

ARTÍCULO ORIGINAL

Tejido adiposo epicárdico en personas que viven con VIH: ¿una ventana hacia el riesgo cardiovascular?

Recibido: 13/12/22 Aceptado: 7/3/23

Maximiliano Castro¹, Lucía Ubrigo¹, Elisa Butarelli¹, Hugo Miño¹,
Florencia Cogliano¹, Luz Rodeles², Roberto Savarino³, Alejandro Crespo^{1,3}.

RESUMEN

Introducción: En las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (PVVIH) se han descrito desregulaciones metabólicas que podrían vincularse a un mayor riesgo cardiovascular.

Objetivo: Evaluar el espesor del tejido adiposo epicárdico (ETA) y la relación del mismo con parámetros clínicos y bioquímicos de riesgo cardiovascular en adultos que viven con VIH, comparados con controles seronegativos.

Materiales y métodos: Observacional, inclusión prospectiva. Se incluyeron PVVIH >18 años y controles seronegativos para VIH, a los cuales se les midió el espesor de TAE en dos ejes por ecocardiograma transtorácico, así como el espesor de íntima media carotídea por ecografía doppler color.

Resultados: 75 pacientes, 58,7% del sexo masculino, edad de 36 años (RIQ 22). 50,7% con VIH (CD4+: 512 células/mm³ RIQ 382; 80% indetectables). IMC de 25,2 kg/m² (RIQ 5,3) y circunferencia de cintura de 88,5 cm (DS 12,4), sin diferencias. Las PVVIH tuvieron menor HDL, mayor proteína C reactiva, mayor dímero D y mayor glucemia en ayunas. El ETA fue mayor en las PVVIH (4,05 vs. 3,49 mm p=0,021), y se correlacionó con la edad, glucemia en ayunas y dímero D. En las PVVIH, se correlacionó con insulinemia, índice HOMA2-IR, HDL-c y dímero D. El tratamiento con Efavirenz se asoció a un mayor ETA.

Conclusión: Las PVVIH presentaron mayor inflamación sistémica de bajo grado y un mayor espesor de TAE que los controles sanos, el cual se asoció en este grupo a insulinoresistencia.

Palabras clave: Tejido adiposo; inflamación; VIH; ecocardiografía; metabolismo.

¹ Servicio de Clínica Médica, Hospital Iturraspe, Santa Fe, Argentina.

² Centro de Estudios en Salud Global (CeSaG), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

³ Centro de Especialidades Médicas de Santa Fe, Santa Fe, Argentina.

Autor para correspondencia: Maximiliano Castro.
Florentino Ameghino 528, Paraná, Entre Ríos, Argentina.
mgabrielcastro@outlook.com

Los autores declaran que no recibieron financiamiento. Todo el material presentado a continuación, así como las figuras y tablas, son de producción original de los autores.

El material presentado en el presente manuscrito no ha sido presentado para evaluación en otra instancia incompatible con el reglamento.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se constituye actualmente en una pandemia, que conlleva altos gastos en salud pública (1). Si bien la principal causa de morbilidad está dada por las infecciones oportunistas, en la actualidad el aumento de supervivencia que trae aparejada la terapia antirretroviral (TAARV) pone en evidencia la influencia de esta infección en el desarrollo de las llamadas patologías crónicas no transmisibles (2).

A partir de la descripción en los últimos años de una asociación entre la infección crónica por el VIH y un mayor riesgo cardiovascular (RCV) (3), esta se ha convertido en un área de trabajo sobre la cual se ha puesto la lupa de la comunidad científica.

Se han propuesto diversas hipótesis fisiopatológicas para explicar el RCV aumentado. Dentro de ellas, se proponen inicialmente tres: un aumento de la frecuencia de hábitos poco saludables (como el tabaquismo) (4); el efecto de los fármacos administrados en la TAARV (5) y el estado de inflamación crónica que conlleva una infección sistémica persistente con mayor o menor grado de control y de viremia, como ha sido descrito en otras patologías (6).

Con respecto a la hipótesis del estado proinflamatorio crónico, se ha observado en población general que el mismo, ya sea de causa metabólica o infecciosa, conlleva un mayor riesgo de aterosclerosis, eventos coronarios y muerte. La inflamación por sí misma presenta un perfil proaterogénico como así también promueve la dislipemia aterogénica y la insulinoresistencia (7).

