla 22: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en hipertensión por MAPA y de bata blanca. ^a Factores de RCV evaluados: DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

En relación a las variables relacionadas con las pruebas de función renal no se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre grupos (**Tabla 23**), si bien, cabe destacar:

- La TFGe estratificada por la categorías K-DIGO, sólo presentó valores inferiores a 60 ml/min/1,73m² en los pacientes con hipertensos.
- La presencia de proteinuria significativa, glucosuria y ERC según la fórmula CKD-EPI sólo se observó en la HTA por MAPA.

	Total n= 69 (100%)	HTA por MAPA n= 60 (87%)	HTA bata blanca n= 9 (13%)	p	
Urea (mg/dl)	36,21 ± 11,75	36,69 ± 12,01	33,25 ± 10,19	0,447	
Creatinina (mg/dl)	0,94 ± 0,54	0,94 ± 0,58	0,89 ± 0,12	0,792	
TFGe según CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	94,63 ± 20,47	94,48 ± 21,52	95,6 ± 11,95	0,880	
Estratos de TFGe según CKD-EPI	≥ 90	43 (62,3%)	36 (60%)	7 (77,8%)	0,746
en ml/min/1,73m ² , n (%)	60-89	23 (33,3%)	21 (35%)	2 (22,2%)	
	45-59	2 (2,9%)	2 (3,3%)	0	
	30-44	0	0	0	
	15-30	0	0	0	
	< 15	1 (1,4%)	1 (1,7%)	0	
Proteinuria significativa (A/CR ≥ 30 mg/g), n (%)	6 (8,7%)	6 (10%)	0	0,321	
Glucosuria, n (%)	4 (6,2%)	4 (7,1%)	0	0,408	
Hematuria, n (%)	6 (9,2%)	5 (8,9%)	1 (11,1%)	0,834	
P (mg/dl)	3,28 ± 0,54	3,33 ± 0,52	3 ± 0,61	0,115	
P < 2,5 mg/dl, n (%)	6 (10,5%)	4 (8,2%)	2 (25%)	0,150	
ERC por CKD-EPI, n (%)	8 (11,6%)	8 (13,3%)	0	0,244	
ERC global, n (%)	19 (27,5%)	17 (28,3%)	2 (22,2%)	0,702	

Tabla 23: Variables asociadas a la función renal en hipertensión por MAPA y de bata blanca. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.4.2.- HTA DE BATA BLANCA FRENTE A NORMOTENSIÓN:

Al analizar las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas, entre los pacientes con HTA de bata blanca (9, 15%) y los normotensos (=51, 85%), destacaron los siguientes resultados (**Tabla 24**):

- La edad era mayor en el grupo HTA de bata blanca, sin alcanzar significación estadística.
- El IMC (tanto a nivel cuantitativo como por grupos) fue superior en los pacientes con fenómeno de bata blanca.
- La prevalencia de DM fue 5,6 veces superior en los enfermos con HTA de bata blanca.
- El diagnóstico de enfermedades indicadoras de SIDA había tenido una prevalencia 2,4 veces mayor en los participantes con fenómeno de bata blanca.

		Total n= 60 (100%)	Normotensión n= 51 (85%)	HTA bata blanca n= 9 (15%)	P
Sexo , n (%)	Hombres	47 (78,3%)	38 (74,5%)	9 (100%)	0,087
Edad (años)		48,18 ± 9,14	47,57 ± 9,36	51,67 ± 7,17	0,218
Estratos de edad, n (%)	< 40 años	6 (10%)	6 (11,8%)	0	
	40-64 años	51 (85%)	43 (84,3%)	8 (88,9%)	0,393
	> 65 años	3 (5%)	2 (3,9%)	1 (11,1%)	
IMC (Kg/m ²)		23,37 ± 3,21	22,93 ± 2,70	25,87 ± 4,67	0,010
Estratos de IMC, n (%)	< 25	45 (75%)	41 (80,4%)	4 (44,4%)	
	> 25	15 (25%)	10 (19,6%)	5 (55,6%)	0,022
DM, n (%)		6 (10%)	3 (5,9%)	3 (33,3%)	0,011
PCR (mg/dL)		2,85 ± 5,94	3,06 ± 6,41	1,66 ± 1,11	0,519
Estratos de PCR, n (%)	< 1	38 (63,3%)	32 (62,7%)	6 (66,7%)	
	1-3	8 (13,3%)	7 (13,7%)	1 (11,1%)	0,969
	> 3	14 (23,3%)	12 (23,5%)	2 (22,2%)	
Hematocrito (%)		45,45 ± 3,90	45,12 ± 3,94	47,32 ± 3,24	0,121
Colesterol total (mg/dl)		204,98 ± 32,26	207,11 ± 32,54	192,88 ± 29,36	0,226
CT > 200 mg/dl, n (%)		31 (51,7%)	26 (51%)	5 (55,6%)	0,800
Triglicéridos (mg/dl)		145,62 ± 78,34	139,82 ± 76,61	177,88 ± 84,63	0,182
TG > 200 mg/dl, n (%)		9 (15%)	7 (13,7%)	2 (22,2%)	0,510
cHDL (mg/dl)		54,06 ± 21,97	54,12 ± 18,59	53,75 ± 36,51	0,966
cHDL < 40 mg/dl, n (%)		10 (16,6%)	7 (13,7%)	3 (33,3%)	0,190
cLDL (mg/dl)		120,14 ± 31,14	123,12 ± 29,15	104,87 ± 38,41	0,131
cLDL > 130 mg/dl, n (%)		19 (38,8%)	17 (41,5%)	2 (25%)	0,382
Dislipemia, n (%)		40 (66,7%)	33 (64,7%)	7 (77,8%)	0,443
Tabaquismo, n (%)		39 (65%)	35 (68,6%)	4 (44,4%)	0,161
Factores de RCV ^a , n (%)	0	7 (11,7%)	7 (13,7%)	0 (0%)	
	1	22 (36,7%)	18 (35,3%)	4 (44,4%)	
	2	28 (46,7%)	23 (45,1%)	5 (55,6%)	0,584
	≥ 3	3 (5%)	3 (5,9%)	0 (0%)	
TAR actual, n (%)		57 (95%)	48 (94,1%)	9 (100%)	0,455
TAR con IP, n (%)		22 (38,6%)	17 (35,4%)	5 (55,6%)	0,255
TAR con ITINAN, n (%)		34 (59,6%)	29 (60,4%)	5 (55,6%)	0,785
TAR con tenofovir, n (%)		52 (86,7%)	43 (84,3%)	9 (100%)	0,202
Diagnóstico de SIDA, n (%)		20 (33,3%)	14 (27,5%)	6 (66,7%)	0,021
Tiempo de seguimiento (meses)		137,06 ± 73,05	133,35 ± 74,52	158,11 ± 63,75	0,353
VHB, n (%)		5 (8,3%)	4 (7,8%)	1 (11,1%)	0,744
VHC, n (%)		27 (45%)	25 (49%)	2 (22,2%)	0,136
CD4 actual (cél/s/μL)		611,21 ± 299,79	593,22 ± 288,05	713,22 ± 361,22	0,272
CD4actual < 200 células/μL, n (%)		3 (5%)	2 (3,9%)	1 (11,1%)	0,362
Nadir CD4 (cél/s/μL)		201,6 ± 176,63	207,96 ± 177,94	165,55 ± 174,63	0,511
Nadir CD4 < 200 células/μL, n (%)		33 (55%)	27 (52,9%)	6 (66,7%)	0,445
Cociente CD4/CD8		0,75 ± 0,42	0,76 ± 0,43	0,69 ± 0,41	0,660
CD4/CD8 < 0,5, n (%)		15 (25%)	12 (23,5%)	3 (33,3%)	0,531
CV > 50 copias/ml, n (%)		4 (6,7%)	4 (7,8%)	0 (0%)	0,384

Tabla 24: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en normotensos e hipertensión de bata blanca. ^a Factores de RCV evaluados: DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

En relación a las variables derivadas de las pruebas de función renal no se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre grupos. Los datos recogidos del análisis estadístico se presentan en la **Tabla 25**.

		Total n= 60 (100%)	Normotensión n= 51 (85%)	HTA bata blanca n= 9 (15%)	p
Urea (mg/dl)		35,40 ± 7,9	35,82 ± 7,45	33,25 ± 10,19	0,404
Creatinina (mg/dl)		0,86 ± 0,16	0,86 ± 0,17	0,89 ± 0,12	0,553
TFGe según CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)		97,73 ± 16,49	98,11 ± 17,23	95,6 ± 11,95	0,678
Estratos de TFGe según CKD-EPI	≥ 90	42 (70%)	35 (68,6%)	7 (77,8%)	0,581
en ml/min/1,73m ² , n (%)	60-89	18 (30%)	16 (31,4%)	2 (22,2%)	
	45-59	0	0	0	
	30-44	0	0	0	
	15-30	0	0	0	
	< 15	0	0	0	
Proteinuria significativa (A/CR ≥ 30 mg/g), n (%)		3 (5%)	3 (5,9%)	0	0,455
Glucosuria, n (%)		1 (1,7%)	1 (2%)	0	0,666
Hematuria, n (%)		6 (10,3%)	5 (10,2%)	1 (11,1%)	0,935
P (mg/dl)		3,19 ± 0,55	3,23 ± 0,53	3 ± 0,61	0,275
P < 2,5 mg/dl, n (%)		7 (14,6%)	5 (12,5%)	2 (25%)	0,360
ERC por CKD-EPI, n (%)		3 (5%)	3 (5,9%)	0	0,455
ERC global, n (%)		14 (23,3%)	12 (23,5%)	2 (22,2%)	0,932

Tabla 25: Variables asociadas a la función renal en normotensos e hipertensión de bata blanca. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.5.- VARIABLES CONTINUAS OBTENIDAS CON LA MAPA:

3.5.1.- DISTRIBUCIÓN POR TIPOS DE HTA:

- HTA frente a Normotensión:

Como era de esperar, todas las variables evaluadas con respecto a los valores de PA y FC (tanto de 24 horas, como diurnas y nocturnas), así como las cargas de PA (sistólicas y diastólicas, nocturnas y diurnas) fueron más elevadas en los hipertensos, que incluyen los pacientes con HTA enmascarada. El porcentaje de descenso nocturno (tanto sistólico como diastólico), también denominado profundidad de la PA, fue menor entre los hipertensos (**Tabla 26**).

	Normotensión n= 60 (50%)	Hipertensión n= 60 (50%)	P
PAS ^{24h} (mmHg)	109,72 ± 10,05	131,18 ± 16,59	< 0,001
PAD ^{24h} (mmHg)	68,83 ± 6,56	82,78 ± 10,18	< 0,001
PAM ^{24h} (mmHg)	84,30 ± 8,30	101,36 ± 11,65	< 0,001
PP ^{24h} (mmHg)	40,72 ± 6,40	48,40 ± 10,76	< 0,001
FC ^{24h} (lpm)	72,68 ± 11,61	79,72 ± 11,20	< 0,001
DIPs (%)	10,76 ± 7,18	7,05 ± 9,78	0,019
DIPd (%)	13,43 ± 7,62	9,43 ± 10,39	0,018
PAS ^{día} (mmHg)	112,67 ± 11,24	133,65 ± 16,94	< 0,001
PAD ^{día} (mmHg)	71,27 ± 7,21	85,02 ± 10,28	< 0,001
PAM ^{día} (mmHg)	87,35 ± 8,38	103,57 ± 11,67	< 0,001
PP ^{día} (mmHg)	41,53 ± 6,66	48,75 ± 11,23	< 0,001
FC ^{día} (lpm)	75,13 ± 12,41	82,28 ± 11,30	0,001
CS ^{día} (%)	5,49 ± 8,03	38,74 ± 32,30	< 0,001
CD ^{día} (%)	5,24 ± 8,48	42,18 ± 27,99	< 0,001
PAS ^{noche} (mmHg)	100,28 ± 8,63	124,02 ± 18,75	< 0,001
PAD ^{noche} (mmHg)	61,28 ± 5,58	76,88 ± 12,18	< 0,001
PAM ^{noche} (mmHg)	76,27 ± 6,94	95,42 ± 14,12	< 0,001
PP ^{noche} (mmHg)	38,97 ± 6,49	47,00 ± 11,13	< 0,001
FC ^{noche} (lpm)	65,48 ± 10,22	72,00 ± 12,37	0,002
CS ^{noche} (%)	5,17 ± 9,29	44,28 ± 40,02	< 0,001
CD ^{noche} (%)	2,62 ± 6,10	41,36 ± 33,50	< 0,001

Tabla 26: Variables continuas de la MAPA en normotensión e hipertensión. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

▪ HTA enmascarada frente a HTA verdadera:

Se encontraron valores significativamente superiores en la PAD y PAM, tanto del periodo de 24 horas como en el nocturno en los pacientes con HTA enmascarada. (**Tabla 27**).

	HTA verdadera n= 37 (61,7%)	HTA enmascarada n= 23 (38,3%)	P
PAS ^{24h} (mmHg)	128,32 ± 15,86	135,78 ± 17,05	0,091
PAD ^{24h} (mmHg)	80,67 ± 8,89	86,17 ± 11,36	0,041
PAM ^{24h} (mmHg)	98,96 ± 10,58	105,22 ± 12,46	0,042
PP ^{24h} (mmHg)	47,73 ± 11,25	49,48 ± 10,07	0,545
FC ^{24h} (lpm)	80,41 ± 11,58	78,61 ± 10,72	0,540
DIPs (%)	7,92 ± 10,04	5,65 ± 9,37	0,386
DIPd (%)	10,95 ± 11,51	6,99 ± 7,92	0,153
PAS ^{día} (mmHg)	131,05 ± 16,55	137,83 ± 17,08	0,133
PAD ^{día} (mmHg)	83,27 ± 9,60	87,83 ± 10,91	0,095
PAM ^{día} (mmHg)	101,49 ± 11,18	106,91 ± 11,90	0,080
PP ^{día} (mmHg)	47,95 ± 11,57	50,04 ± 10,79	0,487
FC ^{día} (lpm)	82,78 ± 11,51	81,48 ± 11,16	0,667
CS ^{día} (%)	34,84 ± 31,79	44,67 ± 32,87	0,261
CD ^{día} (%)	39,86 ± 28,63	45,73 ± 27,22	0,440
PAS ^{noche} (mmHg)	120,35 ± 17,34	129,91 ± 19,79	0,054
PAD ^{noche} (mmHg)	73,86 ± 10,97	81,74 ± 12,69	0,014
PAM ^{noche} (mmHg)	92,43 ± 12,46	100,22 ± 15,55	0,037
PP ^{noche} (mmHg)	46,30 ± 11,87	48,13 ± 9,98	0,540
FC ^{noche} (lpm)	73,46 ± 13,81	69,65 ± 9,43	0,210
CS ^{noche} (%)	36,94 ± 39,69	55,45 ± 38,72	0,085
CD ^{noche} (%)	37,28 ± 32,99	47,57 ± 34,05	0,256

Tabla 27: Variables continuas de la MAPA en hipertensión verdadera y enmascarada. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

▪ HTA enmascarada frente a Normotensión (incluyendo bata blanca):

Como era esperable, todas las variables evaluadas con respecto a los valores de PA y FC (tanto de 24 horas, como diurna y nocturnas), con excepción de la FC nocturna, así como las cargas de presión arterial (sistólicas y diastólicas, nocturnas y diurnas) presentaban diferencias significativamente estadísticas, siendo mayores en el grupo hipertenso. El porcentaje de descenso nocturno (sistólico y diastólico) fue menor entre los hipertensos, con diferencias significativamente estadísticas (**Tabla 28**).

	Normotensión n= 60 (72,3%)	HTA enmascarada n= 23 (27,7%)	P
PAS ^{24h} (mmHg)	109,72 ± 10,05	135,78 ± 17,05	< 0,001
PAD ^{24h} (mmHg)	68,83 ± 6,56	86,17 ± 11,36	< 0,001
PAM ^{24h} (mmHg)	84,30 ± 8,30	105,22 ± 12,46	< 0,001
PP ^{24h} (mmHg)	40,72 ± 6,40	49,48 ± 10,07	0,001
FC ^{24h} (lpm)	72,68 ± 11,61	78,61 ± 10,72	0,037
DIPs (%)	10,76 ± 7,18	5,65 ± 9,37	0,009
DIPd (%)	13,43 ± 7,62	6,99 ± 7,92	0,001
PAS ^{día} (mmHg)	112,67 ± 11,24	137,83 ± 17,08	< 0,001
PAD ^{día} (mmHg)	71,27 ± 7,21	87,83 ± 10,91	< 0,001
PAM ^{día} (mmHg)	87,35 ± 8,38	106,91 ± 11,90	< 0,001
PP ^{día} (mmHg)	41,53 ± 6,66	50,04 ± 10,79	0,001
FC ^{día} (lpm)	75,13 ± 12,41	81,48 ± 11,16	0,035
CS ^{día} (%)	5,49 ± 8,03	44,67 ± 32,87	< 0,001
CD ^{día} (%)	5,24 ± 8,48	45,73 ± 27,22	< 0,001
PAS ^{noche} (mmHg)	100,28 ± 8,63	129,91 ± 19,79	< 0,001
PAD ^{noche} (mmHg)	61,28 ± 5,58	81,74 ± 12,69	< 0,001
PAM ^{noche} (mmHg)	76,27 ± 6,94	100,22 ± 15,55	< 0,001
PP ^{noche} (mmHg)	38,97 ± 6,49	48,13 ± 9,98	< 0,001
FC ^{noche} (lpm)	65,48 ± 10,22	69,65 ± 9,43	0,093
CS ^{noche} (%)	5,17 ± 9,29	55,45 ± 38,72	< 0,001
CD ^{noche} (%)	2,62 ± 6,10	47,57 ± 34,05	< 0,001

Tabla 28: Variables continuas de la MAPA en normotensos e hipertensión enmascarada. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

▪ HTA de bata blanca frente a Normotensión:

Los valores obtenidos fueron similares en ambos grupos (**Tabla 29**).

	Normotensión n= 51 (85%)	HTA de bata blanca n= 9 (15%)	P
PAS ^{24h} (mmHg)	109,08 ± 9,81	113,33 ± 11,20	0,245
PAD ^{24h} (mmHg)	68,43 ± 6,49	71,11 ± 6,88	0,262
PAM ^{24h} (mmHg)	83,71 ± 8,27	87,67 ± 8,08	0,189
PP ^{24h} (mmHg)	40,47 ± 6,54	42,11 ± 5,69	0,483
FC ^{24h} (lpm)	72,51 ± 11,85	73,67 ± 10,74	0,785
DIPs (%)	10,47 ± 6,81	12,42 ± 9,28	0,457
DIPd (%)	13,64 ± 7,44	12,23 ± 8,97	0,613
PAS ^{día} (mmHg)	111,84 ± 10,69	117,33 ± 13,74	0,179
PAD ^{día} (mmHg)	70,80 ± 6,95	73,89 ± 8,52	0,240
PAM ^{día} (mmHg)	86,71 ± 8,10	91,00 ± 9,49	0,158
PP ^{día} (mmHg)	41,22 ± 6,73	43,33 ± 6,30	0,384
FC ^{día} (lpm)	74,80 ± 12,57	77,00 ± 11,99	0,629
CS ^{día} (%)	4,66 ± 6,98	10,16 ± 11,92	0,212
CD ^{día} (%)	4,04 ± 7,15	12,03 ± 12,20	0,089
PAS ^{noche} (mmHg)	99,96 ± 8,66	102,11 ± 8,70	0,495
PAD ^{noche} (mmHg)	60,90 ± 5,81	63,44 ± 3,47	0,210
PAM ^{noche} (mmHg)	75,82 ± 7,08	78,78 ± 5,76	0,242
PP ^{noche} (mmHg)	39,00 ± 6,64	38,78 ± 5,91	0,926
FC ^{noche} (lpm)	65,31 ± 10,17	66,44 ± 11,02	0,762
CS ^{noche} (%)	4,95 ± 9,42	6,39 ± 8,93	0,673
CD ^{noche} (%)	2,84 ± 6,41	1,33 ± 11,20	0,499

Tabla 29: Variables continuas de la MAPA en normotensos e hipertensión de bata blanca. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

- HTA de bata blanca frente a HTA por MAPA (incluyendo HTA enmascarada):

Se encontraron valores significativamente superiores en las PAS, PAD y PAM, tanto de 24 horas como en el periodo diurno y nocturno en el grupo hipertenso, así como en relación a la PP^{noche}. También, las cargas de presión arterial (sistólicas y diastólicas, nocturnas y diurnas) fueron mayores en el grupo hipertenso. En relación al porcentaje de descenso nocturno (sistólico y diastólico) y a la FC, no se hallaron diferencias significativamente estadísticas (Tabla 30).

	HTA por MAPA n= 60 (87%)	HTA de bata blanca n= 9 (13%)	p
PAS ^{24h} (mmHg)	131,18 ± 16,59	113,33 ± 11,20	0,003
PAD ^{24h} (mmHg)	82,78 ± 10,18	71,11 ± 6,88	0,001
PAM ^{24h} (mmHg)	101,36 ± 11,65	87,67 ± 8,08	0,001
PP ^{24h} (mmHg)	48,40 ± 10,76	42,11 ± 5,69	0,092
FC ^{24h} (lpm)	79,72 ± 11,20	73,67 ± 10,74	0,134
DIPs (%)	7,05 ± 9,78	12,42 ± 9,28	0,127
DIPd (%)	9,43 ± 10,39	12,23 ± 8,97	0,447
PAS ^{día} (mmHg)	133,65 ± 16,94	117,33 ± 13,74	0,008
PAD ^{día} (mmHg)	85,02 ± 10,28	73,89 ± 8,52	0,003
PAM ^{día} (mmHg)	103,57 ± 11,67	91,00 ± 9,49	0,003
PP ^{día} (mmHg)	48,75 ± 11,23	43,33 ± 6,30	0,164
FC ^{día} (lpm)	82,28 ± 11,30	77,00 ± 11,99	0,199
CS ^{día} (%)	38,74 ± 32,30	10,16 ± 11,92	< 0,001
CD ^{día} (%)	42,18 ± 27,99	12,03 ± 12,20	< 0,001
PAS ^{noche} (mmHg)	124,02 ± 18,75	102,11 ± 8,70	< 0,001
PAD ^{noche} (mmHg)	76,88 ± 12,18	63,44 ± 3,47	< 0,001
PAM ^{noche} (mmHg)	95,42 ± 14,12	78,78 ± 5,76	< 0,001
PP ^{noche} (mmHg)	47,00 ± 11,13	38,78 ± 5,91	0,003
FC ^{noche} (lpm)	72,00 ± 12,37	66,44 ± 11,02	0,208
CS ^{noche} (%)	44,28 ± 40,02	6,39 ± 8,93	< 0,001
CD ^{noche} (%)	41,36 ± 33,50	1,33 ± 11,20	< 0,001

Tabla 30: Variables continuas de la MAPA en hipertensión por MAPA e hipertensión de bata blanca. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.5.2.- DISTRIBUCIÓN POR PATRONES CIRCADIANOS:

- Patrón circadiano sistólico (DIPs):

De acuerdo con las definiciones de los distintos patrones, se apreció valores crecientes desde el patrón riser hasta el patrón dipper extremo (riser → non-dipper → dipper → dipper extremo), en el porcentaje de descensos nocturnos sistólico y diastólico. En relación a todas las variables del periodo nocturno, a excepción de la FC, también se observó la misma tendencia. No se objetivaron diferencias durante el día (**Tabla 31**).

	Patrón circadiano sistólico (DIPs)				P
	Riser n= 14 (11,7%)	Non-dipper n= 55 (45,8%)	Dipper n= 40 (33,3%)	Dipper extremo n= 11 (9,2%)	
PAS ^{24h} (mmHg)	127,36 ± 13,81	118,96 ± 21,36	119,90 ± 13,02	121,09 ± 12,24	0,451
PAD ^{24h} (mmHg)	78,14 ± 10,68	75,20 ± 12,80	76,02 ± 9,42	75,09 ± 7,71	0,841
PAM ^{24h} (mmHg)	97,11 ± 10,26	91,55 ± 15,93	93,48 ± 10,69	91,45 ± 9,43	0,538
PP ^{24h} (mmHg)	49,21 ± 9,94	43,62 ± 11,49	43,78 ± 6,38	46,18 ± 7,82	0,224
FC ^{24h} (lpm)	78,14 ± 14,17	75,13 ± 13,35	75,50 ± 9,22	81,64 ± 9,08	0,357
DIPs (%)	-6,29 ± 7,32	5,75 ± 3,11	14,38 ± 2,52	24,14 ± 3,12	< 0,001
DIPd (%)	-2,67 ± 7,75	8,70 ± 5,27	16,40 ± 5,10	24,96 ± 8,88	< 0,001
PAS ^{día} (mmHg)	125,86 ± 14,64	120,53 ± 21,45	124,05 ± 13,55	129,64 ± 13,50	0,382
PAD ^{día} (mmHg)	77,57 ± 10,60	76,95 ± 12,89	79,23 ± 9,34	80,91 ± 9,63	0,641
PAM ^{día} (mmHg)	96,14 ± 10,38	93,47 ± 15,50	97,00 ± 10,45	98,91 ± 9,89	0,451
PP ^{día} (mmHg)	48,36 ± 10,11	43,84 ± 11,60	44,92 ± 6,97	48,36 ± 8,81	0,307
FC ^{día} (lpm)	80,36 ± 14,61	77,42 ± 13,62	77,85 ± 9,30	86,18 ± 10,99	0,166
CS ^{día} (%)	30,92 ± 26,65	19,84 ± 33,10	20,12 ± 23,20	28,12 ± 24,82	0,547
CD ^{día} (%)	31,08 ± 26,28	21,87 ± 28,89	23,17 ± 27,64	23,48 ± 24,22	0,781
PAS ^{noche} (mmHg)	133,43 ± 14,89	113,80 ± 20,66	106,27 ± 11,38	98,18 ± 10,16	< 0,001
PAD ^{noche} (mmHg)	80,00 ± 12,69	70,16 ± 12,45	66,35 ± 10,02	59,73 ± 7,25	< 0,001
PAM ^{noche} (mmHg)	100,64 ± 13,02	87,07 ± 15,79	82,15 ± 10,25	74,27 ± 8,30	< 0,001
PP ^{noche} (mmHg)	53,29 ± 10,31	43,55 ± 11,21	39,78 ± 5,38	38,73 ± 5,69	< 0,001
FC ^{noche} (lpm)	70,43 ± 14,19	68,64 ± 12,95	67,90 ± 10,24	70,18 ± 7,78	0,885
CS ^{noche} (%)	68,25 ± 32,58	26,06 ± 36,74	13,70 ± 24,77	7,09 ± 13,83	< 0,001
CD ^{noche} (%)	63,17 ± 30,81	22,45 ± 30,33	12,40 ± 23,82	6,09 ± 11,78	< 0,001

Tabla 31: Variables continuas de la MAPA por categorías del patrón circadiano sistólico. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

▪ Patrón circadiano diastólico (DIPd):

Similar a lo observado en el patrón sistólico, se observaron valores crecientes desde el patrón riser hasta el patrón dipper extremo, en el porcentaje de descensos nocturnos sistólico y diastólico, así como en relación a las variables del periodo nocturno, a excepción de la PP y la FC. Durante el día, no se hallaron diferencias, a excepción de valores superiores de FC, en los patrones “más extremos” (riser y dipper extremo) con respecto a los patrones con menor variación nocturna, sin encontrar otras diferencias (**Tabla 32**).

	Patrón circadiano diastólico (DIPd)				P
	Riser n= 18 (15%)	Non-dipper n= 30 (25%)	Dipper n= 55 (45,8%)	Dipper extremo n= 17 (14,2%)	
PAS ^{24h} (mmHg)	127,17 ± 22,58	119,33 ± 20,45	119,84 ± 15,01	117,29 ± 11,28	0,333
PAD ^{24h} (mmHg)	80,50 ± 14,30	73,90 ± 11,84	76,03 ± 10,03	73,47 ± 7,59	0,177
PAM ^{24h} (mmHg)	98,56 ± 16,67	90,50 ± 15,00	93,28 ± 11,62	89,41 ± 8,98	0,137
PP ^{24h} (mmHg)	46,61 ± 11,28	45,30 ± 11,92	43,64 ± 8,72	44,06 ± 5,49	0,676
FC ^{24h} (lpm)	80,22 ± 15,84	71,83 ± 11,22	76,22 ± 10,84	79,59 ± 9,75	0,056
DIPs (%)	-3,34 ± 8,25	6,00 ± 5,06	10,88 ± 4,91	20,61 ± 4,96	< 0,001
DIPd (%)	-3,93 ± 4,07	6,88 ± 2,76	14,50 ± 3,03	25,81 ± 4,90	< 0,001
PAS ^{día} (mmHg)	126,56 ± 22,48	120,87 ± 20,67	122,91 ± 15,83	124,41 ± 12,95	0,745
PAD ^{día} (mmHg)	79,78 ± 14,40	75,43 ± 11,59	78,82 ± 10,50	79,00 ± 8,98	0,493
PAM ^{día} (mmHg)	97,83 ± 16,78	92,33 ± 13,97	96,22 ± 11,94	96,00 ± 9,67	0,470
PP ^{día} (mmHg)	46,89 ± 10,93	45,77 ± 11,98	44,18 ± 9,37	45,29 ± 5,97	0,756
FC ^{día} (lpm)	82,17 ± 16,66	74,10 ± 11,76	78,55 ± 10,70	83,71 ± 11,06	0,037
CS ^{día} (%)	34,61 ± 35,00	21,16 ± 31,67	18,85 ± 26,08	18,94 ± 21,44	0,226
CD ^{día} (%)	30,50 ± 29,99	21,39 ± 28,32	24,33 ± 28,31	16,35 ± 20,92	0,477
PAS ^{noche} (mmHg)	130,61 ± 23,85	113,83 ± 19,34	109,40 ± 13,85	98,53 ± 9,25	< 0,001
PAD ^{noche} (mmHg)	82,78 ± 13,82	70,17 ± 11,71	67,31 ± 9,13	58,41 ± 6,37	< 0,001
PAM ^{noche} (mmHg)	101,61 ± 17,86	86,03 ± 13,81	84,40 ± 11,07	73,47 ± 7,26	< 0,001
PP ^{noche} (mmHg)	47,56 ± 12,40	43,80 ± 11,99	41,96 ± 8,50	40,00 ± 5,32	0,104
FC ^{noche} (lpm)	74,11 ± 14,41	66,30 ± 10,20	68,31 ± 11,99	68,76 ± 9,52	0,163
CS ^{noche} (%)	60,89 ± 41,52	25,47 ± 37,83	18,55 ± 26,43	2,47 ± 8,16	< 0,001
CD ^{noche} (%)	57,17 ± 35,73	21,93 ± 31,93	15,42 ± 23,07	3,41 ± 9,73	< 0,001

Tabla 32: Variables continuas de la MAPA por categorías del patrón circadiano diastólico. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.5.3.- TABAQUISMO:

Al comparar los resultados obtenidos en la MAPA en función de la presencia de tabaquismo, se objetivó que la PP, tanto de 24 horas como nocturna, era mayor entre los individuos no fumadores, con diferencias significativamente estadísticas. Sin alcanzar dicha significación, destacaron cifras más elevadas de PAS, PAD y PAM (tanto en el periodo de 24 horas, como durante el día y la noche) en los no fumadores (**Tabla 33**).

	Tabaquismo		P
	NO n= 48 (40%)	SI n= 72 (60%)	
PAS ^{24h} (mmHg)	123,85 ± 17,06	118,18 ± 17,37	0,080
PAD ^{24h} (mmHg)	77,16 ± 11,66	74,90 ± 10,58	0,273
PAM ^{24h} (mmHg)	94,84 ± 13,49	91,49 ± 12,96	0,174
PP ^{24h} (mmHg)	46,67 ± 8,56	43,15 ± 10,08	0,050
FC ^{24h} (lpm)	74,77 ± 10,58	77,15 ± 12,68	0,284
DIPs (%)	8,53 ± 9,22	9,16 ± 8,46	0,703
DIPd (%)	12,04 ± 10,69	11,02 ± 8,29	0,560
PAS ^{día} (mmHg)	126,85 ± 17,37	120,69 ± 17,73	0,063
PAD ^{día} (mmHg)	79,81 ± 12,15	77,03 ± 10,48	0,184
PAM ^{día} (mmHg)	97,52 ± 13,75	94,08 ± 12,36	0,156
PP ^{día} (mmHg)	47,10 ± 8,48	43,83 ± 10,58	0,076
FC ^{día} (lpm)	77,73 ± 11,34	79,36 ± 13,02	0,481
CS ^{día} (%)	25,31 ± 30,06	19,53 ± 27,61	0,285
CD ^{día} (%)	26,12 ± 28,93	21,60 ± 26,75	0,386
PAS ^{noche} (mmHg)	115,90 ± 18,67	109,65 ± 18,58	0,075
PAD ^{noche} (mmHg)	69,96 ± 12,65	68,50 ± 12,06	0,526
PAM ^{noche} (mmHg)	87,35 ± 15,02	84,83 ± 14,45	0,359
PP ^{noche} (mmHg)	45,73 ± 9,30	41,15 ± 9,98	0,013
FC ^{noche} (lpm)	67,21 ± 9,74	69,76 ± 12,90	0,245
CS ^{noche} (%)	27,18 ± 36,12	22,55 ± 33,99	0,481
CD ^{noche} (%)	23,60 ± 30,87	20,38 ± 30,78	0,580

Tabla 33: Variables continuas de la MAPA y tabaquismo. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.5.4.- INFECCIÓN POR EL VHC:

Al evaluar los datos de la MAPA según la infección por el VHC, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, aunque destacan cifras de PAD, durante las 24 horas y diurnas, superiores en el grupo con infección por el VHC (Tabla 34).

	VHC		P
	NO n= 62 (51,7%)	SI n= 58 (48,3%)	
PAS ^{24h} (mmHg)	119,44 ± 13,98	121,53 ± 20,51	0,517
PAD ^{24h} (mmHg)	74,06 ± 8,86	77,67 ± 12,79	0,073
PAM ^{24h} (mmHg)	91,46 ± 10,18	94,29 ± 15,80	0,249
PP ^{24h} (mmHg)	45,31 ± 8,47	43,76 ± 10,73	0,381
FC ^{24h} (lpm)	74,39 ± 9,18	78,14 ± 14,06	0,089
DIPs (%)	8,02 ± 9,65	9,85 ± 7,62	0,254
DIPd (%)	11,01 ± 10,37	11,88 ± 8,06	0,609
PAS ^{día} (mmHg)	121,92 ± 14,60	124,48 ± 20,69	0,432
PAD ^{día} (mmHg)	76,39 ± 9,37	80,02 ± 12,72	0,076
PAM ^{día} (mmHg)	93,84 ± 10,47	97,19 ± 15,13	0,159
PP ^{día} (mmHg)	45,77 ± 8,55	44,47 ± 11,17	0,471
FC ^{día} (lpm)	77,05 ± 9,79	80,48 ± 14,48	0,134
CS ^{día} (%)	18,17 ± 24,55	25,62 ± 32,09	0,159
CD ^{día} (%)	19,31 ± 23,06	27,63 ± 31,27	0,104
PAS ^{noche} (mmHg)	112,11 ± 16,18	112,19 ± 21,38	0,982
PAD ^{noche} (mmHg)	67,68 ± 10,40	70,59 ± 13,92	0,195
PAM ^{noche} (mmHg)	84,65 ± 12,03	87,12 ± 17,06	0,364
PP ^{noche} (mmHg)	44,37 ± 9,39	41,50 ± 10,35	0,114
FC ^{noche} (lpm)	67,16 ± 9,14	70,43 ± 13,92	0,134
CS ^{noche} (%)	22,52 ± 32,19	26,33 ± 37,45	0,554
CD ^{noche} (%)	17,38 ± 26,19	26,08 ± 34,47	0,127

Tabla 34: Variables continuas de la MAPA y VHC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.5.5.- COCIENTE CD4/CD8:

Al analizar los datos de la MAPA en función de los estratos establecidos para el cociente CD4/CD8, tomando como punto de corte el valor de 0,5, no se encontraron diferencias significativamente estadísticas (**Tabla 35**).

	Cociente CD4/CD8		P
	≤ 0,5 n= 32 (26,7%)	> 0,5 n= 88 (73,3%)	
PAS ^{24h} (mmHg)	119,66 ± 16,53	120,74 ± 17,79	0,765
PAD ^{24h} (mmHg)	75,53 ± 12,11	75,91 ± 10,69	0,869
PAM ^{24h} (mmHg)	91,91 ± 14,74	93,16 ± 12,70	0,647
PP ^{24h} (mmHg)	44,03 ± 8,14	44,75 ± 10,14	0,719
FC ^{24h} (lpm)	76,19 ± 11,63	76,20 ± 12,05	0,994
DIPs (%)	9,47 ± 7,81	8,70 ± 9,09	0,672
DIPd (%)	9,55 ± 8,95	12,11 ± 9,37	0,183
PAS ^{día} (mmHg)	122,53 ± 17,08	123,39 ± 18,11	0,817
PAD ^{día} (mmHg)	77,56 ± 12,26	78,35 ± 10,88	0,735
PAM ^{día} (mmHg)	94,53 ± 14,04	95,80 ± 12,65	0,639
PP ^{día} (mmHg)	45,00 ± 8,79	45,19 ± 10,30	0,925
FC ^{día} (lpm)	79,06 ± 12,60	78,58 ± 12,33	0,851
CS ^{día} (%)	19,31 ± 25,30	22,73 ± 29,81	0,569
CD ^{día} (%)	22,27 ± 26,15	23,80 ± 28,24	0,793
PAS ^{noche} (mmHg)	110,66 ± 16,63	112,69 ± 19,58	0,602
PAD ^{noche} (mmHg)	69,91 ± 12,37	68,78 ± 12,28	0,659
PAM ^{noche} (mmHg)	85,13 ± 15,06	86,10 ± 14,60	0,748
PP ^{noche} (mmHg)	40,53 ± 7,22	43,88 ± 10,64	0,054
FC ^{noche} (lpm)	68,75 ± 10,25	68,74 ± 12,32	0,996
CS ^{noche} (%)	19,41 ± 27,44	26,17 ± 37,02	0,289
CD ^{noche} (%)	20,77 ± 29,25	21,97 ± 31,39	0,853

Tabla 35: Variables continuas de la MAPA y cociente CD4/CD8. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.6.- PATRONES CIRCADIANOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL:

3.6.1.- DISTRIBUCIÓN POR VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL EN LA MAPA:

Con la MAPA, se pudo estratificar la muestra en cuatro categorías, según los valores del descenso nocturno de la PA, tanto sistólico como diastólico. Al analizar de manera conjunta los tipos de patrón sistólico y diastólico, en función de las cuatro categorías establecidas por los valores de la PA obtenidas por la MAPA, no se hallaron diferencias significativamente estadísticas. La distribución de los distintos patrones y su frecuencia según los valores de PA se presentan en la **Tabla 36**.

Con respecto al patrón circadiano sistólico (DIPs), es importante destacar, que en los normotensos con respecto a las otras categorías de PA, se aprecia una menor frecuencia del patrón riser, con una elevada proporción de patrones descendedores (dipper y dipper extremo). En cambio, en los pacientes hipertensos, bien sean HTA verdadera o enmascarada, se observa mayor tasa del patrón riser y menor frecuencia de dipper extremo. Globalmente, cabe destacar que existen pocas diferencias en los ritmos centrales que se agrupan en torno al descenso del 10% (non-dipper y dipper), mientras que en los patrones más extremos (riser y dipper extremo) se objetiva menor uniformidad, sobre todo en los normotenso y en HTA enmascarada.

	PATRÓN CIRCADIANO SISTÓLICO (DIPs)					p
	Riser	Non-dipper	Dipper	Dipper extremo	Total	
Total	14 (11,7%)	55 (45,8%)	40 (33,3%)	11 (9,2%)	120 (100%)	
Normotensión	0	27 (49,1%)	19 (47,5%)	5 (45,5%)	51 (42,5%)	0,053
HTA verdadera	9 (64,3%)	13 (23,6%)	12 (30%)	3 (27,3%)	37 (30,8%)	
HTA enmascarada	4 (28,6%)	12 (21,8%)	6 (15%)	1 (9,1%)	23 (19,2%)	
HTA bata blanca	1 (7,1%)	3 (5,5%)	3 (7,5%)	2 (18,2%)	9 (7,5%)	
	PATRÓN CIRCADIANO DIASTÓLICO (DIPd)					p
	Riser	Non-dipper	Dipper	Dipper extremo	Total	
Total	18 (15%)	30 (25%)	55 (45,8%)	17 (14,2%)	120 (100%)	
Normotensión	3 (16,7)	14 (46,7%)	23 (41,8%)	11 (64,7%)	51 (42,5%)	0,172
HTA verdadera	7 (38,9%)	8 (26,7%)	17 (30,9%)	5 (29,4%)	37 (30,8%)	
HTA enmascarada	7 (38,9%)	6 (20%)	10 (18,2%)	0	23 (19,2%)	
HTA bata blanca	1 (5,6%)	2 (6,7%)	5 (9,1%)	1 (5,9%)	9 (7,5%)	

Tabla 36: Distribución de los patrones circadianos sistólico y diastólico por valores de presión arterial. Los datos se presentan como número y porcentaje.

▪ Hipertensión frente a Normotensión:

Con respecto al valor absoluto de los porcentajes de descenso nocturno, sistólico y diastólico, eran superiores en los normotensos, alcanzando significación estadística. Además, al analizar de manera global la distribución de los diferentes patrones, también se observaron diferencias: los hipertensos tiene mayor proporción de patrón riser a expensas de menor frecuencia de dipper extremo (tanto a nivel sistólico como diastólico) (**Tabla 37**).

	Total n= 120 (100%)	Normotensión n= 60 (50%)	HTA definitiva n= 60 (50%)	P	
Descenso nocturno de PAS, DIPs, (%)	8,9 ± 8,73	10,76 ± 7,17	7,04 ± 9,77	0,019	
Patrón sistólico	Riser	14 (11,7%)	1 (1,7%)	13 (21,7%)	0,008
	Non-dipper	55 (45,8%)	30 (50%)	25 (41,7%)	
	Dipper	40 (33,3%)	22 (36,7 %)	18 (30%)	
	Dipper extremo	11 (9,2%)	7 (11,7%)	4 (6,7%)	
Descenso nocturno de PAD, DIPd, (%)	11,43 ± 9,29	13,42 ± 7,61	9,43 ± 10,39	0,018	
Patrón diastólico	Riser	18 (15%)	4 (6,7%)	14 (23,3%)	0,035
	Non-dipper	30 (25%)	16 (26,7%)	14 (23,3%)	
	Dipper	55 (45,8%)	28 (46,7 %)	27 (45%)	
	Dipper extremo	17 (14,2%)	12 (20 %)	5 (8,3%)	

Tabla 37: Distribución de los patrones circadianos en normotensos e hipertensión definitiva. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

▪ HTA enmascarada frente a HTA verdadera:

Al comparar los resultados en ambos grupos, no se hallaron diferencias significativamente estadísticas (**Tabla 38**).

	Total n= 60 (100%)	HTA verdadera n= 37 (61,7%)	HTA enmascarada n= 23 (38,3%)	P	
Descenso nocturno de PAS, DIPs, (%)	7,05 ± 9,78	7,91 ± 10,04	5,64 ± 9,37	0,386	
Patrón sistólico	Riser	13 (21,7%)	9 (24,3%)	4 (17,4%)	0,616
	Non-dipper	25 (41,7%)	13 (35,1%)	12 (52,2%)	
	Dipper	18 (30%)	12 (32,4 %)	6 (26,1%)	
	Dipper extremo	4 (6,7%)	3 (8,1%)	1 (4,3%)	
Descenso nocturno de PAD, DIPd, (%)	9,43 ± 10,39	10,95 ± 11,51	6,99 ± 7,92	0,153	
Patrón diastólico	Riser	14 (23,3%)	7 (18,9%)	7 (30,4%)	0,256
	Non-dipper	14 (23,3%)	8 (21,6%)	6 (26,1%)	
	Dipper	27 (45%)	17 (45,9 %)	10 (43,5%)	
	Dipper extremo	5 (8,3%)	5 (13,5 %)	0	

Tabla 38: Distribución de los patrones circadianos en hipertensión verdadera y enmascarada. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

▪ HTA enmascarada frente a Normotensión (incluye bata blanca):

En relación al valor absoluto de los porcentajes de descenso nocturno, sistólico y diastólico, fueron significativamente superiores en los normotensos.. Además, al analizar de manera global la distribución de los diferentes patrones, también se observaron dichas diferencias: los hipertensos tiene mayor proporción de patrón riser a expensas de menor frecuencia de dipper extremo (a nivel sistólico y diastólico) (**Tabla 39**). Los resultados fueron extrapolables a los de la comparación entre HTA y normotensión (**Tabla 37**).

	Total n= 83 (100%)	Normotensión n= 60 (72,3%)	HTA enmascarada n= 23 (27,7%)	P
Descenso nocturno de PAS, DIPs, (%)	9,35 ± 8,12	10,76 ± 7,17	5,64 ± 9,37	0,009
Patrón sistólico	Riser	5 (6%)	1 (1,7%)	4 (17,4%)
	Non-dipper	42 (50,6%)	30 (50%)	12 (52,2%)
	Dipper	28 (33,7%)	22 (36,7 %)	6 (26,1%)
	Dipper extremo	8 (9,6%)	7 (11,7%)	1 (4,3%)
Descenso nocturno de PAD, DIPd, (%)	11,65 ± 8,19	13,42 ± 7,61	6,99 ± 7,92	0,001
Patrón diastólico	Riser	11 (13,3%)	4 (6,7%)	7 (30,4%)
	Non-dipper	22 (26,5%)	16 (27%)	6 (26,1%)
	Dipper	38 (45,8%)	28 (46,7 %)	10 (43,5%)
	Dipper extremo	12 (14,5%)	12 (20 %)	0

Tabla 39: Distribución de los patrones circadianos en normotensos e hipertensión enmascarada. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

- HTA de bata blanca frente a HTA por MAPA (incluye HTA enmascarada):

Al comparar los resultados en ambos grupos, no se hallaron diferencias significativamente estadísticas (**Tabla 40**).