En las personas que viven con VIH (PVVIH) se ha observado, en particular, que el estado proinflamatorio sistémico, así como RCV, aumentan de manera inversamente proporcional al nivel de CD4+. Sin embargo, estudios en población élite controladora, la cual no presenta el confusor de la TAARV, también muestran un perfil proinflamatorio y de RCV, que se presumen secundarios a la necesidad de montar una respuesta inflamatoria importante para el control de la carga viral o bien por efectos directos en el tejido linfóide asociado a mucosas y pasaje permisivo de lipopolisacáridos bacterianos al torrente sanguíneo, lo que deriva en aumentos de interleucinas (8).

Las PVVIH se constituyen entonces en una población numerosa con un aumento reciente en su expectativa de vida, con mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Este aumento del riesgo cardiovascular podría asociarse a un deterioro en su calidad de vida y a mayores gastos en salud pública. Sin embargo, actualmente carecemos de herramientas que permitan identificar a subgrupos de mayor riesgo, pasibles de intervención.

Respecto a esto, en población general se ha descrito el espesor del tejido adiposo epicárdico (TAE) como el mejor indicador de grasa visceral total en comparación con el gold standard de medición, que es la resonancia magnética nuclear (9). Así también, el TAE es un tejido hormonalmente activo, con un perfil dislipemizante, proinflamatorio y de insulinoresistencia (10), asociado en múltiples trabajos con RCV y coronariopatía (11). Dentro de las opciones para su medición se encuentran: la resonancia magnética nuclear, la tomografía y la ecocardiografía doppler. Este último método se destaca debido a su alta correlación con el gold standard, su accesibilidad y reproducibilidad con operadores entrenados (9).

Sin embargo, es escasa la literatura que avala su utilización en PVVIH (12). Por lo tanto, nos planteamos como **objetivo** evaluar el espesor del tejido adiposo epicárdico (TAE) y la relación del mismo con parámetros clínicos y bioquímicos de riesgo cardiovascular en adultos con infección crónica por el VIH, comparados con controles seronegativos para VIH.

Materiales y métodos

Se condujo un estudio observacional, transversal y de inclusión prospectiva en un centro ambulatorio público de derivación de la provincia de Santa Fe, Argentina, entre 2020 y 2022. A través de un muestreo no probabilístico de conveniencia se incluyeron pacientes de tal manera que se configuraron dos grupos —de estudio con serología positiva para VIH, y contra VIH negativo— de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

- Criterios de inclusión: personas entre 18-65 años que brinden su consentimiento 1) VIH positivos con diagnóstico serológico por ELISA de 4° generación y confirmación con carga viral (PVVIH), los que se dividen de acuerdo al número de CD4+, utilizando un corte de 200 células (en un recuento nuevo o me-

nor a 3 meses); 2) controles con serología para VIH negativa.

- Criterios de exclusión: pacientes <18 años y >65 años; embarazadas; pacientes con colagenopatías y enfermedades sistémicas, a mencionar: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, vasculitis, amiloidosis, entre otras; cirrosis hepática; enfermedades infecciosas crónicas a excepción del VIH; cáncer activo; enfermedades oportunistas marcadoras de sida que no se encuentren resueltas (definido como reactivos de fase aguda en su nadir por más de un mes); eventos cardiovasculares previos; obesidad con IMC mayor a 30 kg/m²; enfermedad renal crónica con clearance de creatinina menor a 30 ml/min; diabetes; y uso de corticoterapia.

El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia de la institución involucrada así como por el Comité de Bioética de la Provincia de Santa Fe. Los pacientes debieron firmar un consentimiento informado para la inclusión en el estudio, el cual se condujo de acuerdo a la normativa provincial, nacional y de acuerdo las guías internacionales de buena práctica en investigación con seres humanos (ICH GCP y Declaración de Helsinki).

Para el análisis de los pacientes incluidos se realizaron las siguientes determinaciones:

- Clínicas: sexo; edad; talla; peso; IMC; circunferencia de cintura; circunferencia de cadera; tensión arterial; hábito tabáquico, etílico y consumo de drogas ilícitas; comorbilidades; antecedente de enfermedad cardiovascular; medicación utilizada (incluyendo TAARV); realización de actividad física; antecedentes familiares de enfermedad cardíaca temprana y condición socioeconómica.
- Química básica de rutina (incluyendo función renal y hepatograma).
- Análisis bioquímicos específicos: 1) lipidograma; 2) glucemia en ayunas; 3) insulinemia concomitante (medida por inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas); 4) proteína C reactiva cuantitativa (por método inmunoturbidimétrico potenciado por látex); 5) determinación de dímero D (por ensayo fluorescente ligado a enzimas); 6) y fibrinogenemia.
- Ecocardiografía transtorácica con medición de tejido adiposo epicárdico según técnica descrita por Iacobellis *et al.* (9). Se midió en eje corto y eje largo, unificando ambos valores en indicador combinado (promedio). También se realizó ecografía doppler de

vasos de cuello con medición de íntima de arteria carotídea, realizadas en todos los casos por el mismo operador.