	Total n= 69 (100%)	HTA por MAPA n= 60 (87%)	HTA bata blanca n= 9 (13%)	P
Descenso nocturno de PAS, DIPs, (%)	7,76 ± 9,82	7,04 ± 9,77	12,42 ± 9,27	0,127
Patrón sistólico				0,428
Riser	14 (20,3%)	13 (21,7%)	1 (11,1%)	
Non-dipper	28 (40,6%)	25 (41,7%)	3 (33,3%)	
Dipper	21 (30,4%)	18 (30%)	3 (33,3%)	
Dipper extremo	6 (8,7%)	4 (6,7%)	2 (22,2%)	
Descenso nocturno de PAD, DIPd, (%)	9,8 ± 10,2	9,43 ± 10,39	12,23 ± 8,97	0,447
Patrón diastólico				0,850
Riser	15 (21,7%)	14 (23,3%)	1 (11,1%)	
Non-dipper	16 (23,2%)	14 (23,3%)	2 (22,2%)	
Dipper	32 (46,4%)	27 (45%)	5 (55,6%)	
Dipper extremo	6 (8,7%)	5 (8,3%)	1 (11,1%)	

Tabla 40: Distribución de los patrones circadianos en hipertensión arterial por MAPA e hipertensión de bata blanca. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

▪ HTA de bata blanca frente a Normotensión:

Al comparar los resultados en ambos grupos, los resultados fueron similares (**Tabla 41**), si bien, en relación a la distribución de los diferentes patrones sistólicos, destaca una mayor frecuencia de patrón dipper extremo en la HTA de bata blanca ($p= 0,063$).

		Total n= 60 (100%)	Normotensión n= 51 (85%)	HTA bata blanca n= 9 (15%)	P
Descenso nocturno de PAS, DIPs, (%)		10,76 ± 7,18	10,47 ± 6,81	12,42 ± 9,27	0,457
Patrón sistólico	Riser	1 (1,7%)	0	1 (11,1%)	0,063
	Non-dipper	30 (50%)	27 (52,9%)	3 (33,3%)	
	Dipper	22 (36,7%)	19 (37,3 %)	3 (33,3%)	
	Dipper extremo	7 (11,7%)	5 (9,8%)	2 (22,2%)	
Descenso nocturno de PAD, DIPd, (%)		13,43 ± 7,62	13,64 ± 7,43	12,23 ± 8,97	0,613
Patrón diastólico	Riser	4 (6,7%)	3 (5,9%)	1 (11,1%)	0,804
	Non-dipper	16 (26,7%)	14 (27,5%)	2 (22,2%)	
	Dipper	28 (46,7%)	23 (45,1 %)	5 (55,6%)	
	Dipper extremo	12 (19,9%)	11 (21,6 %)	1 (11,1%)	

Tabla 41: Distribución de los patrones circadianos en normotensos e hipertensión de bata blanca. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.6.2.- VARIABLES CLÍNICAS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS:

❖ Patrón circadiano sistólico (DIPs):

Al analizar globalmente las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas (**Tabla 42**), de los cuatro patrones sistólicos, destacaron los siguientes resultados:

- La edad (tanto a nivel cuantitativo como por grupos) era significativamente mayor en los pacientes con patrón riser que en el resto de participantes.
- La tasa de hematocrito fue superior en los enfermos del grupo dipper extremo con respecto a los sujetos con perfil riser.
- La cifra de colesterol total (CT) presentó valores superiores en los pacientes con patrón dipper extremo en relación al resto de participantes, alcanzando significación estadística, al estratificar por valores mayores de 200 mg/ml.
- La cifra de cHDL resultó inferior en los enfermos con perfil riser con respecto al resto de pacientes, alcanzando significación estadística al estratificar por valores mayores de 40 mg/ml.
- El valor de cLDL fue superior en el grupo con patrón dipper extremo respecto al resto de enfermos, sobre todo, en relación al grupo riser, con diferencias significativamente estadísticas al estratificar por valores mayores de 130 mg/ml.
- La prevalencia de infección por el VHB fue superior en los pacientes con perfil riser.

	Patrón circadiano sistólico (DIPs)				P
	Riser n= 14 (11,7%)	Non dipper n= 55 (45,8%)	Dipper n= 40 (33,3%)	Dipper extremo n= 11 (9,2%)	
Sexo masculino , n (%)	13 (72,2%)	43 (78,2%)	32 (80%)	13 (76,5%)	0,848
Edad (años)	56.29 ± 14.44	48.42 ± 8.83	47.07 ± 7.42	51.73 ± 9.52	0,012
Edad estratos, n (%)					
< 40	0	5 (9,1%)	4 (10%)	0	
40-64	10 (71,4%)	49 (89,1%)	35 (87,5%)	9 (81,8%)	0,009
> 65	4 (28,6%)	1 (1,8%)	1 (2,5%)	2 (18,2%)	
IMC (Kg/m ²)	24.43 ± 2.76	23.85 ± 3.65	24.09 ± 3.38	24.21 ± 5.45	0,953
IMC > de 25, n (%)	8 (57,1%)	16 (29,1%)	13 (32,5%)	2 (18,2%)	0,070
DM, n (%)	3 (21,4%)	5 (9,1%)	6 (15%)	1 (9,1%)	0,602
PCR (mg/dl)	3.81 ± 4.00	3.70 ± 6.79	3.51 ± 4.28	1.59 ± 1.24	0,690
PCR estratos, n (%)					
< 1	7 (50%)	32 (58,2%)	20 (50%)	8 (72,7%)	
1-3	0	8 (14,5%)	6 (15%)	1 (9,1%)	0,454
> 3	7 (50%)	15 (23,7%)	14 (35%)	2 (18,2%)	
Hematocrito (%)	43.32 ± 3.69	45.06 ± 3.58	45.23 ± 3.66	48.17 ± 2.63	0,011
Colesterol total (mg/dl)	178.36 ± 23.47	197.00 ± 37.98	194.25 ± 29.04	211.09 ± 32.05	0,104
CT > 200, n (%)	1 (7,1%)	25 (45,5%)	17 (42,5%)	7 (63,6%)	0,023
Triglicéridos (mg/dl)	164.86 ± 83.67	167.06 ± 94.16	157.50 ± 108.0	165.18 ± 91.42	0,973
TG > 200, n (%)	3 (21,4%)	14 (25,5%)	5 (12,5%)	3 (27,3%)	0,545
cHDL (mg/dl)	43.08 ± 15.04	53.93 ± 25.06	49.29 ± 15.29	45.60 ± 6.15	0,301
cHDL < 40, n (%)	7 (50%)	14 (29,3%)	10 (25,7%)	1 (11,13%)	0,033
cLDL (mg/dl)	109.75 ± 13.91	111.44 ± 36.50	114.94 ± 29.82	131.4 ± 26.45	0,315
cLDL > 130 , n (%)	1 (7,1%)	17 (31,4%)	11 (27,5%)	7 (63,6%)	0,011
Dislipemia, n (%)	7 (50%)	33 (60%)	25 (62,5%)	9 (81,8%)	0,431
Tabaquismo, n (%)	8 (57,1%)	32 (58,2%)	25 (62,5%)	7 (63,6%)	0,962
Factores RCV ^a , n (%)					
0	1 (7,1%)	8 (14,5%)	4 (10%)	0	
1	3 (21,4%)	16 (29,1%)	10 (25%)	2 (18,2%)	
2	4 (28,6%)	23 (41,8%)	17 (42,5%)	6 (54,5%)	0,532
≥ 3	6 (42,9%)	8 (14,5%)	9 (22,5%)	3 (23,7%)	
TAR actual, n (%)	14 (100%)	50 (90,4%)	38 (95%)	11 (100%)	0,482
Diagnóstico de SIDA, n (%)	5 (35,7%)	18 (32,7%)	17 (42,5%)	2 (18,2%)	0,478
Tiempo de seguimiento (meses)	148.71 ± 65.45	124.38 ± 78.20	142.18 ± 80.39	138.9 ± 57.60	0,594
VHB, n (%)	4 (28,67%)	3 (5,5%)	2 (5%)	0	0,012
VHC, n (%)	3 (21,47%)	29 (52,7%)	21 (52,5%)	5 (45,5%)	0,187
CD4 actual (cél/μL)	736.93 ± 412.14	638.96 ± 300.5	607.9 ± 279.1	609.2 ± 264.43	0,583
CD4 actual < 200, n (%)	1 (7,1%)	4 (7,3%)	3 (7,5%)	0	0,833
Nadir CD4 (cél/μL)	195.57 ± 138.53	219.85 ± 183.5	203.22 ± 202.9	200.55 ± 144.52	0,954
Nadir < 200 /, n (%)	6 (42,9%)	30 (54,5%)	22 (55%)	5 (45,5%)	0,839
Cociente CD4/CD8	0.81 ± 0.49	0.73 ± 0.43	0.82 ± 0.53	0.74 ± 0.30	0,813
CD4/CD8 < 0,5, n (%)	3 (21,4%)	14 (25,5%)	12 (30%)	3 (27,3%)	0,941
CV > 50, n (%)	2 (14,3%)	5 (9,1%)	3 (7,5%)	0	0,662
Proteinuria significativa (A/CR ≥ 30mg/g), n (%)	2 (14,3%)	4 (7,3%)	2 (5%)	1 (9,1%)	0,324
TFGe CKD-EPI	89.57 ± 19.90	94.72 ± 21.7	100.24 ± 15.96	96.33 ± 13.46	0,289

Tabla 42: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en el patrón circadiano sistólico. ^a Factores de RCV evaluados: HTA, DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

❖ Patrón circadiano diastólico (DIPd):

Al analizar globalmente las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas, de los cuatro patrones diastólicos, (**Tabla 43**), destacaron los siguientes resultados:

- Las cifras de cHDL fueron inferiores en los pacientes con patrón riser con respecto al resto de enfermos, alcanzando significación estadística, al estratificar por valores mayores de 40 mg/ml.
- Los valores de cLDL resultaron superiores en el grupo con patrón dipper extremo en relación al resto de pacientes, sobre todo, respecto al grupo riser, encontrando significación estadística al estratificar por cifras mayores de 130 mg/ml.
- El nadir de linfocitos CD4 inferior a 200 céls/ μ l fue más frecuente, en los enfermos con patrones centrales (non dipper y dipper), con respecto a los pacientes con perfiles más extremos (riser y dipper extremo).

	Patrón circadiano diastólico (DIPd)				P
	Riser n= 18 (15%)	Non dipper n= 30 (25%)	Dipper n= 55 (45,8%)	Dipper extremo n= 17 (14,2%)	
Sexo masculino , n (%)	11 (78,6%)	43 (78,2%)	32 (80%)	9 (81,8%)	1,000
Edad (años)	47.11 ± 8.62	52.73 ± 11.33	48.02 ± 8.65	48.94 ± 9.37	0,123
Edad estratos, n (%)					
< 40	2 (11,1%)	1 (3,3%)	4 (7,3%)	2 (11,8%)	
40-64	15 (83,3%)	26 (86,7%)	49 (89,1%)	13 (76,5%)	0,765
> 65	1 (5,6%)	3 (10%)	2 (3,6%)	2 (11,8%)	
IMC (Kg/m ²)	24.49 ± 3.42	23.24 ± 2.60	24.23 ± 3.83	24.32 ± 4.67	0,584
IMC > de 25, n (%)	7 (38,9%)	8 (26,7%)	19 (34,5%)	5 (29,4%)	0,447
DM, n (%)	2 (11,1%)	4 (13,3%)	8 (14,5%)	1 (5,9%)	0,415
PCR (mg/dl)	4.13 ± 4.52	4.26 ± 8.41	3.22 ± 4.12	2.09 ± 2.46	0,550
PCR estratos, n (%)					
< 1	9 (50%)	16 (53,3%)	30 (54,5%)	12 (70,6%)	
1-3	0	4 (13,3%)	9 (16,4%)	2 (11,8%)	0,339
> 3	9 (50%)	10 (33,3%)	16 (29,1%)	3 (17,6%)	
Hematocrito (%)	43.76 ± 3.52	45.67 ± 3.68	44.89 ± 3.72	46.87 ± 3.17	0,065
Colesterol total (mg/dl)	186.17 ± 37.75	198.97 ± 32.69	192.95 ± 33.24	205.41 ± 31.96	0,327
CT > 200, n (%)	5 (27,8%)	14 (46,7%)	21 (38,25%)	10 (58,8%)	0,250
Triglicéridos (mg/dl)	169.72 ± 81.13	180.72 ± 101.9	161.84 ± 102.8	132.29 ± 79.66	0,430
TG > 200, n (%)	7 (38,9%)	6 (20%)	10 (18,2%)	2 (11,8%)	0,199
cHDL (mg/dl)	42.00 ± 14.28	49.86 ± 21.80	51.71 ± 21.13	50.93 ± 12.71	0,529
cHDL < 40, n (%)	8 (44,4%)	11 (36,4%)	14 (25,5%)	3 (17,6%)	0,037
cLDL (mg/dl)	109.73 ± 20.59	113.27 ± 29.82	112.51 ± 33.36	127.57 ± 32.86	0,408
cLDL > 130 , n (%)	3 (16,6%)	9 (30%)	13 (23,5%)	12 (70,8%)	0,020
Dislipemia, n (%)	10 (55,6%)	19 (63,3%)	32 (58,2%)	13 (76,5%)	0,548
Tabaquismo, n (%)	10 (55,6%)	20 (66,7%)	34 (61,8%)	8 (47,1%)	0,580
Factores RCV ^a , n (%)					
0	4 (22,2%)	2 (6,7%)	6 (10,9%)	1 (5,9%)	
1	5 (27,8%)	9 (30%)	12 (21,8%)	5 (29,4%)	
2	4 (22,2%)	12 (40%)	24 (43,6%)	10 (20%)	0,444
> 3	5 (27,8%)	7 (23,3%)	13 (23,6%)	1 (5,9%)	
TAR actual, n (%)	18 (100%)	28 (93,3%)	50 (90,9%)	17 (100%)	0,354
Diagnóstico de SIDA, n (%)	7 (38,9%)	13 (43,3%)	18 (32,7%)	4 (23,5%)	0,548
Tiempo de seguimiento (meses)	123.33 ± 91.03	126.50 ± 70.66	147.85 ± 73.98	117.12 ± 71.51	0,346
VHB, n (%)	2 (11,1%)	4 (3,3%)	2 (3,6%)	1 (5,9%)	0,393
VHC, n (%)	7 (38,9%)	13 (43,3%)	31 (56,4%)	7 (41,2%)	0,442
CD4 actual (cél/μL)	768.67 ± 435.39	591.33 ± 315.7	615.84 ± 229.1	648.71 ± 321.19	0,228
CD4 actual < 200, n (%)	2 (11,1%)	3 (10%)	3 (5,5%)	0	0,490
Nadir CD4 (cél/μL)	195.57 ± 138.53	219.85 ± 183.5	203.22 ± 202.9	200.55 ± 144.52	0,053
Nadir < 200 /, n (%)	7 (38,9%)	18 (60%)	34 (61,8%)	4 (23,5%)	0,020
Cociente CD4/CD8	0.75 ± 0.48	0.78 ± 0.57	0.74 ± 0.39	0.87 ± 0.46	0,783
CD4/CD8 < 0,5, n (%)	6 (42,9%)	30 (54,5%)	22 (55%)	5 (45,5%)	0,839
CV > 50, n (%)	3 (16,7%)	2 (6,7%)	4 (7,3%)	1 (5,9%)	0,646
Proteinuria significativa (A/CR ≥ 30mg/g), n (%)	2 (11,1%)	1 (3,3%)	6 (10,9%)	0	0,373
TFGe CKD-EPI	99.69 ± 17.45	92.36 ± 19.64	96.62 ± 20.36	97.27 ± 16.35	0,603

Tabla 43: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en el patrón circadiano diastólico. ^a Factores de RCV evaluados: HTA, DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.7.- CARGAS DE PRESIÓN ARTERIAL:

En este apartado, se analizó la frecuencia de la carga diurna de presión arterial (sistólica/diastólica) superior al 25% (considerado como patológico), en función de los valores de PA, los diferentes patrones circadianos obtenidos con la MAPA, los valores de cHDL, la presencia de tabaquismo, de infección por el VHC/VHB, y del cociente CD4/CD8.

3.7.1.- CARGA SISTÓLICA DIURNA (CS^{día}) > del 25%:

Destacaron los siguientes resultados (**Tabla 44**):

- Por valores de PA: Los pacientes con HTA definitiva, HTA enmascarada e HTA de bata blanca, presentaron una mayor frecuencia de CS^{día} superior al 25%, con respecto a los normotensos. Al comparar la HTA verdadera frente a HTA enmascarada los resultados fueron similares. Aunque no se alcanzó significación estadística, los hipertensos por MAPA tenían más frecuencia de sobrecarga con respecto al grupo de HTA de bata blanca.
- Por patrones circadianos: En relación al patrón diastólico, los pacientes riser presentaron mayor frecuencia de sobrecarga sistólica diurna, mientras que en los enfermos de los grupos dipper y dipper extremo, la proporción de CS^{día} superior al 25% era menor.
- cHDL, Tabaquismo, Infección por VHC/VHB y cociente CD4/CD8: No se encontraron diferencias, a excepción de valores de cHDL significativamente inferiores en el los pacientes con CS^{día} mayor del 25%.

		Carga sistólica diurna (CS ^{día})			P
		Total n=120 (100%)	< de 25% n= 85 (70,8%)	> de 25% n= 35 (29,2%)	
HTA definitiva vs Normotensión definitiva	HTA Normotensión	60 (50%) 60 (50%)	28 (32,9%) 57 (67,1%)	32 (91,4%) 3 (8,6%)	< 0,001
HTA enmascarada vs HTA verdadera	HTA enmascarada HTA verdadera	23 (38,3%) 37 (61,7%)	8 (28,6%) 20 (71,4%)	15 (46,9%) 17 (53,1%)	0,146
HTA enmascarada vs Normotensión	HTA enmascarada Normotensión	23 (27,7%) 60 (72,3%)	8 (12,3%) 57 (87,7%)	15 (83,3%) 3 (16,7%)	< 0,001
HTA bata blanca vs HTA por MAPA	HTA bata blanca HTA por MAPA	9 (13%) 60 (87%)	7 (20%) 28 (80%)	2 (5,9%) 32 (94,1%)	0,082
HTA bata blanca vs Normotensión	HTA bata blanca Normotensión	9 (15%) 51 (85%)	7 (12,3%) 50 (87,7%)	2 (66,7%) (33,3%)	0,010
Patrón sistólico (DIPs)	Riser	14 (11,7%)	7 (8,2%)	7 (20%)	0,139
	Non dipper	55 (45,8%)	42 (49,4%)	13 (37,1%)	
	Dipper	40 (33,3%)	30 (35,3%)	10 (28,6%)	
Patrón diastólico (DIPd)	Dipper extremo	11 (9,2%)	6 (7,1%)	5 (14,3%)	0,033
	Riser	18 (15%)	9 (10,6%)	9 (25,7%)	
	Non dipper	30 (25%)	21 (24,7%)	9 (25,7%)	
	Dipper	55 (45,8%)	42 (49,4%)	13 (37,1%)	
cHDL (mg/dl)		50,09 ± 19,61	53,19 ± 21,39	43,06 ± 12,47	0,004
cHDL < de 40, n (%)		34 (28,3%)	21 (24,7%)	13 (37,1%)	0,239
Tabaquismo	NO	48 (40%)	31 (36,5%)	17 (48,6%)	0,219
	SI	72 (60%)	54 (63,5%)	18 (51,4%)	
VHC	NO	62 (51,7%)	46 (54,1%)	16 (45,7%)	0,402
	SI	58 (48,3%)	39 (45,9%)	19 (54,3%)	
VHB	NO	111 (92,5%)	79 (92,9%)	32 (61,4%)	0,775
	SI	9 (7,5%)	6 (7,1%)	3 (8,6%)	
Cociente CD4/CD8	≤ 0,5	32 (26,7%)	22 (25,9%)	10 (28,6%)	0,762
	> 0,5	88 (73,3%)	63 (74,1%)	25 (71,4%)	

Tabla 44: Distribución por carga sistólica diurna mayor del 25%. Los datos se presentan como número y porcentaje (para cHDL, como media ± desviación estándar).

3.7.2.- CARGA DIASTÓLICA DIURNA (CD^{día}) > del 25%:

Los resultados fueron similares a los observados en la CS^{día}, destacando (**Tabla 45**):

- Por valores de PA: Los pacientes con HTA definitiva, HTA enmascarada e HTA de bata blanca, presentaron una mayor frecuencia de CD^{día} superior al 25%, con respecto a los normotensos. También se observó una mayor proporción de sobrecarga en los individuos con HTA en la MAPA frente a los pacientes con efecto de bata blanca. Al comparar la HTA verdadera frente a HTA enmascarada los resultados fueron similares.
- Por patrones circadianos: No se objetivaron diferencias significativas, aunque se mantuvo lo observado en la CS^{día}, presentado mayor frecuencia de sobrecarga los pacientes con patrón riser.
- cHDL, Tabaquismo, Infección por VHC/VHB y cociente CD4/CD8: No se encontraron diferencias, a excepción de valores de cHDL significativamente inferiores en el los pacientes con CD^{día} mayor del 25%.

		Carga diastólica diurna (CD ^{día})			P
		Total n=120 (100%)	< de 25% n= 78 (65%)	> de 25% n= 42 (35%)	
HTA definitiva vs Normotensión definitiva	HTA	60 (50%)	21 (26,9%)	39 (92,9%)	< 0,001
	Normotensión	60 (50%)	57 (73,1%)	3 (7,1%)	
HTA enmascarada vs HTA verdadera	HTA enmascarada	23 (38,3%)	6 (28,6%)	17 (43,6%)	0,254
	HTA verdadera	37 (61,7%)	15 (71,4%)	22 (56,4%)	
HTA enmascarada vs Normotensión	HTA enmascarada	23 (27,7%)	6 (9,5%)	17 (85%)	< 0,001
	Normotensión	60 (72,3%)	57 (90,5%)	3 (15%)	
HTA bata blanca vs HTA por MAPA	HTA bata blanca	9 (13%)	7 (25%)	2 (4,9%)	0,026
	HTA por MAPA	60 (87%)	21 (75%)	39 (95,1%)	
HTA bata blanca vs Normotensión	HTA bata blanca	9 (15%)	7 (12,3%)	2 (66,7%)	0,010
	Normotensión	51 (85%)	50 (87,7%)	(33,3%)	
Patrón sistólico (DIPs)	Riser	14 (11,7%)	8 (10,3%)	6 (14,3%)	0,733
	Non dipper	55 (45,8%)	36 (46,2%)	19 (45,2%)	
	Dipper	40 (33,3%)	28 (35,9%)	12 (28,6%)	
Patrón diastólico (DIPd)	Dipper extremo	11 (9,2%)	6 (7,7%)	5 (11,9%)	0,061
	Riser	18 (15%)	9 (11,5%)	9 (21,4%)	
	Non dipper	30 (25%)	19 (24,4%)	11 (26,2%)	
	Dipper	55 (45,8%)	37 (47,4%)	18 (42,9%)	
	Dipper extremo	17 (14,2%)	13 (16,7%)	4 (9,5%)	
cHDL (mg/dl)		50,09 ± 19,61	53,24 ± 21,57	44,89 ± 14,69	0,040
cHDL < de 40, n (%)		34 (28,3%)	18 (23,1%)	16 (38,1%)	0,114
Tabaquismo	NO	48 (40%)	30 (38,5%)	18 (42,9%)	0,639
	SI	72 (60%)	48 (61,5%)	24 (57,1%)	
VHC	NO	62 (51,7%)	44 (56,4%)	18 (42,9%)	0,156
	SI	58 (48,3%)	34 (43,6%)	24 (57,1%)	
VHB	NO	111 (92,5%)	71 (91%)	40 (95,2%)	0,403
	SI	9 (7,5%)	7 (9%)	2 (4,8%)	
Cociente CD4/CD8	≤ 0,5	32 (26,7%)	21 (26,9%)	11 (26,2%)	0,931
	> 0,5	88 (73,3%)	57 (73,1%)	31 (73,8%)	

Tabla 45: Distribución por carga diastólica diurna mayor del 25%. Los datos se presentan como número y porcentaje (para cHDL, como media ± desviación estándar).

3.8.- RIESGO CARDIOVASCULAR ESTRATIFICADO:

Para este apartado, se estratificó el RCV en dos grupos: los pacientes con riesgo bajo o estándar (\leq a 1), y aquellos con un riesgo moderado-alto ($>$ de 1).

3.8.1.- VARIABLES CLÍNICAS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS:

En los pacientes con RCV moderado-alto, respecto a los enfermos con RCV bajo o estándar, destacaron los siguientes resultados (**Tabla 46**):

- La edad (tanto a nivel cuantitativo como por grupos) era significativamente superior.
- El IMC resultó inferior alcanzando significación estadística.
- La DM fue 3 veces más prevalente.
- La prevalencia de tabaquismo fue mayor.
- El número de factores de RCV resultó superior.
- El tiempo de seguimiento de la infección por el VIH era superior.
- El nadir de linfocitos CD4 presentó valores inferiores.
- La Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe) según la fórmula CKD-EPI fue significativamente inferior.

	Riesgo Cardiovascular estratificado		P	
		Riesgo bajo (≤ 1) n = 151 (78,5%)		Riesgo moderado-alto (> 1) n = 41 (21,5%)
Sexo , n (%)	Hombres	116 (76,8%)	35 (85,4%)	0,236
Edad (años)		44,51 \pm 7,63	58,63 \pm 9,44	< 0,001
Estratos de edad, n (%)	< 40 años	23 (15,2%)	0 (0%)	< 0,001
	40-64 años	127 (84,1%)	32 (78%)	
	> 65 años	1 (0,7%)	9 (22%)	
IMC (Kg/m ²)		24,22 \pm 3,51	22,87 \pm 3,38	0,033
IMC > 25, n (%)		53 (35,1%)	10 (24,4%)	0,195
DM, n (%)		11 (7,3%)	9 (22%)	0,006
PCR (mg/dL)		3,44 \pm 5,44	2,50 \pm 3,46	0,172
Estratos de PCR, n (%)	< 1	80 (53,3%)	26 (63,4%)	0,205
	1-3	23 (15,3%)	4 (9,8%)	
	> 3	47 (31,3%)	11 (26,8%)	
Hematocrito (%)		44,71 \pm 4,10	45,33 \pm 4,28	0,324
Colesterol total (mg/dl)		193,91 \pm 34,89	201,66 \pm 38,67	0,219
CT > 200 mg/dl, n (%)		60 (39,7%)	19 (46,3%)	0,446
Triglicéridos (mg/dl)		173,76 \pm 132,39	147,76 \pm 63,89	0,223
TG > 200 mg/dl, n (%)		33 (21,9%)	8 (19,5%)	0,746
cHDL (mg/dl)		49,04 \pm 17,65	52,56 \pm 16,77	0,295
cHDL < 40 mg/dl, n (%)		36 (28,8%)	7 (19,4%)	0,264
cLDL (mg/dl)		114,86 \pm 31,99	120,94 \pm 32,32	0,317
cLDL > 130 mg/dl, n (%)		40 (32%)	9 (25%)	0,421
Dislipemia, n (%)		90 (59,6%)	23 (56,1%)	0,686
Tabaquismo, n (%)		79 (52,3%)	32 (78%)	0,003
Factores de RCV ^a , n (%)	0	26 (17,2%)	1 (2,4%)	0,009
	1	44 (29,1%)	13 (31,7%)	
	2	58 (38,4%)	13 (31,7%)	
	≥ 3	23 (15,2%)	14 (34,1%)	
TAR actual, n (%)		139 (92,1%)	38 (92,7%)	0,894
TAR con IP, n (%)		65 (47,4%)	13 (34,2%)	0,146
TAR con ITINAN, n (%)		71 (51,8%)	23 (60,5%)	0,341
TAR con tenofovir, n (%)		117 (78%)	33 (80,5%)	0,731
Diagnóstico de SIDA, n (%)		49 (32,5%)	19 (46,3%)	0,099
Tiempo de seguimiento (meses)		119,43 \pm 77,01	153,34 \pm 67,20	0,014
VHB, n (%)		9 (6%)	4 (9,8%)	0,391
VHC, n (%)		79 (52,3%)	18 (43,9%)	0,339
CD4 actual (cél/s/ μ L)		655,58 \pm 307,62	620,80 \pm 393,30	0,244
CD4 actual < 200 células/ μ L, n (%)		7 (4,6%)	5 (12,2%)	0,076
Nadir CD4 (cél/s/ μ L)		125,17 \pm 207,83	192,93 \pm 208,04	0,044
Nadir CD4 < 200 células/ μ L, n (%)		68 (45%)	25 (61%)	0,070
Cociente CD4/CD8		0,80 \pm 0,53	0,80 \pm 0,47	0,794
CD4/CD8 < 0,5, n (%)		41 (27,9%)	10 (24,4%)	0,656
CV > 50 copias/ml, n (%)		20 (13,2%)	4 (9,8%)	0,549
TFGe CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)		100,62 \pm 18,15	90,58 \pm 17,57	0,001
Proteinuria significativa, n (%)		12 (7,9%)	3 (7,3%)	0,894
Glucosuria, n (%)		2 (1,4%)	3 (7,9%)	0,065
Hematuria, n (%)		11 (7,8%)	2 (5,3%)	0,593
ERC según CKD-EPI, n (%)		12 (7,9%)	5 (12,2%)	0,693
ERC global, n (%)		30 (19,9%)	13 (31,7%)	0,107

Tabla 46: Características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas en función del RCV estratificado. ^a Factores de RCV evaluados: HTA, DM, DL, tabaquismo y ERC. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, número y porcentaje.

3.8.2.- VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL Y PATRONES CIRCADIANOS:

No se hallaron diferencias significativamente estadísticas en relación a los valores de PA. Sin embargo, al analizar los perfiles circadianos se observaron los siguientes resultados (**Tabla 47**):

- En relación al patrón circadiano diastólico (DIPd), en el grupo con riesgo bajo (≤ 1), se objetivó mayor frecuencia de enfermos con patrón dipper, mientras que los que tienen un RCV moderado-alto (> 1), presentaron más frecuencia de perfil non-dipper.

		Riesgo Cardiovascular estratificado			P
		Total n= 192 (100%)	Riesgo bajo n= 151 (78,5%)	Riesgo moderado-alto n= 41 (21,5%)	
HTA definitiva vs Normotensión definitiva	HTA	66 (34,4%)	52 (34,4%)	14 (34,1%)	0,972
	Normotensión	126 (65,6%)	99 (65,6%)	27 (65,9%)	
Tipos por valores de PA en MAPA	Normotensión	51 (42,5%)	41 (43,2%)	10 (40%)	0,340
	HTA verdadera	37 (30,8%)	29 (30,5%)	8 (32%)	
	HTA enmascarada	23 (19,2%)	19 (20%)	4 (16%)	
	HTA bata blanca	9 (7,5%)	6 (6,3%)	3 (12%)	
HTA enmascarada vs HTA verdadera	HTA enmascarada	23 (38,3%)	19 (39,6%)	4 (33,3%)	0,480
	HTA verdadera	37 (61,7%)	29 (60,4%)	8 (66,7%)	
HTA enmascarada vs Normotensión	HTA enmascarada	23 (27,7%)	19 (28,8%)	4 (23,5%)	0,460
	Normotensión	60 (72,3%)	47 (71,2%)	13 (76,5%)	
HTA bata blanca vs HTA por MAPA	HTA bata blanca	9 (13%)	6 (11,1%)	3 (20%)	0,303
	HTA por MAPA	60 (87%)	48 (88,9%)	12 (80%)	
HTA bata blanca vs Normotensión	HTA bata blanca	9 (15%)	6 (12,8%)	3 (23,1%)	0,299
	Normotensión	51 (85%)	41 (87,2%)	10 (76,9%)	
Patrón sistólico (DIPs)	Riser	14 (11,7%)	9 (9,5%)	5 (20%)	0,111
	Non dipper	55 (45,8%)	42 (44,2%)	13 (52%)	
	Dipper	40 (33,3%)	36 (37,9%)	4 (16%)	
	Dipper extremo	11 (9,2%)	8 (8,4%)	3 (12%)	
Patrón diastólico (DIPd)	Riser	18 (15%)	15 (15,8%)	3 (12%)	0,027
	Non dipper	30 (25%)	18 (18,9%)	12 (48%)	
	Dipper	55 (45,8%)	47 (49,5%)	8 (32%)	
	Dipper extremo	17 (14,2%)	15 (15,8%)	2 (8%)	

Tabla 47: Riesgo cardiovascular estratificado por valores de presión arterial y patrones circadianos. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, número y porcentaje.

3.9.- ITB Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA:**3.9.1.- DISTRIBUCIÓN POR VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL:**

Al analizar el valor absoluto del ITB, las frecuencias de resultados anómalos (< 0,9 y/o > 1,3), y la presencia de clínica sugerente de EAP (mediante el cuestionario de Edimburgo), en función de los valores de PA y los tipos de HTA definidos, no se encontraron diferencias significativamente estadísticas. Los datos se exponen en las **Tablas 48 y 49.**

		Total n= 117 (100%)	Normotensión n =67 (57,3%)	HTA definitiva n=50 (42,7%)	P
ITB		1,09 ± 0,15	1,11 ± 0,14	1,08 ± 0,17	0,302
Estratos de ITB, n (%)	< 0,9	11 (9,4%)	5 (7,5%)	6 (12%)	0,405
	> 1,3	2 (1,7%)	1 (1,5%)	1 (2%)	0,834
	< 0,9 o > 1,3	13 (11,1%)	6 (9%)	7 (14%)	0,390
	C. Edimburgo, n (%)				
	Positivo	18 (15,4%)	9 (13,4%)	9 (18%)	0,498
	Negativo	99 (84,6%)	58 (86,6%)	41 (82%)	

		Normotensión n= 47 (45,2%)	HTA verdadera n= 31 (29,9%)	HTA enmascarada n= 18 (17,3%)	HTA bata blanca n= 8 (7,6%)	p
ITB		1,10 ± 0,12	1,07 ± 0,17	1,08 ± 0,15	1,06 ± 0,20	0,655
Estratos de ITB, n (%)	< 0,9	3 (6,4%)	3 (9,7%)	3 (16,7%)	1 (12,5%)	0,679
	> 1,3	0	0	1 (5,6%)	0	0,253
	< 0,9 o > 1,3	3 (6,4%)	3 (9,7%)	4 (22,2%)	1 (12,5%)	0,325
	C. Edimburgo, n (%)					
	Positivo	6 (12,8%)	6 (19,4%)	3 (16,7%)	2 (25%)	0,790
	Negativo	41 (87,2%)	25 (80,6%)	15 (83,3%)	6 (75%)	

Tabla 48: Variables asociadas al ITB en normotensión e hipertensión, y por valores de presión arterial obtenidos con la MAPA. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

		Total N 49= (100%)	HTA verdadera N 31 = (63,3%)	HTA enmascarada n= 18 (36,7%)	P
ITB		1,07 ± 0,16	1,07 ± 0,17	1,08 ± 0,15	0,741
Estratos de ITB, n (%)	< 0,9	6 (12,2%)	3 (9,7%)	3 (16,7%)	0,472
	> 1,3	1 (2%)	0	1 (5,6%)	0,185
	< 0,9 o > 1,3	7 (14,3%)	3 (9,7%)	4 (22,2%)	0,226
	C. Edimburgo, n (%)				
	Positivo	9 (18,4%)	6 (19,4%)	3 (16,7%)	0,815
	Negativo	40 (81,6%)	25 (80,6%)	15 (83,3%)	

		Total n= 73 (100%)	Normotensión n=55 (75,3%)	HTA enmascarada n=18 (24,7%)	P
ITB		1,09 ± 0,13	1,09 ± 0,13	1,08 ± 0,15	0,784
Estratos de ITB, n (%)	< 0,9	7 (9,6%)	4 (7,3%)	3 (16,7%)	0,240
	> 1,3	1 (1,4%)	0	1 (5,6%)	0,078
	< 0,9 o > 1,3	8 (11%)	4 (7,3%)	4 (22,2%)	0,078
	C. Edimburgo, n (%)				
	Positivo	11 (15,1%)	8 (14,5%)	3 (16,7%)	0,827
	Negativo	62 (84,9%)	47 (85,5%)	15 (83,3%)	

		Total n= 57 (100%)	HTA por MAPA n= 49 (86%)	HTA bata blanca n= 8 (14%)	P
ITB		1,07 ± 0,17	1,07 ± 0,16	1,06 ± 0,20	0,884
Estratos de ITB, n (%)	< 0,9	7 (12,3%)	6 (12,2%)	1 (12,5%)	0,984
	> 1,3	1 (1,8%)	1 (2%)	0	0,684
	< 0,9 o > 1,3	8 (14,1%)	7 (14,3%)	1 (12,5%)	0,893
	C. Edimburgo, n (%)				
	Positivo	11 (19,3%)	9 (18,4%)	2 (25%)	0,659
	Negativo	46 (80,7%)	40 (81,6%)	6 (75%)	

		Total n= 55 (100%)	Normotensión n= 47 (85,5%)	HTA bata blanca n= 8 (14,5%)	P
ITB		1,09 ± 0,13	1,10 ± 0,12	1,06 ± 0,20	0,491
Estratos de ITB, n (%)	< 0,9	4 (7,3%)	3 (6,4%)	1 (12,5%)	0,538
	> 1,3	0	0	0	-
	< 0,9 o > 1,3	4 (7,3%)	3 (6,4%)	1 (12,5%)	0,538
	C. Edimburgo, n (%)				
	Positivo	8 (14,5%)	6 (12,8%)	2 (25%)	0,329
	Negativo	47 (85,5%)	41 (87,2%)	6 (75%)	

Tabla 49: Variables asociadas al ITB por categorías de la presión arterial establecidas por MAPA.
Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.9.2.- DISTRIBUCIÓN POR PATRONES CIRCADIANOS:

Al analizar el valor absoluto del ITB, las frecuencias de resultados anómalos (< 0,9 y/o > 1,3), y la presencia de clínica sugerente de EAP, en función de los diferentes patrones circadianos sistólicos y diastólicos (**Tabla 50**), los datos más destacables, fueron los referentes al perfil sistólico, observando un valor absoluto de ITB superior en los pacientes con patrón dipper, y una mayor prevalencia de ITB anómalo en los enfermos con perfil riser.

		Patrón circadiano sistólico (DIPs)				
		Riser n= 11 (10,6%)	Non dipper n= 50 (48,1%)	Dipper n= 34 (32,7%)	Dipper extremo n= 9 (8,7%)	P
ITB		1.00 ± 0.25	1.09 ± 0.13	1.14 ± 0.11	1.01 ± 0.17	0,020
Estratos ITB,	< 0,9	4 (36,4%)	4 (8%)	0	2 (22,2%)	0,002
n (%)	> 1,3	0	0	1 (2,9%)	0	0,517
	< 0,9 o	4 (36,4%)	4 (8%)	1 (2,9%)	2 (22,2%)	0,011
	> 1,3					
C. Edimburgo	Positivo	2 (18,2%)	12 (24%)	2 (5,9%)	1 (11,1%)	
n (%)	Negativo	9 (81,8%)	38 (76%)	32 (94,1%)	8 (88,9%)	0,123

		Patrón circadiano diastólico (DIPd)				
		Riser n= 15 (15%)	Non dipper n= 28 (26,9%)	Dipper n= 46 (44,2%)	Dipper extremo n= 15 (14,4%)	P
ITB		1.03 ± 0.13	1.06 ± 0.20	1.12 ± 0.14	1.11 ± 0.07	0,147
Estratos ITB,	< 0,9	4 (26,7%)	3 (10,7%)	3 (6,5%)	0	0,085
n (%)	> 1,3	0	0	1 (2,2%)	0	1,000
	< 0,9 o	4 (26,7%)	3 (10,7%)	4 (8,7%)	0	0,136
	> 1,3					
C. Edimburgo	Positivo	5 (33,3%)	6 (21,4%)	6 (13%)	0	
n (%)	Negativo	10 (66,7%)	22 (78,6%)	40 (87%)	15 (100%)	0,062

Tabla 50: Variables asociadas al ITB por tipos de patrones circadianos. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

3.9.3.- DISTRIBUCIÓN POR RIESGO CARDIOVASCULAR ESTRATIFICADO:

Al evaluar las pruebas relacionadas con el ITB y la EAP, con el RCV estratificado según la Tabla SCORE (**Tabla 51**), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque destaca una prevalencia de ITB anómalo ($< 0,9$ y/o $> 1,3$) 2,5 veces superior en los pacientes con riesgo moderado-alto.

		Riesgo cardiovascular estratificado			p
		Total n= 117 (100%)	Riesgo bajo (≤ 1) n = 94 (80,3%)	Riesgo moderado-alto (> 1) n = 23 (19,7%)	
ITB		1,09 \pm 0,15	1,10 \pm 0,12	1,02 \pm 0,21	0,096
Estratos de ITB, n (%)	< 0,9	11 (9,4%)	7 (7,4%)	4 (17,4%)	0,143
	> 1,3	2 (1,7%)	1 (1,1%)	1 (4,3%)	0,276
	< 0,9 o > 1,3	13 (11,1%)	8 (8,5%)	5 (21,7%)	0,070
C. Edimburgo, n (%)	Positivo	18 (15,4%)	14 (14,9%)	4 (17,4%)	0,766
	Negativo	99 (84,6%)	80 (85,1%)	19 (82,6%)	

Tabla 51: Variables asociadas al ITB y riesgo cardiovascular estratificado. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, número y porcentaje.

3.9.4.- CORRELACIÓN CLÍNICA DEL ITB:

Al analizar las pruebas relacionadas con el ITB con la presencia de clínica de EAP valorada por el Cuestionario de Edimburgo (**Tabla 52**), se observó que los pacientes sintomáticos (Cuestionario positivo) presentaban un valor absoluto de ITB significativamente inferior que el resto de los enfermos, y que además, tenían una frecuencia de ITB anómalos (sobre todo $< 0,9$) más elevada.

		Cuestionario de Edimburgo			P
		Total n= 117 (100%)	Negativo n = 99 (84,6%)	Positivo n = 18 (15,4%)	
ITB		1,09 ± 0,15	1,11 ± 0,12	0,98 ± 0,23	0,001
Estratos de ITB, n (%)	< 0,9	11 (9,4%)	5 (5,1%)	6 (33,3%)	< 0,001
	> 1,3	2 (1,7%)	2 (2%)	0	0,715
	< 0,9 o > 1,3	13 (11,1%)	7 (7,1%)	6 (33,3%)	0,004

Tabla 52: Relación entre el Cuestionario de Edimburgo e ITB. Los datos se presentan como media ± desviación estándar, número y porcentaje.

4.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN GENERAL

Para comparar los hallazgos encontrados en población infectada con la población general, se seleccionaron 400 donantes de sangre, de manera consecutiva y aleatoria en la entrevista clínica previa a la donación, para un emparejamiento con una relación 2:1, suponiendo una población de estudio (infectada por el VIH) de 200 enfermos.

En estos 400 donantes reclutados, se determinaron:

- Género y edad.
- Presión Arterial, mediante el cálculo de la media de la PAS y PAD de tres tomas consecutivas, con un intervalo de 2 minutos entre cada medida.
- Presencia de HTA, según las recomendaciones de la European Society of Hypertension (ESH) y de la European Society of Cardiology (ESC)⁸⁷. Se consideró el diagnóstico de HTA si la PAS era ≥ 140 y/o la PAD era ≥ 90 mmHg.

4.1.- GÉNERO Y EDAD:

En relación al género, se evaluaron 258 hombres y 142 mujeres, lo que supone el 64,5 % y el 35,5%, respectivamente (**Figura 71**).

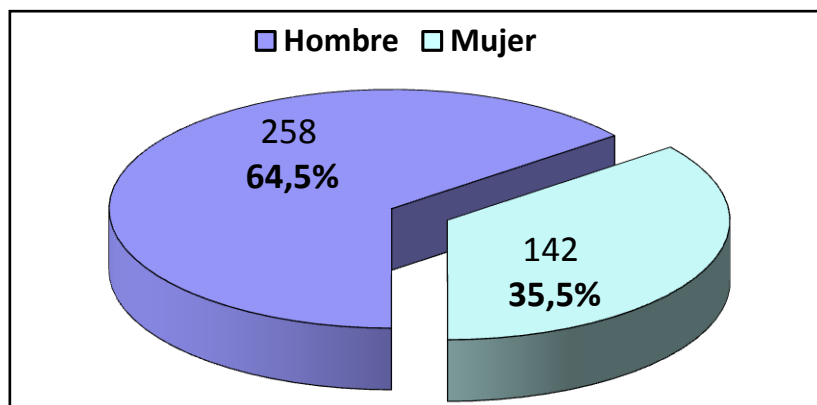


Figura 71. Frecuencia por géneros del grupo de donantes.

Se comparó el género de los donantes con el de los infectados por el VIH, encontrándose diferencias significativas (**Tabla 53, Figura 72**). Así el porcentaje de varones era superior en los infectados por el VIH (78,6% frente a 64,5%; $p < 0,001$).

Género	Total n=592 (100%)	Población general n=400 (100%)	Población VIH+ n=192 (100%)	P
Hombres	409 (69,1%)	258 (64,5%)	151 (78,6%)	< 0,001
Mujeres	183 (30,9%)	142 (35,5%)	41 (21,4%)	

Tabla 53. Frecuencias por género del grupo de donantes y el grupo VIH+.

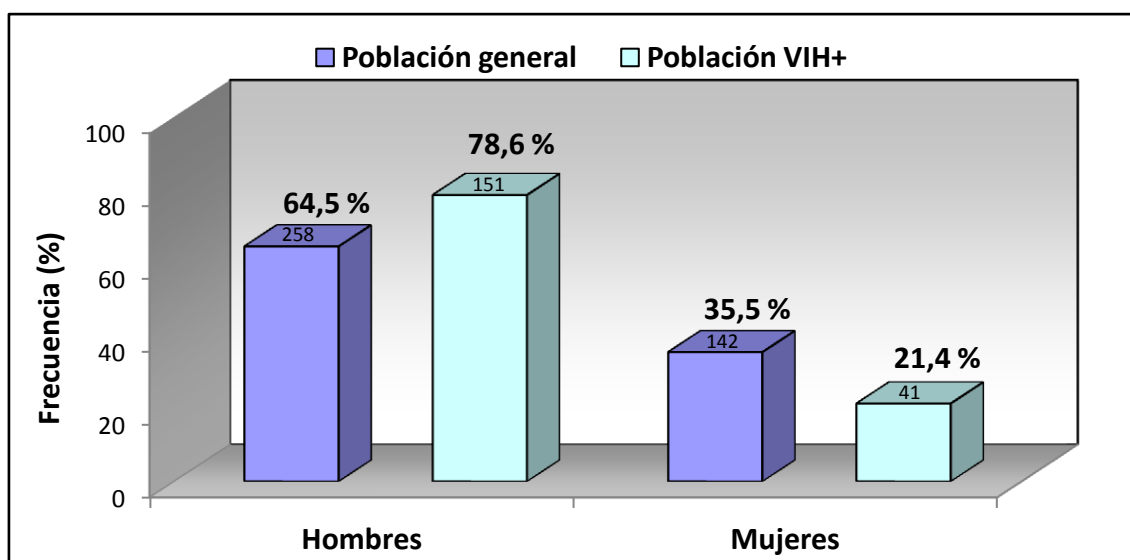


Figura 72. Histogramas de frecuencias por género del grupo de donantes y del grupo VIH+.

La edad media fue de 42,12 años [DE 11,93], con una mediana de 43 años y rango intercuartil (RI) 19,75 (**Fig. 73**). En el grupo infectado por el VIH, la edad media fue de 47,51 años [DE 9,88], con una mediana de 47 años y RI de 8. (**Fig. 19**, pág. 121).

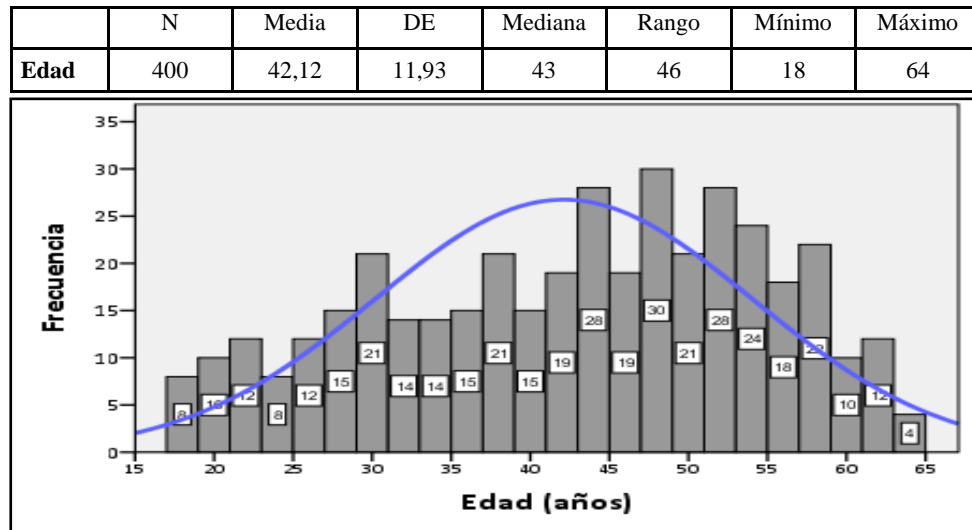


Figura 73. Histograma de frecuencias de edad del grupo donante.

Se comparó la distribución etaria de los donantes con la de los infectados por el VIH, y también se encontraron diferencias significativas (**Tabla 54, Figura 74**). Así, en el grupo con menos de 35 años, existe un predominio de donantes.

Estratos de edad	Total n=592 (100%)	Población general n=400 (100%)	Población VIH+ n=192 (100%)	p
≤ 35 años	127 (21,5%)	114 (28,5%)	13 (6,8%)	< 0,001
35-49,9 años	272 (45,9%)	157 (39,3%)	115 (59,9%)	
≥ 50 años	193 (32,6%)	129 (32,3%)	64 (33,3%)	

Tabla 54. Frecuencias por edad del grupo de donantes y el grupo VIH+.

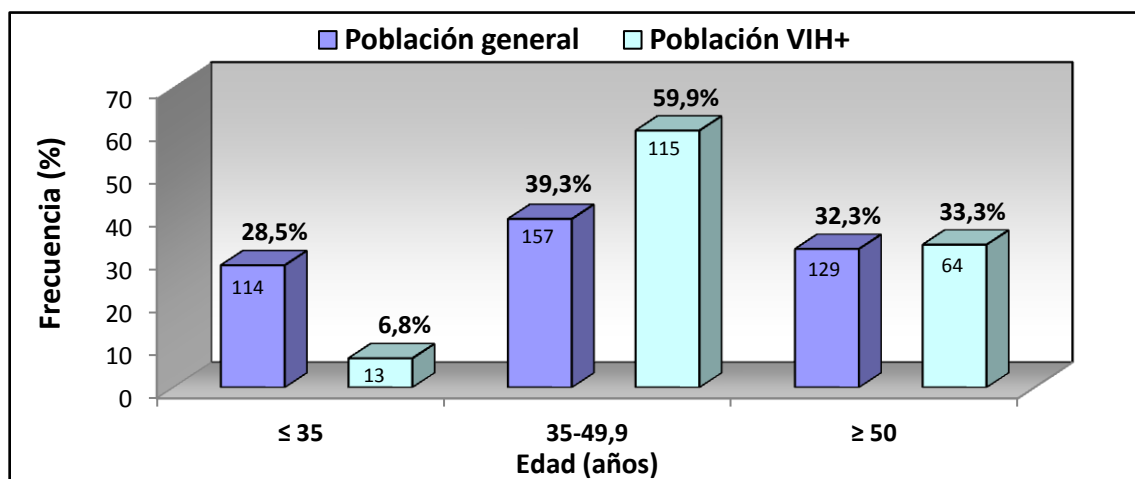


Figura 74. Histograma de frecuencias por edad del grupo de donantes y el grupo VIH+.

4.2.- PRESIÓN ARTERIAL:

La media de la PAS/PAD fueron de 123,70/78,34 mmHg [DE 13,96/9,03] mediana de 123/78, y el rango intercuartil de 17 y 12, respectivamente (**Figura 75**).

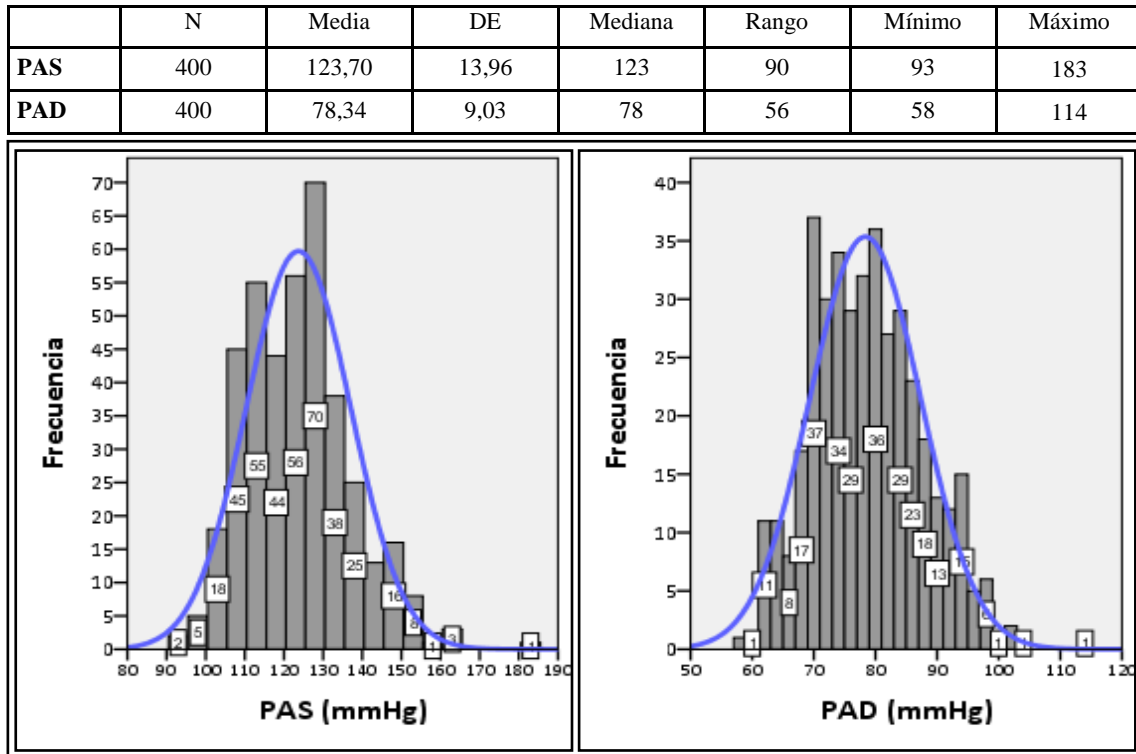


Figura 75. Histograma de frecuencias de PAS y PAD del grupo donante.

Siguiendo las recomendaciones de la ESH/ESC⁸⁷ (pág. 99), se consideró HTA cuando la PAS era ≥ 140 y/o la PAD ≥ 90 mmHg, ya que la medida se realizó en la consulta. La prevalencia de HTA fue del 17,3% (**Figura 76**).

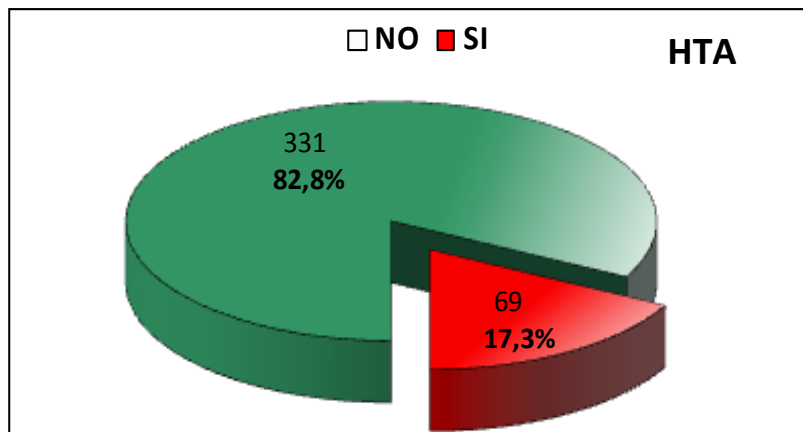


Figura 76. Prevalencia de HTA del grupo donante.

En conjunto se apreció que el 17,3 % de los donantes sufría HTA frente al 27,1% de los infectados por el VIH (considerando exclusivamente los datos de la consulta) (Tabla 55, Figura 77).

Hipertensión arterial	Total n=592 (100%)	Población general n=400 (100%)	Población VIH+ n=192 (100%)	P
SI	121 (20,4%)	69 (17,3%)	52 (27,1%)	0,005
NO	471 (79,6%)	331 (82,8%)	140 (72,9%)	

Tabla 55. Frecuencias por HTA del grupo de donantes y el grupo VIH+.

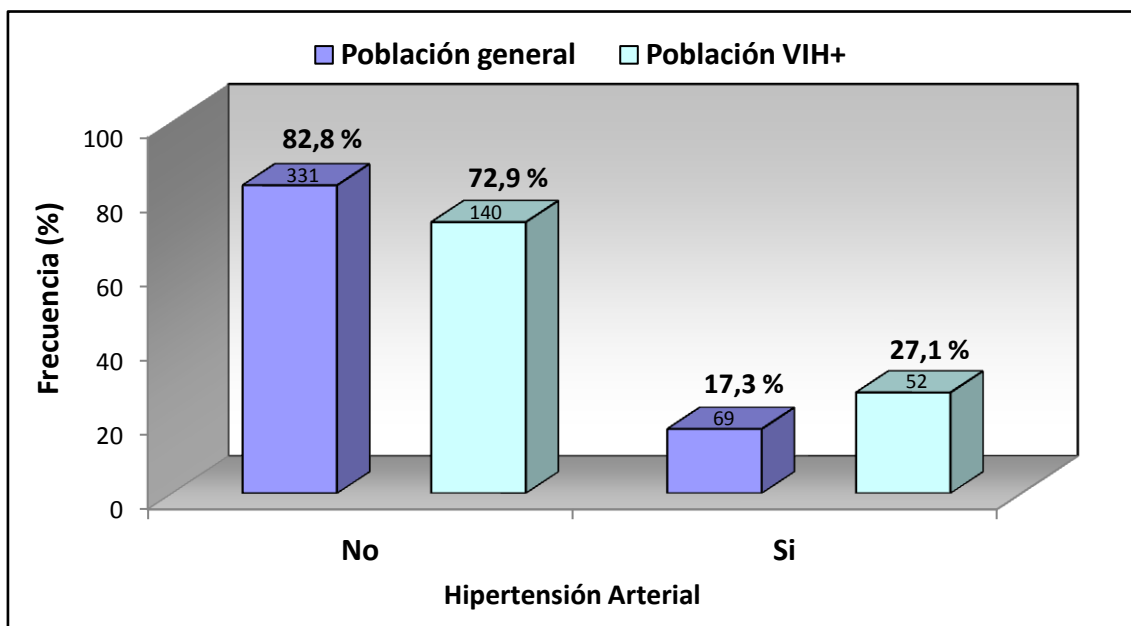


Figura 77. Histograma de frecuencias por HTA del grupo de donantes y el grupo VIH+.

4.3.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

Con la finalidad de dilucidar si la mayor prevalencia de HTA en los infectados por el VIH podía ser atribuida a las diferencias en el género o edad que se han comentado anteriormente se realizó un análisis multivariante. Se basó en un modelo de regresión logística con la modalidad “paso a paso y hacia atrás” (**Tabla 56**). En él se observó que tanto la edad como el hecho de estar infectado, aumentan la probabilidad de desarrollar HTA. Concretamente, la infección por el VIH añade un riesgo similar al causado por 15 años más de edad. Este modelo también sugiere que el género masculino favorece la aparición de este factor de riesgo cardiovascular.

		OR (IC 95%)	p
Género masculino		1,6 (0,989-2,623)	0,055
Grupo de edad	35-49,9 años	1,564 (0,797- 3,067)	0,194
	≥ 50 años	3,423 (1,768- 6,629)	< 0,001
Infección por el VIH		1,57 (1,019- 2,432)	0,041

Tabla 56: Regresión logística sobre la presencia de HTA.

DISCVSIÓN

La terapia antirretroviral ha prolongado sustancialmente la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH, aproximándola a la de la población general. Esto también ha modificado radicalmente el espectro de las enfermedades asociadas a esta infección, y ha situado en primer plano a patologías que previamente se consideraban menos relevantes. En la actualidad preocupan menos las infecciones oportunistas clásicas, y por el contrario, algunas neoplasias, las hepatopatías y las enfermedades cardiovasculares centran la atención de los clínicos encargados del cuidado de estos enfermos.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son desde hace años motivo de controversia en este grupo de enfermos. Se discute su prevalencia, patogénesis y el papel que puedan jugar tanto el propio virus cómo los fármacos antirretrovirales. No conocemos bien el peso de los factores clásicos de riesgo cardiovascular (RCV), ni en cuanto a su prevalencia, ni a su influencia real en el daño vascular. Varios autores han señalado que la inflamación crónica asociada a esta infección puede modificar sustancialmente y acelerar los mecanismos de envejecimiento y aterogénesis.

Todos estos hechos refuerzan la importancia de conocer mejor los factores asociados a las enfermedades cardiovasculares. Dentro de estos, la hipertensión arterial (HTA) es uno de los más relevantes, y posiblemente el principal factor de riesgo modificable.

En este estudio nos propusimos conocer la prevalencia, características e importancia de la HTA en una cohorte de infectados por el VIH y cuyos resultados discutiremos a continuación.

1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL DEFINITIVA

Para determinar la prevalencia de HTA en nuestra población de estudio, es conveniente especificar las condiciones y características de los diferentes procedimientos utilizados para su valoración. En relación a la HTA clínica, valorada por la toma de la PA en la consulta (con valores de PAS/PAD \geq 140/90 mmHg), y/o estar bajo tratamiento antihipertensivo, se encontraron 52 pacientes hipertensos (27,1%). Mediante la realización de la MAPA en 120 individuos, hallamos 60 pacientes (50%) con criterios de HTA (ver definiciones de HTA en la **Tabla 8**, pág. 99). Debido a que por diferentes causas no se pudo realizar la MAPA en 72 enfermos, se decidió combinar los datos ambulatorios y de la consulta, encontrando 66 pacientes hipertensos, obteniendo una prevalencia de HTA definitiva (diagnóstico previo de HTA y/o tratamiento hipotensor y/o criterios de HTA en la MAPA) de 34,4% (**Figura 66 y 67**, pág. 156 y 157 respectivamente). Sin embargo, si consideramos la población estudiada con MAPA (n=120), la prevalencia de HTA asciende al 50%.

Los principales estudios sobre HTA en población infectada por el VIH (**Tabla 4**, pág. 66), establecen una prevalencia muy heterogénea de HTA, que varía entre el 7,8%¹¹⁵, y el 43 %¹³⁰. Comparando nuestros resultados con el resto de publicaciones, observamos, que la HTA es más frecuente que en la mayoría de referencias bibliográficas, a pesar de estar realizada en población exclusivamente caucásica. Probablemente, estas discrepancias, se deban a dos factores fundamentales: a la ausencia de uniformidad en las poblaciones analizadas y al uso de metodologías diferentes para el diagnóstico de HTA. En el presente estudio, pensamos que la mayor prevalencia de HTA encontrada, se deba al uso de la MAPA, que es un método más sensible para la detección de hipertensos que la medida en la consulta.

En el tema que estamos abordando resulta importante conocer si los infectados por el VIH presentan HTA con mayor frecuencia que la población general. En esta, se estima globalmente una prevalencia de HTA entre el 30 y el 45%, siendo más elevada con la edad y con importantes diferencias entre países⁸⁷. En España, según los datos publicados por la Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA), la prevalencia en adultos (mayores de 18 años) es de aproximadamente un 35%, llegando al 68% en mayores de 60 años¹⁷⁵. Por tanto, la HTA en nuestra población de estudio presenta una prevalencia similar o ligeramente superior a la estimada en la población general.

Para profundizar en este tema obtuvimos algunos datos de los donantes de sangre y los comparamos con nuestra población. Así se encontró que incluso al corregir las diferencias de edad y de género la población infectada por el VIH presenta mayor prevalencia de HTA (**Tablas 53, 54 y 55**, pág. 212, 213 y 215, respectivamente). Según los datos encontrados la infección por el VIH añade un riesgo similar al que aportan 15 años más de edad. Esta observación apoya idea defendida por múltiples autores de que estos pacientes sufren un envejecimiento precoz¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

Estos hallazgos sugieren que la infección por el VIH puede condicionar mayor prevalencia de HTA. Probablemente, se deba a la mayor acumulación de factores de RCV tradicionales, a los efectos deletéreos del TAR, y a la activación inmune y el proceso de inflamación crónica intrínsecamente asociados a la infección por el VIH.

No obstante debemos de señalar algunas limitaciones y matizar estos resultados. Así, hemos denominado población general a los donantes de sangre. Sin embargo, este grupo es, en general, más sano y con menos comorbilidad que el resto de la sociedad. Son necesarios otros estudios que comparen con otras muestras que sean más representativas de la población general.

Al analizar las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y comorbilidades asociadas (**Tabla 14**, pág. 161), destaca que los hipertensos en relación a los normotensos tienen mayor edad, índice de masa corporal (IMC) más elevado, cifras más bajas de cHDL, valores mayores de proteína C reactiva (PCR) y mayor prevalencia de diabetes mellitus (DM). Desde el punto de vista de las pruebas de función renal (**Tabla 15**, pág. 162), existe una mayor comorbilidad en los hipertensos, objetivándose con más frecuencia proteinuria significativa (A/CR mayor de 30 mg/g), glucosuria, así como valores inferiores en la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe), en definitiva, una prevalencia más elevada de Enfermedad Renal Crónica (ERC). No sorprende que algunos hipertensos presenten biomarcadores de afectación renal, al ser el riñón uno de los órganos diana de la HTA y de los cambios ateroscleróticos.

Con respecto a la influencia de la edad sobre la HTA, es muy notorio que en los pacientes mayores de 65 años, aunque su número es pequeño (n=10), la prevalencia de HTA alcanzó el 70% (**Tabla 14**, pág. 161). Es posible que, con el aumento de la esperanza de vida de la población infectada por el VIH, en los próximos años podamos observar una prevalencia de notablemente superior a la que hemos descrito. Estos hechos refuerzan la importancia del estudio de los factores de RCV en estos enfermos.

Por lo tanto, las variables asociadas a la HTA fueron edad, IMC, cHDL, PCR, DM y marcadores de daño renal, como proteinuria, glucosuria y disminución de la TFGe.

2.- UTILIDAD DE LA MAPA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Hasta la actualidad, existen pocos trabajos que hayan utilizado la MAPA en la población infectada por el VIH. Así Baekken et al¹⁵⁰, Manner et al¹⁵¹, (n=77), Tornero et al¹⁵³ (n=29), y de Bernardino et al¹⁵⁴ (n=43) estudiaron exclusivamente pacientes hipertensos. A su vez, De Socio et al¹⁵² (n=52), y Borkum et al¹⁵⁵(n=30), se centraron en el análisis del patrón circadiano y de los factores clínicos relacionados con el descenso nocturno de la PA, sin aportar datos de prevalencia. Por lo tanto, nuestro trabajo puede tener interés al aportar mayor tamaño muestral e incluir a todos los infectados por el VIH.

Quizás merezcan comentarios los resultados obtenidos con la MAPA. Mediante ella se diagnosticó a 23 pacientes con HTA enmascarada, es decir no diagnosticados previamente, lo que supone el 19,2% de los que la realizaron (n=120), y el 12% del total (n=192) (sería esperable una mayor prevalencia si se hubiese practicado a todos los individuos de la población del estudio). En consecuencia, en esta población es frecuente la HTA enmascarada, y supone la tercera parte de los hipertensos.

En contraposición, se hallaron 9 pacientes con fenómeno de bata blanca, presentando una prevalencia del 7,5% de los enfermos con MAPA. Estos resultados son similares a los observados por Bernardino et al¹⁵⁴, que establece una frecuencia de HTA de bata blanca del 5,5%. Por lo tanto, el diagnóstico clínico de HTA, es decir el que realizamos en la consulta, es más específico que sensible (**Figura 66 y 67**, pág. 156 y 157 respectivamente), y no detecta a la tercera parte de los hipertensos.

Por ende, el estudio rutinario con la MAPA en este grupo de enfermos, permite diagnosticar un 20% más de HTA (fenómeno enmascarado) y retirar este diagnóstico al 7,5% (efecto de bata blanca), por lo que globalmente, permite identificar un 12,5% más

de HTA. En definitiva el uso rutinario de la MAPA en estos pacientes modifica el diagnóstico de HTA al 27% de ellos, es decir a uno de cada cuatro. Estos datos sugieren una utilidad notable y quizás debiera plantearse su uso rutinario en esta población.

3.- CATEGORÍAS POR VALORES DE PRESIÓN ARTERIAL OBTENIDOS CON LA MAPA

En relación al análisis global de las 4 categorías de pacientes según los valores de presión arterial obtenidos con la MAPA, y las características de las variables evaluadas (**Tabla 16** y **17**, pág. 164 y 165 respectivamente), destaca que los pacientes hipertensos (bien sea HTA verdadera o enmascarada) tienen unas características clínicas similares a las expuestas anteriormente para la HTA definitiva: mayor edad, IMC más elevado, cifras menores de cHDL, menor prevalencia de tabaquismo, y mayor frecuencia de DM que los normotensos. La relación entre tabaquismo e HTA es controvertida, y nos referiremos a ella de forma más detallada en la pág. 231.

❖ HTA ENMASCARADA:

Como se ha comentado anteriormente, aproximadamente el 20% de la población de estudio presentaba HTA enmascarada, lo que supuso un 1/3 de los hipertensos.

Recientemente, Gorostidi et al¹⁷⁹, han publicado una exhaustiva revisión de la prevalencia de HTA enmascarada y de bata blanca en la población general, analizando los principales registros nacionales e internacionales. Los datos son poco uniformes debidos a las diferentes definiciones de presiones arteriales normales en la MAPA y a la diversidad de las poblaciones estudiadas. Con respecto a la HTA enmascarada, tanto a nivel nacional como internacional, la mayoría de las publicaciones referidas se centran en pacientes hipertensos, estableciendo una prevalencia del 5,4% al 54,5%. El único estudio realizado en población general, fue el del grupo griego, encabezado por Stergiou¹⁸⁰, que describió una frecuencia del 10,8%. Por tanto, nuestro trabajo muestra una prevalencia de HTA enmascarada en la población infectada por el VIH más elevada que las series basadas en la comunidad.

En relación a las características clínicas, los pacientes con HTA enmascarada frente aquellos con HTA verdadera, son más jóvenes, con menor tiempo de seguimiento de la infección, presentaban una menor prevalencia de DM y una menor cifra de cHDL (**Tabla 18**, pág. 167). Asimismo, desde el punto de vista de la función renal, estos enfermos, tenían menor afectación de la TFGe, menor prevalencia de proteinuria significativa, y por tanto menor proporción de ERC, que el resto de los hipertensos (**Tabla 19**, pág. 168).

Estos hallazgos pueden ser muy relevantes, y sugieren que los pacientes con HTA enmascarada, son hipertensos “incipientes”, y quizás con el tiempo desarrollen HTA verdadera, ya con disfunción renal establecida. El estudio con MAPA permite su diagnóstico precoz, en una fase con menor daño orgánico, y abre la posibilidad de prevenir la afectación renal y endovascular, en definitiva, de la lesión del órgano diana (LOD). Esto permitiría desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas que enlentescan la progresión del RCV. Hemos encontrado que este fenómeno de HTA enmascarada es más frecuente en jóvenes y enfermos con cifras de cHDL bajo.

Al comparar las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y comorbilidades asociadas en los pacientes con HTA enmascarada con respecto a los normotensos (en los que se incluyen aquellos con fenómeno de bata blanca), las principales diferencias corresponden al perfil lipídico, objetivando que presentan menores cifras de cHDL (**Tabla 20** y **21**, pág. 170 y 171 respectivamente). Además, es importante recordar que la prevalencia de tabaquismo y el tiempo de seguimiento también fueron inferiores.

Una de las características que aporta fuerza a nuestro trabajo es la uniformidad en determinados resultados, como por ejemplo, la presencia de valores inferiores de cHDL en los enfermos con HTA enmascarada. En nuestro conocimiento, no hemos

encontrado publicaciones que relacionen la cifra de cHDL y la HTA enmascarada en la población infectada por el VIH.

No obstante, en la población general, existen varios autores ya han publicado esta observación. Así, Kayrak et al¹⁸¹, estableció en una cohorte de 25 pacientes no infectados por el VIH, que las cifras más bajas de cHDL, entre otros factores, se asociaba con la presencia de HTA enmascarada. Igualmente, Taner et al¹⁸², observaron que los niveles bajos de cHDL eran predictores independientes de HTA enmascarada en un grupo de 32 sujetos diabéticos. Saeed et al¹⁸³, hallaron resultados semejantes. Quizás, la publicación de mayor peso científico a este respecto sea la Mancia et al¹⁸⁴, en la que evaluó a 124 enfermos con HTA enmascarada, objetivando valores inferiores de cHDL con respecto al resto de categorías de PA (normotensión, HTA sostenida e HTA de bata blanca).

En la actualidad aún no existe una explicación exacta que justifique la relación entre HTA enmascarada y niveles bajos de cHDL. Sin embargo, un hallazgo constante en estos pacientes, es un IMC más elevado que los normotensos, hecho también observado en nuestro trabajo (**Tabla 20** pág. 170), aunque no se alcanzó significación estadística. Por ello, se ha especulado que estos valores bajos de cHDL en la HTA enmascarada, pueden estar en relación con un estilo de vida más sedentario y mayor prevalencia de síndrome metabólico, en comparación con los normotensos¹⁸². No obstante, se requieren nuevos estudios que determinen el papel de los niveles de cHDL en la patogénesis de la HTA enmascarada.

❖ **HTA DE BATA BLANCA:**

Al evaluar los resultados de este apartado, hay que tener prudencia debido a que sólo 9 pacientes presentaron este fenómeno, lo que limita su análisis.

En la revisión de Gorostidi et al¹⁷⁹, previamente comentada, los registros españoles de MAPA estiman una prevalencia de HTA de bata blanca variable del 15,5% al 29,2%, en pacientes sin tratamiento antihipertensivo, mientras que en los registros internacionales varía del 10% al 25%. Estas frecuencias son más elevadas cuando las muestras de estudio son hipertensos bajo tratamiento hipotensor.

En la comparación con los enfermos hipertensos por MAPA (en los que se incluyen aquellos con HTA enmascarada), el grupo con HTA de bata blanca presentó mayor prevalencia de DM y de enfermedades definitivas de SIDA, valores más elevados de PCR, mayor frecuencia de infección por VHC (**Tabla 22**, pág. 173), y menor daño renal (**Tabla 23**, pág. 174). En relación a los normotensos, sólo se diferenciaban por tener una edad y una proporción de obesidad más elevada (**Tabla 24**, pág. 176). Por el contrario, no se encontraron diferencias relativas a las pruebas de función renal (**Tabla 25**, pág. 177).

En resumen, los pacientes con HTA de bata blanca son mayores, obesos, con frecuencia diagnosticados de SIDA, pero menor componente de inflamación y sin daño orgánico. Estos hallazgos se pueden interpretar de la siguiente manera: con respecto a los hipertensos, el mayor grado de afectación renal, como LOD, está determinado por el propio efecto de la HTA como factor independiente mayor de RCV, que a su vez, se encuentra potenciado por un proceso inflamatorio crónico, determinado por la PCR. En relación a los normotensos, estas diferencias en la afectación del órgano diana desaparecen. Probablemente, el hecho de haber tenido enfermedades definitivas de SIDA y mayor edad, confiera una situación basal de estrés emocional más elevado, que se vea reflejado en la medida de la PA en la consulta. Si bien, estos resultados conviene no generalizarlos dado el reducido número de pacientes con HTA de bata blanca.

4.- VARIABLES CONTINUAS OBTENIDAS CON LA MAPA

Al analizar las variables continuas recogidas con la MAPA y comparar los resultados entre los pacientes normotensos e hipertensos, los datos más llamativos fueron, que a pesar de que como era de esperar, todas las variables relacionadas con la PA (PAS, PAD, PAM y PP) y la FC eran más elevadas en los hipertensos, los porcentajes de descenso nocturno, tanto sistólico (DIPs) como diastólico (DIPd) resultaron menores entre los hipertensos (**Tabla 26**, pág. 178). Es decir, estos son menos descendedores que los normotensos. Este hecho, de acuerdo con las recomendaciones para el uso de la MAPA, publicada por Hermida et al¹⁸⁵, condiciona un RCV significativamente más alto.

Se ha descrito un fenómeno paradójico en sujetos normotensos con patrón non-dipper, ya que a pesar de tener cifras de PA normales, el RCV es similar al observado en pacientes hipertensos con perfil dipper. Por lo tanto, con independencia de los valores de PA, los individuos con patrón circadiano diferente al dipper, presentan un RCV aumentado con respecto a la población general, exclusivamente en relación con el grado de profundidad (caída de la PA nocturna respecto a la diurna) de la PAS y PAD.

❖ **HTA ENMASCARADA:**

Al evaluar los datos de la MAPA, cabe destacar que los pacientes con HTA enmascarada tenían valores aún más elevados de PA (PAS, PAD, PAM y PP) que el resto de los hipertensos (**Tabla 27**, pág. 179). Esas diferencias son mayores, fundamentalmente durante el periodo nocturno, y sobre todo a expensas de los valores diastólicos. Además, estos pacientes, presentan una menor profundidad tanto a nivel sistólico como diastólico. Todos estos datos sugieren que los enfermos con HTA enmascarada, y por ello no diagnosticada, presentan elevado RCV. No obstante, estos

resultados deben ser tomados con cautela puesto que la mayoría de los pacientes con HTA verdadera, previamente conocida, estaban con tratamiento hipotensor, e incluso, se realizaba cronoterapia, razón por la cual los datos pueden estar artefactados.

❖ **HTA DE BATA BLANCA:**

Al comparar los resultados entre los pacientes normotensos y aquellos con fenómeno de bata blanca (**Tabla 29**, pág. 181), los resultados fueron superponibles. Por el contrario, al compararlos con los enfermos con HTA por MAPA, las diferencias fueron notables, con valores más elevados de la mayoría de las variables analizadas y un menor grado de profundidad en los individuos hipertensos (**Tabla 30**, pág. 182). En resumen, la HTA de bata blanca, presenta características de presiones ambulatorias semejantes a la normotensión, e indudablemente diferentes a la HTA. Estos hechos, sugieren un RCV bajo, equiparable al riesgo estándar¹⁸⁵.

❖ **PATRÓN CIRCADIANO SISTÓLICO (DIPS) Y DIASTÓLICO (DIPd):**

En relación al patrón sistólico (DIPs), los datos obtenidos durante el periodo diurno fueron similares a los recogidos durante las 24 horas. Por el contrario, durante el descanso nocturno, se observaron valores más elevados de PAS, PAD, PAM y PP, en los pacientes con menor profundidad de la PAS (**Tabla 31**, pág. 183). Es decir, a medida que el porcentaje de descenso nocturno es menor, los valores de las PA son más elevados. Por ejemplo, durante el periodo nocturno, los pacientes con mayor profundidad de la PAS, y por tanto los más descendedores (patrón dipper extremo), presentan cifras más bajas de PA que los enfermos menos descendedores (perfil riser).

Con respecto al patrón diastólico (DIPd), los resultados fueron semejantes al DIPs, y también se encontró una tendencia a valores más elevados de PA a medida que el porcentaje de descenso nocturno de la PAD era menor (**Tabla 32**, pág. 184).

❖ **TABAQUISMO, INFECCIÓN POR EL VHC Y COCIENTE CD4/CD8:**

En nuestro estudio no hemos encontrado que la infección por el VHC (**Tabla 34**, pág. 186), ni un cociente CD4/CD8 bajo (**Tabla 35**, pág. 187), se relacionen con los datos obtenidos en la MAPA, es decir, con el patrón circadiano o valores de PA.

Respecto al tabaquismo, si se observaron diferencias relevantes. Así, los pacientes no fumadores presentaron cifras de presión arterial más elevadas que los fumadores, durante el día, y sobre todo, por la noche. Estas diferencias son más patentes en la PAS (**Tabla 33**, pág. 185). De acuerdo con las referencias bibliográficas revisadas, el tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo CV modificable, pero su relación con la presión arterial es controvertida. Existen ya varios estudios que sugieren que los fumadores presentan valores más bajos de presión arterial, tanto clínicos como ambulatorios. Así, Mikkelsen et al¹⁸⁶, describieron en una cohorte de 352 sujetos, que los fumadores tenían cifras sistólicas de presión arterial durante el día, significativamente inferiores que los no fumadores. A su vez, Green et al¹⁸⁷, observaron que dicho efecto, se podía generalizar, al observarlo en medidas de presiones diastólicas, y también, durante el periodo de descanso.

Esta reducción moderada de la PA en los fumadores puede obedecer a varios factores. Así el tabaquismo condiciona una disminución ponderal¹⁸⁸. Otra explicación pudiera ser el efecto vasodilatador del principal metabolito de la nicotina, la cotinina¹⁸⁹.

Por el contrario, se objetivaron cifras más elevadas de FC. Esto quizás pueda explicarse por el efecto cronotrópico positivo de la disminución de la oxigenación tisular durante el periodo de vigilia.

5.- PATRONES CIRCADIANOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL

En la población general, existen escasas referencias de la distribución de los distintos patrones. En 2007, se describieron las características clínicas de 31.530 personas incluidas en el proyecto CARDIORISC. Atendiendo al patrón circadiano sistólico la distribución fue la siguiente: perfil riser, 13,4%; perfil non-dipper, 40,2%; perfil dipper, 39,9%; y perfil dipper extremo, 6,6%¹⁹⁰. Los resultados obtenidos en nuestro análisis, en relación al DIPs, son muy parecidos, manteniendo la misma tendencia decreciente de orden de frecuencia de los perfiles: non-dipper → dipper → riser → dipper extremo.

Al analizar de manera global, los 4 tipos de patrones circadianos (riser, non-dipper, dipper y dipper extremo), tanto sistólico como diastólicos, en función de las cuatro categorías de PA establecidas por la MAPA (normotensión, HTA de bata blanca, verdadera y enmascarada), es llamativo a nivel sistólico, que no existen pacientes normotensos con patrón riser, y que dicho ritmo sistólico es prácticamente exclusivo de los hipertensos. A nivel diastólico, se puede extrapolar este efecto, si bien, es cierto que existe algún paciente con perfil riser entre los normotensos (**Tabla 36**, pág. 189). Con respecto al patrón dipper extremo, es destacable, que mayoritariamente se concentra en los normotensos (normotensión e HTA de bata blanca) y prácticamente no ocurre en los enfermos con HTA enmascarada.

Por lo tanto, evaluando los valores ambulatorios de la PA, el patrón riser, parece ir ligado a la HTA. Además, a medida que la población va desarrollando esta patología, el porcentaje de descenso nocturno de las presiones arteriales, es decir, la profundidad de la PA, disminuye progresivamente, confiriendo posiblemente un mayor riesgo cardiovascular. Comentaremos algunas de las características de estos grupos.

❖ **HIPERTENSIÓN FRENTE A NORMOTENSIÓN:**

Al realizar el análisis por separado del grupo hipertenso y normotenso, se mantuvo la preferencia del patrón riser en la hipertensión y del dipper extremo en la normotensión (**Tabla 37**, pág. 190).

❖ **HIPERTENSIÓN ENMASCARADA:**

Al comparar con la HTA verdadera, los enfermos con HTA enmascarada, presentaron una distribución de los patrones sistólico y diastólico muy similar, si bien, la profundidad del descenso nocturno de las PA, era claramente inferior en la HTA enmascarada (**Tabla 38**, pág. 191). Al cotejarlos con los normotensos, se apreció una menor proporción de perfiles dipper sistólicos en aquellos con HTA enmascarada (**Tabla 39**, pág. 192).

Tal y como se ha comentado, si la HTA enmascarada fuese una HTA precoz, con escasa evolución (hipertensión “incipiente”), el hecho de que estos pacientes tengan una menor caída nocturna de la PA, puede sugerir que la alteración de los ritmos circadianos ocurre en fases precoces de la HTA. No obstante, se requieren más datos para comprobar si esta explicación es satisfactoria.

❖ **HIPERTENSIÓN DE BATA BLANCA:**

Debido a la baja frecuencia de pacientes con fenómeno de bata blanca (9), es difícil establecer conclusiones definitivas. No obstante, en ellos se apreció menor frecuencia de patrones riser que en los hipertensos (**Tabla 40**, pág. 193), y mayor prevalencia de perfiles dipper extremo que en los normotensos (**Tabla 41**, pág. 194).

En definitiva, estos enfermos se comportan de una manera similar a los normotensos, aunque con mayor proporción de perfil dipper extremo.

❖ **VARIABLES CLÍNICAS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS:**

En relación al patrón sistólico, se apreciaron algunos datos que asocian, como se ha expuesto anteriormente, el perfil riser y la HTA. Así, los pacientes con ritmo riser, al igual que los hipertensos, son enfermos de mayor edad, más obesos, con cifras más bajas de cHDL, valores más elevados de PCR, y mayor acúmulo de factores de RCV (**Tabla 42**, pág. 196). Todos estos datos sugieren en definitiva, un incremento del RCV.

Respecto al patrón diastólico, se aprecia que en los pacientes mayores predomina el perfil non-dipper (**Tabla 43**, pág. 198). Referente a las variables IMC y cHDL, se mantuvieron los resultados objetivados en el patrón sistólico. Además, y a pesar de que la prevalencia de nadir de linfocitos CD4 < 200 céls/ μ L, resultó mayor en los patrones centrales (non dipper y dipper), el valor absoluto de esta variable fue sensiblemente menor en los pacientes con perfil riser (p= 0,065). Con anterioridad, el nadir de linfocitos CD4, se había postulado como un predictor independiente de HTA en la población infectada por el VIH¹⁰⁹. También, González et al⁹⁶, en su estudio sobre la prevalencia de ERC encontraron que tanto la HTA como el nadir bajo de linfocitos CD4, se asociaban de manera independiente a la presencia de ERC.

Por lo tanto, en este trabajo el nadir bajo de linfocitos CD4, es el único parámetro inmunoviroológico que hemos podido relacionar con las variables relativas a la HTA.

También cabe destacar, que los pacientes con DIPs riser tienen una prevalencia más elevada de infección por el VHB. En nuestro conocimiento este dato no ha sido reflejado en la literatura científica revisada, y debe matizarse también por la escasa prevalencia de esta infección. En contraposición, la coinfección por el VHC, resultó menos frecuente en el perfil riser. No obstante algunos autores han encontrado que la coinfección con el VHC se asocia a un mayor RCV¹⁹¹.

6.- CARGAS DE PRESIÓN ARTERIAL

La carga de PA es definida por la proporción de tiempo durante la cual la PA está por encima de los valores de referencia. Es un parámetro que representa la sobrecarga crónica de presión que induce lesión de los órganos diana (LOD) en el contexto de la enfermedad hipertensiva. En este sentido, existen varias publicaciones, que han postulado que es mejor predictor del daño miocárdico y vascular que la PA tomada en la consulta¹⁹², y que se asocia a un aumento del riesgo relativo de eventos cardiovasculares¹⁹³. No obstante, debido a las limitaciones derivadas fundamentalmente, de la variabilidad de la PA, las guías de práctica clínica para la MAPA, de la ESH (European Society Of Hypertension)¹⁹⁴, consideran este parámetro no agregaría información pronóstica más allá de la que aportan otros parámetros proporcionados por la MAPA.

En nuestra población, podemos afirmar que la frecuencia de cargas diurnas superiores al 25%, sistólicas y diastólicas fueron similares (**Tablas 44 y 45**, pág. 200 y 202 respectivamente). Se observó una prevalencia más elevada de ambas variables en los pacientes con HTA verdadera, HTA enmascarada e HTA de bata blanca frente a los normotensos, y en aquellos con valores menores de cHDL. Al estudiar las cargas de PA en función de los diferentes patrones circadianos, sistólicos y diastólicos, los enfermos con perfil riser presentaron mayor proporción de cargas superiores al 25%. Esta circunstancia, indica que los individuos con patrón riser, no sólo experimentan elevaciones nocturnas de la PA, sino también diurnas.

7.- RIESGO CARDIOVASCULAR ESTRATIFICADO

Utilizando la Tabla SCORE de riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en las regiones de Europa de bajo riesgo (**Anexo 4**), el RCV de la población de estudio se estratificó en dos grupos: el primero, de riesgo bajo, con una puntuación menor o igual a 1, que corresponde al riesgo estándar y; el segundo, de riesgo moderado-alto, con una puntuación mayor de 1, indicativo de RCV incrementado.

Al analizar características epidemiológicas, demográficas, clínicas y comorbilidades asociadas (**Tabla 46**, pág. 204), se observó que en el grupo con RCV moderado-alto, los pacientes eran mayores, y consecuentemente, con más tiempo de seguimiento, con mayor prevalencia de DM, tabaquismo y ERC, con más agregación de factores de RCV, con nadir de linfocitos CD4 más bajo, y con menor frecuencia de obesidad. Al comparar los dos grupos en función de las categorías de PA establecidas por la MAPA y los patrones circadianos (**Tabla 47**, pág. 205), destacó que el patrón predominante en el grupo con riesgo CV bajo, era el dipper, mientras que en el grupo de riesgo moderado-alto fue el non-dipper.

La interpretación de estos datos parece sencilla. La mayoría de las variables clínicas que resultaron asociadas al grupo de riesgo moderado-alto (edad, DM, tabaquismo, ERC) se han descrito como factores confirmados de RCV, tanto en la población general⁸⁷, como en la infectada por el VIH^{36, 106, 107}. De hecho, para estratificar el RCV mediante las tablas SCORE, la edad y el tabaquismo, además de los valores de PA y CT, son los principales factores que determinan dicho riesgo. En relación al nadir bajo de linfocitos CD4, también se ha descrito como predictor independiente de HTA y por tanto de RCV¹⁰⁵, aunque en nuestra serie no se encontró dicha asociación. Respecto al IMC más bajo en el grupo de mayor riesgo, probablemente se deba a la correlación

con una prevalencia más elevada de tabaquismo, que condiciona una disminución del peso. En relación al patrón circadiano, es coincidente, que el perfil predominante en los pacientes con un RCV estándar (≤ 1), sea el perfil dipper, considerado como normal, y que se asocia a una menor tasa de eventos cardiovasculares¹³⁷⁻¹⁴⁵.

Por otra parte, es importante recordar las limitaciones intrínsecas al uso de tablas para estimar el RCV. En nuestro caso, las Tablas SCORE, sólo estima mortalidad cardiovascular a los 10 años, es decir, la probabilidad de morir por una enfermedad cardiovascular, coronaria y no coronaria, en los próximos 10 años, sin tener en cuenta la morbilidad. Además, en la función original sólo se incluyó a la población entre 40 y 65 años. Tampoco valora la presencia de DM, ni antecedente personales o familiares de ECV. Por último, es relevante considerar que esta tabla infravalora el RCV del paciente en determinadas situaciones: si se aproxima a la siguiente categoría de edad; si presenta una aterosclerosis subclínica un paciente asintomático; si tiene cHDL bajo y triglicéridos elevados; si es intolerante a la glucosa o presenta valores elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno, homocisteína, apolipoproteína B o lipoproteína (a); y si es obeso y/o sedentario.

Recientemente, para conseguir una mejor correlación con el RCV real de la población, se ha introducido como novedad, el concepto de la edad vascular, muy relacionada con RCV, como una nueva herramienta para motivar a los pacientes a cambiar los estilos de vida. Este concepto fue introducido por Agostino et al¹⁹⁵, quienes establecieron que la EV de un sujeto es igual a la edad que tendría una persona con el mismo nivel de riesgo cardiovascular estimado, pero con todos los factores de riesgo en niveles normales. Además, otros estudios sugieren que simplifica la comunicación del estado de riesgo del paciente y podría mejorar la adherencia¹⁹⁶.

En nuestro estudio, 128 pacientes (66,6%) eran menores de 50 años, que unido al alto grado de control de PA y del perfil lipídico, relacionado con un seguimiento estricto y cercano, con intervalos de periodicidad entre cada consulta inferior a los 6 meses, hace que la gran mayoría de nuestros pacientes, quedasen englobados en el grupo con RCV bajo. Esto, puede que haya implicado una infraestimación del RCV en nuestra población, y por ende, los resultados deben ser valorados con cautela.

8.- ITB Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

En nuestra población de estudio, la prevalencia de Enfermedad Arterial Periférica (EAP) valorada con la realización del ITB mediante el método de la triple toma WatchBP Office, fue del 9,4%. No obstante, el 15,4% de los enfermos, presentaron clínica compatible con dicha patología. En la población general española, se estima una prevalencia entre 4,5-5,8% y una frecuencia de sintomatología del 6 al 29,3%¹⁵⁶. Estas diferencias observadas en nuestra cohorte, con una prevalencia de EAP mayor, puedan estar en relación con un mayor acúmulo de factores de RCV en la población infectada por el VIH, como por ejemplo, el tabaquismo.

En los pacientes con infección por el VIH, al igual que ocurre con la HTA, los principales estudios sobre EAP han encontrado una prevalencia muy heterogénea, probablemente por la diversidad de las muestras, diferentes definiciones de EAP y distintos métodos utilizados para el diagnóstico. Dicha prevalencia varía entre el 0,9%¹⁶⁰, y el 20,7%¹⁶⁴ (ver **Tabla 7**, pág. 82). No obstante, si atendemos exclusivamente a la definición de EAP como un ITB bajo ($\leq 0,9$), la prevalencia encontrada en nuestra cohorte es inferior a la hallada por Periard et al¹⁶⁴, similar a la de Palacios et al¹⁶⁵ y a la de Mauri et al¹⁶⁸, y superior a la descrita en otros estudios. Con respecto al trabajo de Periard, la diferente metodología en el diagnóstico de la EAP (también se valoró el descenso del ITB tras ejercicio), puede ser responsable de las diferencias observadas. A pesar de que los estudios de Mauri y Palacios, incluyeron a pacientes mayores de 45 y 50 años respectivamente, la edad media y la prevalencia de factores de riesgo asociados, eran similares a los de nuestra población, y probablemente por esas razones la frecuencia de EAP sean semejantes.

En el análisis de las variables relacionadas con la EAP (ITB y cuestionario de Edimburgo, **Anexo 3**), no se encontraron diferencias en función de las categorías de PA establecidas por la MAPA (**Tablas 48 y 49**, pág. 206 y 207 respectivamente). Por el contrario, al evaluar los resultados en función de los distintos tipos de patrones circadianos sistólicos (**Tabla 50**, pág. 208), se encontró que aquellos con perfiles extremos (riser y dipper extremo) presentaban ITB anómalos ($< 0,9$ y/o $> 1,3$). El perfil riser se asoció con una mayor prevalencia de ITB $< 0,9$, cuya significación clínica corresponde a la presencia de EAP, y el patrón dipper extremo mayor frecuencia de ITB $> 1,3$, correspondiente a una calcificación de la capa arterial media, frecuente en edad avanzada, DM y ERC¹⁵⁸. En relación al patrón diastólico, los individuos con perfil riser presentaban más clínica de EAP que el resto de patrones.

En el estudio en función del RCV estratificado (**Tabla 51**, pág. 209), los enfermos con un riesgo moderado-alto, mostraron una frecuencia de ITB anómalo superior al resto, con un valor absoluto de ITB sensiblemente menor, probablemente en relación con una mayor agrupación de factores de RCV, que implique un mayor grado de daño vascular.

En cuanto a la utilidad del ITB para detectar los pacientes con clínica de EAP, valorada por el Cuestionario de Edimburgo (**Tabla 52**, pág. 210), se observó que los pacientes con clínica de claudicación intermitente, tenían valores absolutos de ITB menores, con mayor prevalencia de ITB inferiores a 0,9, indicativos de EAP. Por tanto, en nuestra muestra existe una buena correlación clínica entre el cuestionario de Edimburgo y el ITB.

No obstante, de acuerdo con la publicación de Forés et al¹⁹⁷, en la que se evaluó la concordancia entre los 3 métodos de medición del ITB (doppler, oscilométrico Omrom, y triple toma WatchBP Office) para el diagnóstico de arteriopatía periférica, la

determinación del ITB mediante los métodos oscilométrico Omrom o triple toma WatchBP Office, no deberían sustituir la realización del doppler para el cribado de la EAP. Esto es debido a la baja especificidad de ambas pruebas que representaría un infradiagnóstico de dicha patología. Por lo tanto, debemos ser prudentes a la hora de generalizar los resultados de nuestro estudio, para establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas en relación a la EAP en pacientes con infección por el VIH.

CONCLUSIONES

- 1.- La hipertensión arterial (HTA) es muy prevalente en la población infectada por el VIH.
- 2.- En la cohorte estudiada, la prevalencia de HTA definitiva fue del 34,4%, y en los estudiados con MAPA del 50%.
- 3.- Debido al envejecimiento se espera en los próximos años un incremento en las cifras de prevalencia.
- 4.- Posiblemente la prevalencia de HTA es mayor en los infectados por el VIH que en la población general, y se asemeja a la de los pacientes 15 años mayores.
- 5.- Las variables asociadas a la HTA fueron la edad, el IMC, el cHDL, la PCR, la DM y a marcadores de ERC.
- 6.- El empleo de la MAPA mejora notablemente el diagnóstico de la HTA y es al menos aconsejable su uso rutinario.
- 7.- La prevalencia de HTA enmascarada fue del 19,2%. Supone la tercera parte de todos los hipertensos. Estos enfermos son más jóvenes, y presentan niveles inferiores de cHDL, menor daño renal y menos prevalencia de DM que el resto de los hipertensos. Posiblemente ofrecen una oportunidad excepcional para la terapia precoz de la HTA.
- 8.- La prevalencia de HTA de bata blanca fue del 7,5%, y estos enfermos globalmente comparten características comunes con los normotensos.
- 9.- El patrón circadiano riser, se asocia a la HTA, mientras que los perfiles dipper y dipper extremo a la normotensión.

- 10.-** En este trabajo, el nadir bajo de linfocitos CD4 y los antecedentes de enfermedades indicadoras de SIDA, han sido los únicos factores inmunoviológicos relacionados con variables asociadas con la HTA.

- 11.-** La prevalencia de Enfermedad Arterial Periférica fue del 9,4%, superior a la observada en la población general y similar a la objetivada por varios autores en los enfermos infectados. Además los pacientes con EAP, presentan un RCV estratificado más alto y una mayor frecuencia del patrón circadiano riser.

REFERENCIAS

- ¹ Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymph tropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868-71.
- ² Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*. 2008;455:661-4.
- ³ Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*. 1988;239:617-22.
- ⁴ Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233:343-46.
- ⁵ Muesing MA, Smith DH, Cabradilla CD, Benton CV, Lasky LA, Capon DJ, et al. Nucleic acid structure and expression of the human AIDS/lymphadenopathy retrovirus. *Nature*. 1985;313:450-8.
- ⁶ Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: key to unraveling viral host and host cell biology. *Science*. 1998;280:1880-4.
- ⁷ Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev*. 1993;57:183-289.
- ⁸ Pace MJ, Agosto L, Graf EH, O'Doherty U. HIV reservoirs and latency models. *Virology*. 2011;411(2):344-354.
- ⁹ Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996;271(5255):1582-86.

- ¹⁰ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2014. 2014. Disponible en: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/01_Epi_slides_2014July.pdf.
- ¹¹ Sepkowitz KA. AIDS-the first 20 years. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1764-72.
- ¹² Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26:17–25.
- ¹³ Jung O, Bickel M, Ditting T, Rickerts V, Welk T, Helm EB, et al. Hypertension in HIV1infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2250-8.
- ¹⁴ Diagnosing symptomatic HIV infection and AIDS in adults. *AIDS Action*. 1993; Mar-May(20):6-8.
- ¹⁵ National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS (CDC). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-17):1-19.
- ¹⁶ Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985;1:537–40.
- ¹⁷ Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):257-64.
- ¹⁸ Alcabes P, Muñoz A, Vlahov D, Friedland GH. Incubation period of human immunodeficiency virus. *Epidemiol Rev*. 1993;15:303.
- ¹⁹ Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328(5):327-35.
- ²⁰ Oversteegen L, Shah M, Rovini H. HIV combination products. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:951-952.

- ²¹ Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):455-65.
- ²² Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337:734-39.
- ²³ Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337:725-33.
- ²⁴ HIV web study [Internet]. Washington: University of Washington. c2004-2015; [actualizada 23 May 2015; citado 21 Sep 2015]. Antirretroviral regimens; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.hivwebstudy.org/cases/antiretroviral-therapy/antiretroviral-regimens>.
- ²⁵ Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
- ²⁶ Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH/Sida en España, año 2012. Evolución 1981-2012. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2014. c2014; [actualizada Jul 2014; citado 21 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadVIH2012.pdf>

- ²⁷ GeSIDA: Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015) [Internet]. Madrid: GeSIDA; 2015[citado 21 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
- ²⁸ Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The mortality 2000 and 2005 surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:590-8.
- ²⁹ Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of HAART: New York city. *Ann Intern Med* 2006;145:397-406.
- ³⁰ Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506-12.
- ³¹ Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:245-53.
- ³² Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*. 2010;24:1228—3.
- ³³ Freiberg M, McGinnis K, Butt A, Goetz MB, Brown S, Oursler KA, et al. HIV is associated with clinically confirmed myocardial infarction after adjustment for smoking and other risk factors. En: *Proceedings of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; March 2. 2011. Paper 809.

- ³⁴ Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEhIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(12):1787-97.
- ³⁵ Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl3:S375–82.
- ³⁶ Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):40.e1–40.e16
- ³⁷ Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *Rev Clin Esp*. 2006;206:556–9.
- ³⁸ Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:292.
- ³⁹ Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in France: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS One* 2014; 9:e107451.
- ⁴⁰ Calvo-Sánchez M, Perelló R, Pérez I, Mateo MG, Junyent M, Laguno M, et al. Differences between HIV-infected and uninfected adults in the contributions of smoking, diabetes and hypertension to acute coronary syndrome: two parallel case-control studies. *HIV Med*. 2013;14(1):40-48.

- ⁴¹ Estrada V, Bernardino JI, Masiá M, Iribarren JA, Ortega A, Lozano F, et al. Cardiovascular risk factors and lifetime risk estimation in HIV-infected patients under antiretroviral treatment in Spain. *HIV Clin Trials*. 2015 Mar-Apr;16(2):57-65.
- ⁴² Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fätkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS*. 2015 Jan 14;29(2):221-9
- ⁴³ Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1045–1052.
- ⁴⁴ Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289:2978–2982.
- ⁴⁵ Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Anderson E, Basgoz N, Grinspoon S, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001;32:130–139.
- ⁴⁶ Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis*. 2009;207:524–529.
- ⁴⁷ Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, Pushkarsky T, Dubrovsky L, Mukhamedova N, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol* 2006; 4:e365.
- ⁴⁸ Paik IJ, Kotler DP. The prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:469–78.
- ⁴⁹ Hommes MJ, Romijn JA, Endert E, Eeftinck Schattenkerk JK, Sauerwein HP, et al. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism*. 1991;40:651–656.

- ⁵⁰ Rotger M, Glass TR, Junier T, Lundgren J, Neaton JD, Poloni ES, et al. Contribution of genetic background, traditional risk factors, and HIV-related factors to coronary artery disease events in HIV-positive persons. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Jul;57(1):112-21.
- ⁵¹ Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614-622.
- ⁵² Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collecton on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Oct;17(5):491-501.
- ⁵³ Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguer J, López M, Segura F, et al. Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. Cohorte CoRIS, 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Nov;30(9):517-27.
- ⁵⁴ Armah KA, Chang CC, Baker JV, Ramachandran VS, Budoff MJ, Crane HM, et al. Prehypertension, hypertension, and the risk of acute myocardial infarction in HIV-infected and -uninfected veterans. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(1):121-129.
- ⁵⁵ Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. 2013. *PLoS One* 8: e81355.
- ⁵⁶ The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372: 293–299.

- ⁵⁷ Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*. 1998;351:1328.
- ⁵⁸ D:A:D Study group, Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993–2003.
- ⁵⁹ Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723–35.
- ⁶⁰ Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1179–1184.
- ⁶¹ Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the women's interagency HIV Study. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2007 Aug 20;21(13):1739–1745.
- ⁶² De Witt S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008;31:1224–1229.
- ⁶³ Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251-4.
- ⁶⁴ Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999; 353: 2093–2099.

- ⁶⁵ El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Babiker A, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355:2283.
- ⁶⁶ Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003; 348:702.
- ⁶⁷ Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Long-term survival and serious cardiovascular events in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47:338.
- ⁶⁸ Desai M, Joyce V, Bendavid E, Olshen RA, Hlatky M, Chow A, et al. Risk of Cardiovascular Events Associated with Current Exposure to HIV Antiretroviral Therapies in a US Veteran Population. *Clin Infect Dis.* 2015 Apr 22. pii: civ316.
- ⁶⁹ Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA.* 2012;308(4):379–86.
- ⁷⁰ Armah KA, McGinni K, Baker J, Gibert C, Butt AA, Bryant KJ, et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(1):126–36.
- ⁷¹ Hsue P, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc.* 2012;1.
- ⁷² Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with AMI. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51(3):268–73.
- ⁷³ Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(3):316–22.

- ⁷⁴ Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PloS one*. 2012;7(9).
- ⁷⁵ Hsue PY, Hunt PW, Schenll A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009;23(9):1059–67.
- ⁷⁶ Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS*. 2012;26(18):2409–12.
- ⁷⁷ Van Lelyveld SF, Gras L, Kesselring A, Zhang S, De WF, Wensing AM, et al. Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. *AIDS*. 2012; 26:465.
- ⁷⁸ Drozd DR, Nance RM, Delaney JA. Lower CD4 Count and higher viral load are associated with increased risk of myocardial infarction. Presented at the 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston. March 3-6, 2014.
- ⁷⁹ Funderburg NT, Zidar DA, Shive C, Lioi A, Mudd J, Musselwhite LW, et al. Shared monocyte subset phenotypes in HIV-1 infection and in uninfected subjects with acute coronary syndrome. *Blood*. 2012; 120(23):4599–608.
- ⁸⁰ Zanni MV, Abbara S, Lo J, Wai B, Hark D, Marmarelis E, et al. Increased Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability by Coronary Computed Tomography Angiography in HIV-Infected Men. *AIDS*. 2013; 15;27(8):1263-72
- ⁸¹ Kelesidis T, Kendall MA, Yang OO, Hodis HN, Currier JS. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2012;206: 1558–1567.

- ⁸² Longenecker C, Funderburg NT, Jiang Y. Markers of inflammation and CD8 T-cell activation, but not monocyte activation, are associated with subclinical carotid artery disease in HIV-infected individuals. *HIV medicine*. 2013;14:385-90.
- ⁸³ Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV infected women. *The Journal of infectious diseases*. 2011; 203(4):452–63.
- ⁸⁴ Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al. T cell activation predicts carotid artery stiffness among HIV-infected women. *Atherosclerosis*. 2011; 217:207–213.
- ⁸⁵ Menozzi M, Zona S, Santoro A, Carli F, Stentarelli C, et al. CD4/CD8 ratio is not predictive of multi-morbidity prevalence in HIV-infected patients but identify patients with higher CVD risk. *J Int AIDS Soc*. 2014 (2);17(4 Suppl 3):19709.
- ⁸⁶ United States Renal Data System (USRDS) 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States [internet]. Washington: USRDS Coordinating Center. c2015 [citado 21 Sep 2015]. Disponible en: http://www.usrds.org/2014/view/v2_01.aspx
- ⁸⁷ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force Members. 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). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
- ⁸⁸ Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, Downs JA, Todd J, Suthanthiran M, et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. *BMC Med*. 2014 Jul 29;12:125.

- ⁸⁹ Lucas GM, Mehta SH, Atta MG, Kirk GD, Galai N, Vlahov D, et al. End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS*. 2007;21:2435–2443.
- ⁹⁰ Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS*. 2004;18:541–546.
- ⁹¹ Shah S, Weber-Shrikant E, Panesar M. Discontinuation of antiretroviral therapy causing progression to end-stage renal disease in HIV patient diagnosed with immune complex ‘lupuslike’ glomerulonephritis. *Clin Kidney J*. 2012;5:276–278.
- ⁹² Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24:1667–1678.
- ⁹³ Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial Differences in End-Stage Renal Disease Rates in HIV Infection versus Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11), 2968-74.
- ⁹⁴ Medapalli RK, Parikh CR, Gordon K, Brown ST, Butt AA, Gibert CL, et al. Comorbid diabetes and the risk of progressive chronic kidney disease in HIV-infected adults: Data from the veterans aging cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Aug 1;60(4):393–399.
- ⁹⁵ Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, Fux CA, et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS*. 2014;14;28(2):187-99.

- ⁹⁶ González A, Chocarro Á, Álvarez F, Álvarez S, Andrés B, Nava Á, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Nefrologia*. 2014;34(1):126-9
- ⁹⁷ Otero A, de Francisco ALM, Gayoso P, Garcia F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
- ⁹⁸ Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci*. 2008;335(2):89-94.
- ⁹⁹ Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS*. 2007;21:2101-10.
- ¹⁰⁰ Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1 infected patients. *AIDS*. 2007;21:1119-27.
- ¹⁰¹ Cheung CHY, Wong KM, Lee MP, Liu YL, Kwok H, Chung R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIVinfected patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3186-90.
- ¹⁰² Colson AW, Florence E, Augustijn H, Verpooten GA, Lyner L, Gheuens E. Prevalence of chronic renal failure stage 3 or more in HIV-infected patients in Antwerp: an observational study. *Act Clin Belg*. 2010;65(6):392-8.
- ¹⁰³ Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2010;380(9859): 2224-60.
- ¹⁰⁴ Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2011;53:84-91.

- ¹⁰⁵ De Socio GV, Ricci E, Maggi P, Parruti G, Pucci G, Di Biagio A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rate of Hypertension in HIV-Infected Patients: The HIV-HY Study. *Am J Hypertens*. 2014;27(2):222-8.
- ¹⁰⁶ Thiebaut R, El-Sadr WM, Friis-Moller N, Rickenbach M, Reiss P, Monforte AD, et al. Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2005;10:811–23.
- ¹⁰⁷ Palacios R, Santos J, Garcia A, CAstells E, Gonzalez M, Ruiz J, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Med*. 2006;7:10–15.
- ¹⁰⁸ Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20:1019–26.
- ¹⁰⁹ Manner IW, Troseid M, Oektedalen O, Baekken M, Os I. Low nadir CD4 cell count predicts sustained hypertension in HIV-infected individuals. *J Clin Hypertens*. 2012; 15(2):101-6.
- ¹¹⁰ Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12:1365–71.
- ¹¹¹ Manner IW, Baekken M, Kvale D, Oektedalen O, Pedersen M, Nielsen SD, et al. Markers of microbial translocation predict hypertension in HIV-infected individuals. *HIV Med*. 2013. 17;14(6):354-61.
- ¹¹² Bernardino de la Serna JI, Zamora FX, Montes ML, García-Puig J, Arribas JR. Hipertensión arterial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:32-7.

- ¹¹³ Mattana J, Siegal FP, Sankaran RT, Singhal PC. Absence of age-related increase in systolic blood pressure in ambulatory patients with HIV infection. *Am J Med Sci*. 1999;317:232-237.
- ¹¹⁴ Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, D'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the D:A:D study. *AIDS*. 2003;17:1179–93.
- ¹¹⁵ Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19:953–60.
- ¹¹⁶ Bergersen BM, Sandvik L, Dunlop O, Birkeland K, Bruun J N. Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) compared with HAART-naive and HIV-negative controls: Results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(12):731-6.
- ¹¹⁷ Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection?. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:471–7.
- ¹¹⁸ Medina-Torne S, Ganesan A, Barahona I, Crum-Cianflone NF. Hypertension is common among HIV-infected persons, but not associated with HAART. *J Intl Assoc Phys AIDS Care (Chic)*. 2012;11:20–25.
- ¹¹⁹ Coloma Conde AG, Alvarez Albarran M, Roca-Cusachs Coll A, Domingo Pedrol P, Puig Campmany M. Prevalencia de hipertension arterial y perfil lipidico en pacientes con infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(18):681-4.

- ¹²⁰ Khurana V, de la Fuente M, Bradley TP. Hypertensive crisis secondary to phenylpropanolamine interacting with tripledrug therapy for HIV prophylaxis. *Am J Med.* 1999;106: 118-9.
- ¹²¹ Cattelan AM, Trevenzoli M, Naso A, Meneghetti F, Cadrobbi P. Severe hypertension and renal atrophy associated with indinavir. *Clin Infect Dis.* 2000;30:619-21.
- ¹²² Winston A, Smith NA, Pozniack A. Hypertension associated with protease inhibitor therapy in HIV infection. *Int JSTD AIDS.* 2001;12:164.
- ¹²³ Martínez E, López Bernaldo de Quirós JC, Miralles C, Podzamczar D. Considerations on the increase in blood pressure among antiretroviral-naive patients starting HAART. *AIDS.* 2007;21:384–6.
- ¹²⁴ Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: Prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2003;21:1377–82.
- ¹²⁵ Blanco-Quintana F, García T, Soriano V. Síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (I). Características generales y etiopatogenia. *Rev Clin Esp.* 2002;202:27-31
- ¹²⁶ Jericó C, Knobel H, Montero M, Sorli ML, Guelar A, Gimeno JL, et al. Hypertension in HIV-Infected Patients: Prevalence and Related Factors. *Am J Hypertens.* 2005;18:1396-1401.
- ¹²⁷ Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS.* 2001;15:2001-10.
- ¹²⁸ Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Hypertension in an urban HIV-positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy. *J Hypertens.* 2008;26:2126–2133.

- ¹²⁹ Martinez E, Arribas JR, Lopez-Aldeguer J, Gutierrez F, Miralles C, Lozano F, et al. Factors associated with a high cardiovascular risk in HIV-infected patients in Spain: A multicenter, nation-wide, cross-sectional study. Abstracts of the International AIDS Conference. Boston; 2005. Poster 870.
- ¹³⁰ Myerson M1, Poltavskiy E, Armstrong EJ, Kim S, Sharp V, Bang H. Prevalence, treatment, and control of dyslipidemia and hypertension in 4278 HIV outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;6:370-377.
- ¹³¹ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón 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). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
- ¹³² Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348: 2407–2415.
- ¹³³ Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.
- ¹³⁴ Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2000;35:844.
- ¹³⁵ Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation*. 2001;103(21):2579.
- ¹³⁶ O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988;2:397.

- ¹³⁷ Llisterri JL, Alonso FJ, Gorostidi M, De la Sierra A, Sobrino J, Segura J, et al. Aportación del proyecto CARDIORISC al manejo del paciente hipertenso de Atención Primaria en España. *SEMERGEN*. 2007;33:495-501.
- ¹³⁸ Cohen CN, Filho FM, de Fátima Gonçalves M, Gomes MB. Early alterations of blood pressure in normotensive and normoalbuminuric Type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;53(2):85-90.
- ¹³⁹ Phillips RA, Sheinart KF, Godbold JH, Mahboob R, Tuhim S. The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population. *Am J Hypertens*. 2000;13:1250-1255.
- ¹⁴⁰ Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognosis significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24 h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002; 20: 2183-9.
- ¹⁴¹ Mediavilla García JD, Fernández-Torres C, Arroyo A, Jiménez-Alonso J. Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. *An Med Interna*. 2007;24:61-6.
- ¹⁴² Palatini P, Graniero GR, Canali C, Rossi G, de Toni R, Santonastaso M et al. Relationship between albumin excretion rate, ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:1796-1800.
- ¹⁴³ Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *SAMPLE Study Group. Study on ambulatory monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. Circulation*. 1997;95:1464-70.

- ¹⁴⁴ Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793–801.
- ¹⁴⁵ Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a populationbased study. *Hypertension*. 2005;45:499-504.
- ¹⁴⁶ Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *Journal of Hypertension*. 1992;10:875-878.
- ¹⁴⁷ Kario K, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, et al. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease. *Am J Hypertens*. 2004;17:668-675.
- ¹⁴⁸ Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852-860.
- ¹⁴⁹ Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *Br Med J*. 1994;308:630-2.
- ¹⁵⁰ Baekken M, Os I, Stenehjem A, Sandvik L, Oektedalen O. Association between HIV infection and attenuated diurnal blood pressure rhythm in untreated hypertensive individuals. *HIV Med*. 2009;10(1):44-52.
- ¹⁵¹ Manner IW, Baekken M, Oektedalen O, Sandvik L, Os I. Effect of HIV duration on ambulatory blood pressure in HIV-infected individuals with high office blood pressure. *Blood Press*. 2010;19(3):188-95.
- ¹⁵² De Socio GV, Bonfanti P, Martinelli C, Ricci E, Pucci G, Marinoni M, et al. Negative influence of HIV infection on day-night blood pressure variability. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:356-60.

- ¹⁵³ Tornero C, Ventura A, Mafe M. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en el paciente VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(9):664-5.
- ¹⁵⁴ Bernardino JI, Mora M, Zamora FX, Arribas B, Montes ML, Pascual-Pareja F, et al. Hypertension and isolated office hypertension in HIV-infected patients determined by ambulatory blood pressure monitoring: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(1):54-9.
- ¹⁵⁵ Borkum M, Wearne N, Alfred A, Dave JA, Levitt NS, Rayner B. Ambulatory blood pressure profiles in a subset of HIV-positive patients pre and post antiretroviral therapy. *Cardiovasc J Afr.* 2014;25(4):153-7.
- ¹⁵⁶ Suárez C, Lozano FS (coordinadores), Bellmunt S, Camafort M, Díaz S, Mancera J, et al. Guía española de consenso multidisciplinar en Enfermedad Arterial Periférica de extremidades inferiores. 1ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012.
- ¹⁵⁷ Leng GC, Fowkes FGR. The Edinburgh claudication questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:1101-1109.
- ¹⁵⁸ Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208.
- ¹⁵⁹ Gutierrez F, Bernal E, Padilla S, Hernandez I, Masia M: Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22(11):1369-1371.
- ¹⁶⁰ Sharma A, Holman S, Pitts R, Minkoff HL, Dehovitz JA, Lazar J. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Med.* 2007;8:555-60.

- ¹⁶¹ Bernal E, Masiá M, Padilla S, Hernández I, Gutiérrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:126-127.
- ¹⁶² Johns K, Saeedi R, Mancini GB, Bondy G. Ankle brachial index screening for occult vascular disease is not useful in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26:955-959.
- ¹⁶³ Canalejo E, Cabello N, Perales I, Allodi S, Sánchez-Purificación A. Enfermedad arterial periférica asintomática estimada mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con infección por el VIH: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:672-8.
- ¹⁶⁴ Periard D, Cavassini M, Taffé P, Chevalley M, Senn L, Chapuis C, et al. High prevalence of peripheral arteria disease in HIV-infected. *Clin Infect Dis*. 2008;46:761-7.
- ¹⁶⁵ Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sánchez MA, Valdivielso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1043-1046.
- ¹⁶⁶ Salas D, Olalla J, Del Arco A, De la Torre J, Prada JL, Pombo M, et al. Factores asociados a índice tobillo-brazo alterado en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1. *Med Clin*. 2010;135:533-536.
- ¹⁶⁷ Qaqa AY, Debari VA, Elkersh K, Sison R, Isbitan A, Mohammad N, et al. Epidemiologic aspects of abnormal ankle brachial index in the HIV infected population. *Int Angiol*. 2012;31:227-233.
- ¹⁶⁸ Mauri M, Borrallo RM, Almada G, Carbó M, Solé R, García E. Enfermedad arterial periférica y factores de riesgo vascular en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: comparación entre los atendidos en el hospital y en un centro penitenciario. *Clín Invest Arterioscl*. 2014; 26(3): 115-121.

- ¹⁶⁹ Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin.* 2007;128(5):184-96.
- ¹⁷⁰ Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2006; 37:577-617.
- ¹⁷¹ Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C y cols. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación Española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Publica.* 2008;82(6):581-616.
- ¹⁷² Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem.* 2003;49:1258-71.
- ¹⁷³ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- ¹⁷⁴ Gorostidi M, Santamaría R, Alcazar R, Fernández-Fresnedo G, Galceran JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34(3):302-316.
- ¹⁷⁵ Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión.* 2005;22:353-62.
- ¹⁷⁶ Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of Advanced Age in HIV Infection: Looking for an Age Cut-Off. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2012;28:800-6.

- ¹⁷⁷ Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7:4-10.
- ¹⁷⁸ Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1120-6.
- ¹⁷⁹ Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res.* 2015;38(1):1-7.
- ¹⁸⁰ Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens.* 2007;25:1590-6.
- ¹⁸¹ Kayrak M, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Ayhan SS, Kaya Z, Ari H, et al. Exaggerated blood pressure response to exercise - A new portent of masked hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(8):560-8.
- ¹⁸² Taner A, Unlu A, Kayrak M, Tekinalp M, Ayhan SS, Arıbaş A, et al. The value of serum asymmetric dimethylarginine levels for the determination of masked hypertension in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2013;228(2):432-7.
- ¹⁸³ Saeed S, Waje-Andreassen U, Fromm A, Oygarden H, Gerdtts E. Masked Hypertension in Ischemic Stroke Patients. *Circulation.* 2014; 130: A13994.
- ¹⁸⁴ Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Friz HP, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension.* 2009; 54: 226–232.
- ¹⁸⁵ Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int.* 2013;30(3):355-410.

- ¹⁸⁶ Mikkelsen KL, Wiinberg N, Høegholm A, Christensen HR, Bang LE, Nielsen PE, et al. Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate: a study in 352 normotensive Danish subjects. *Am J Hypertens*. 1997;10:483.
- ¹⁸⁷ Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J*. 1986; 111:932.
- ¹⁸⁸ Perkins KA, Epstein LH, Marks BL, Stiller RL, Jacob RG. The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. *N Engl J Med*. 1989;320:898–903.
- ¹⁸⁹ Benowitz NL, Sharp DS. Inverse relation between serum cotinine concentration and blood pressure in cigarette smokers. *Circulation*. 1989; 80:1309.
- ¹⁹⁰ Segura J, Gorostidi M. Evidencias generadas por el proyecto CARDIORISC. *Hipertens riesgo vasc*. 2010;27(Supl 1):4-8.
- ¹⁹¹ Fernández-Montero JV, Barreiro P, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of CV disease in HIV-positive patients. *J Viral Hepat* [Internet]. 2015 [citado 12 Oct 2015]. Sep 21. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12447/abstract;jsessionid=2FFB1F653E310F47A7EE96600166E7FB.f03t01>.
- ¹⁹² White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1991;9:S39-S41.
- ¹⁹³ Mulè G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, et al. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit*. 2001;6:115-23.
- ¹⁹⁴ O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31:1731–1768.

¹⁹⁵ 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; 117:743-53.

¹⁹⁶ Cuende JI. Edad vascular derivada del SCORE y Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66:241.

¹⁹⁷ Forés R, Alzamora MT, Pera G, Torán P, Urrea M, Heras A. Concordancia entre 3 métodos de medición del índice tobillo-brazo para el diagnóstico de arteriopatía periférica. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:335-340.

ANEXO 1: CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES. Fuente: Documento de consenso de GeSIDA respecto al TAR en adultos con infección por el VIH (Enero 2015)²⁷.

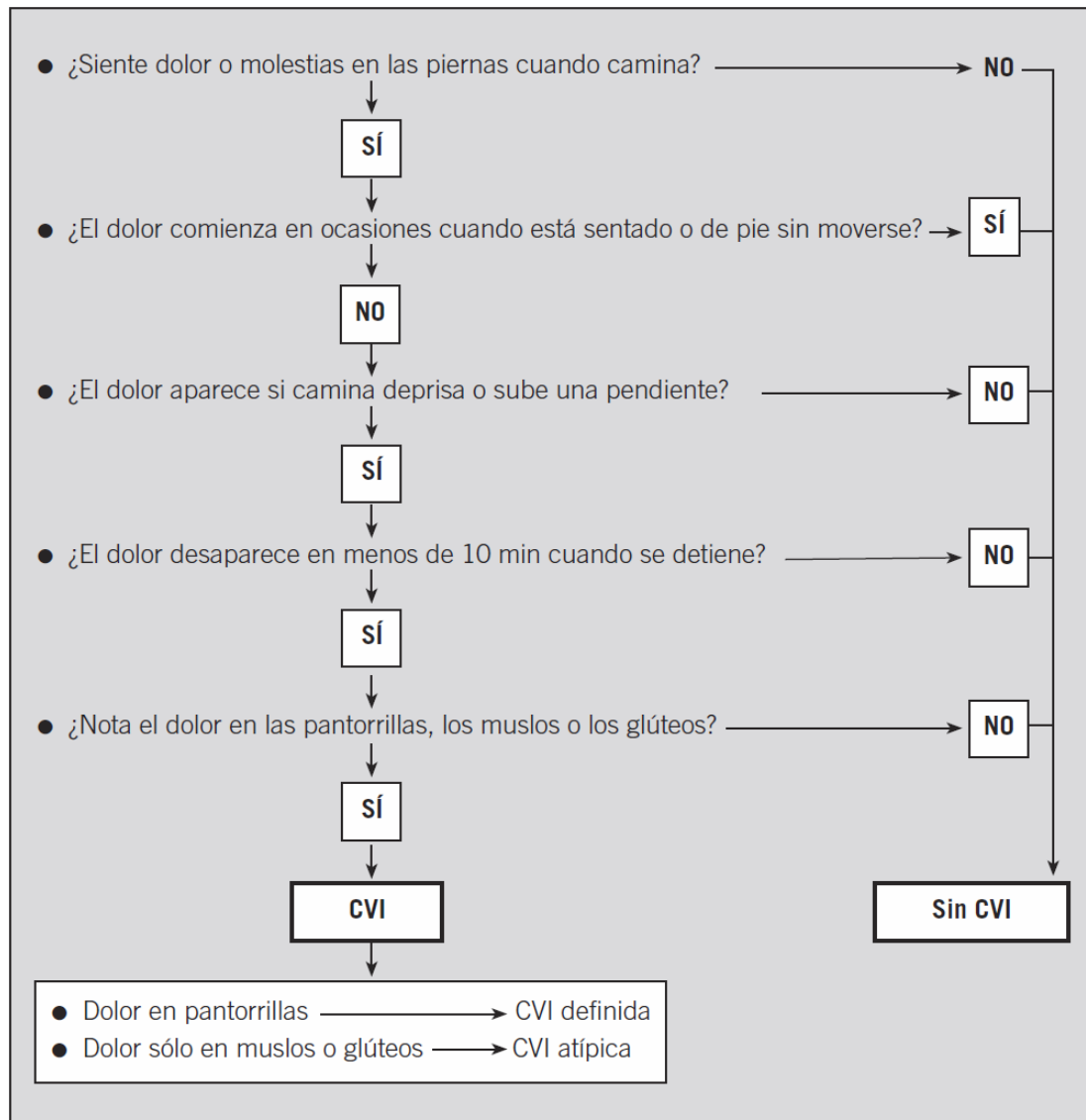
Familia	Fármaco	Abreviatura
ITIAN Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos	ABACAVIR	ABC
	DIDANOSINA	ddI
	EMTRICITABINA	FTC
	LAMIVUDINA	3TC
	ESTAVUDINA	d4T
	TENOFOVIR	TDF
	ZIDOVUDINA	ZDV
ITINAN Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos	EFAVIRENZ	EFV
	ETRAVIRINA	ETR
	DELAVIRDINA	DLV
	RILPIVIRINA	RPV
	NEVIRAPINA	NVP
IP Inhibidores de la Proteasa	ATAZANAVIR	ATZ
	INDINAVIR	IDV
	LOPINAVIR	LPV
	RITONAVIR	RTV
	SAQUINIVIR	SQV
	DARUNAVIR	DRV
	FOSAMPRENAVIR	FPV
	TIPRANAVIR	TPV
IF Inhibidores de la Fusión	ENFUVIRTIDA	T-20
II Inhibidores de la Integrasa	DOLUTEGRAVIR	DTG
	ELVITEGRAVIR	EVG
	RALTEGRAVIR	RAL
IE Inhibidores de la Entrada o Antagonistas del correceptor CRR5	MARAVIROC	MVR

ANEXO 2: FACTORES DIFERENTES DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTA QUE INFLUYEN EN EL PRONÓSTICO, UTILIZADOS PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL. Fuente: Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la HTA. 2013⁸⁷.

Factores de riesgo
<i>Sexo masculino</i>
<i>Edad (varones, ≥ 55 años; mujeres, ≥ 65 años)</i>
<i>Tabaquismo</i>
Dislipemias
<i>Colesterol total $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dl), y/o</i>
<i>cLDL $> 3,0$ mmol/l (115 mg/dl), y/o</i>
<i>cHDL: varones, $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl); mujeres, $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dl), y/o</i>
<i>Triglicéridos $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)</i>
<i>Glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl)</i>
<i>Prueba de tolerancia a la glucosa, alterada</i>
<i>Obesidad (IMC ≥ 30)</i>
<i>Obesidad abdominal (en caucásicos, perímetro abdominal: varones, ≥ 102 cm; mujeres, ≥ 88 cm)</i>
<i>Historia familiar de ECV prematura (varones, < 55 años; mujeres, < 65 años)</i>
Daño orgánico asintomático
<i>Presión de pulso (en ancianos) ≥ 60 mmHg</i>
<i>HVI electrocardiográfica (índice de Sokolow-Lyon $> 3,5$ mV; RaVL $> 1,1$ mV; producto de la duración por el voltaje de Cornell > 244 mV²ms), o</i>
<i>HVI ecocardiográfica (índice de MVI: varones, > 115 g/m² ASC; mujeres, > 95 g/m² ASC)*</i>
<i>Grosor de la pared carotídea (GIM $> 0,9$ mm) o placa</i>
<i>PWV carotídeofemoral > 10 m/s</i>
<i>Índice tobillo-brazo $< 0,9$</i>
<i>Microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o cociente albúmina/creatinina (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (preferiblemente en muestra matinal de orina)</i>
Diabetes mellitus
<i>Glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) en dos mediciones repetidas, y/o</i>
<i>HbA_{1c} $> 7\%$ (53 mmol/mol) y/o</i>
<i>Glucemia poscarga $> 11,0$ mmol/l (198 mg/dl)</i>
Enfermedad CV o renal manifiesta
<i>Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico; hemorragia cerebral; accidente isquémico transitorio</i>
<i>EC: infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria con ICP o CABG</i>
<i>IC, incluida la IC con fracción de eyección conservada</i>
<i>EAP sintomática en extremidades inferiores</i>
<i>ERC con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² ASC; proteinuria (> 300 mg/24 h)</i>
<i>Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, papiledema</i>
ASC: área de superficie corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; GIM: grosor íntima-media; HbA _{1c} : glucohemoglobina; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; MVI: masa ventricular izquierda; PA: presión arterial; PWV: velocidad de la onda de pulso; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.
*Riesgo máximo de HVI concéntrica: índice aumentado de la MVI con un cociente grosor parietal/radio $> 0,42$.

ANEXO 3: CUESTIONARIO DE EDIMBURGO MODIFICADO PARA LA CLAUDICACIÓN

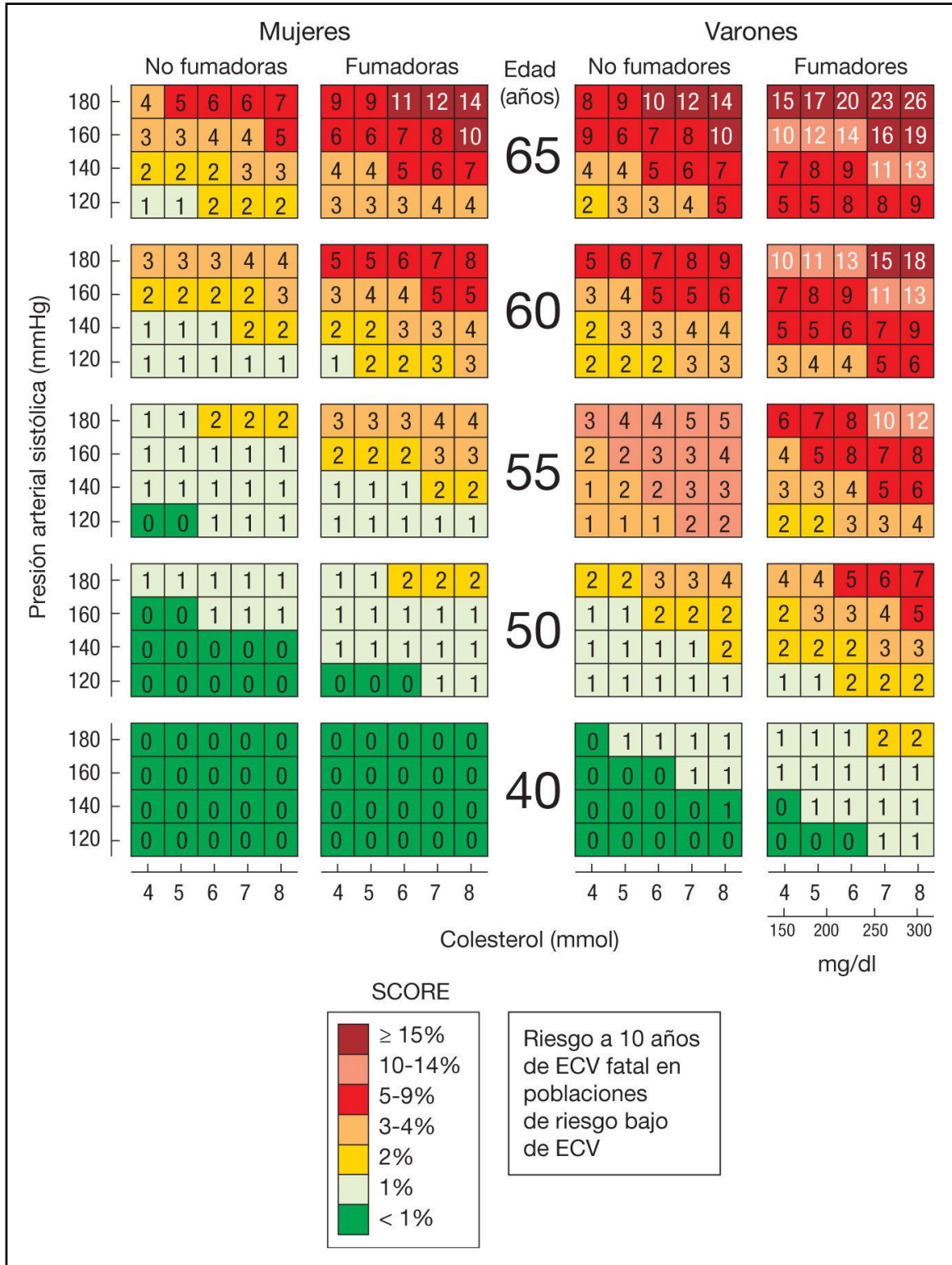
VASCULAR INTERMITENTE. Fuente: Leng et al¹⁵⁷.



ANEXO 4: TABLA SCORE DE RIESGO A LOS 10 AÑOS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

MORTAL EN LAS REGIONES DE EUROPA DE BAJO RIESGO. Fuente: Guía Europea de Prevención

Cardiovascular en la práctica clínica. 2008¹⁷¹.



ANEXO 5: VALORES DE REFERENCIA Y UNIDADES UTILIZADAS DE LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS ANALIZADAS.

PARÁMETRO		MUESTRA	VALOR DE REFERENCIA	UNIDADES
Hematocrito	Htco	Suero	40-54	%
Urea	Ur	Suero	5-50	mg/dl
Creatinina	Cr	Suero	0,5-1,5	mg/dl
Fósforo	P	Suero	2,5-4,5	mg/dl
Triglicéridos	TG	Suero	50-200	mg/dl
Colesterol total	CT	Suero	110-200	mg/dl
Colesterol LDL	cLDL	Suero	0-130	mg/dl
Colesterol HDL	cHDL	Suero	40-60	mg/dl
Proteinuria	A/CR	Orina	< 30	mg/g
Glucosuria		Orina	0-15	mg/dl
Hematuria		Orina	< 0	céls/campo
Proteína C reactiva	PCR	Suero	0-3	mg/L