Se calculó el score de Framingham, según protocolo original (13), con una calculadora online (disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/calculator-cardiovascular-risk-assessment-10-year-general-cardiovascular-disease-females-framingham-2008-paper>). Debido a que la fórmula no admite ingresar un valor de edad menor a 30 años, se sobreestimó el riesgo de los pacientes menores.

Se calculó también el score Globorisk ya que agrega como característica a evaluar el país de origen de los pacientes (14) (calculadora online disponible en: <http://www.globorisk.org/calc/officeform>).

Para el diagnóstico de síndrome metabólico, así como para categorizar las variables HDL-C, trigliceridemia, circunferencia de cintura, tensión arterial y glucemia, se utilizó la definición de la American Heart Association/National Lung, Heart and Blood Institute (2005) (15, 16). Para definir los niveles óptimos de LDL-c se utilizó la definición del Adult Treatment Panel III (17).

Se calculó el índice aterogénico según el protocolo original como $\log_{10}(\text{TG}/\text{HDL})$ en mmol/L (18). Los valores se categorizaron en línea con publicaciones previas que evaluaron la relación del mismo con eventos cardiovasculares: categoría 1 (<-0,40), categoría 2 (-0,40 a 0,04), categoría 3 (0,04 a 0,50) y categoría 4 (>0,50) (19).

Se calcularon el índice HOMA2-IR (insulinorresistencia) y el índice HOMA2-Beta (insulinosecreción) (20, 21). La selección del programa HOMA2 para el cálculo de insulinorresistencia se basa en su potencialidad para brindar respuestas no lineales y en su mayor adecuación a la fisiología subyacente a las variaciones de glucemia (22). Los valores del HOMA2-IR se obtuvieron utilizando el calculador brindado por la Diabetes Trials Unit de la Universidad de Oxford (disponible en <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>). Si bien no existen puntos de corte estandarizados, se eligió para el índice HOMA2-IR 1,67 y para HOMA2-B 73%, en base al percentil 75 y 25, respectivamente, en un estudio nacional (23). El punto de corte de 1,67 se vincula estrechamente con el de 1,80 coincidente con el percentil 90 en una publicación del Estudio Brasileño de Síndrome Metabólico (24).

Se utilizó como punto de corte del espesor combinado del TAE 5 mm debido a que es el valor que se ha descrito como asociado a enfermedad coronaria (25, 26).

Análisis estadístico: La distribución de los resultados numéricos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados distribuidos normalmente fueron presentados como media \pm SD, y analizados estadísticamente mediante pruebas t de dos vías (para datos no apareados) o mediante ANOVA seguido por la prueba post-hoc de Scheffé, Tukey y Bonferroni, según corresponda.

Los que no cumplieron con la condición de normalidad fueron presentados como mediana e intervalo intercuartílico y analizados con pruebas no paramétricas (Mann-Whitney, Wilcoxon, Friedman) según corresponda. Las diferencias entre proporciones (variables cualitativas) fueron evaluadas mediante pruebas de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Un valor $p < 0,05$ fue considerado como significativo (pruebas de 2 colas). Se utilizó para esto el programa SPSS Statistics 25.

Resultados

Se incluyeron 75 pacientes, con un 50,7% ($n=38$) con serología positiva para VIH. El 58,7% ($n=44$) fue del sexo masculino, con una mediana de edad de 36 años (RIQ 22), en ambos casos sin diferencias entre los grupos. Las principales características clínicas de los pacientes se observan en la Tabla 1.

La mediana de años de diagnóstico de las PVVIH fue de 7,00 (RIQ 7,50). La totalidad de los mismos se encontraba en tratamiento con TAARV, y el 50% ($n=19$) con utilización de Efavirenz. La mediana de CD4+ fue de 512 células/mm³ (RIQ 382), y el 80% ($n=24$) de pacientes se presentaron con carga viral indetectable.

El 22,7% ($n=17$) de los pacientes era tabaquista, con un 54,1% ($n=40$) de sedentarismo.

La mediana de riesgo cardiovascular a los 10 años medido por el score de Framingham fue del 2,25% (RIQ 8,29), de manera similar al riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a los 10 años medido por el score Globorisk (2% RIQ 4,75).

El índice de masa corporal fue de 25,2 kg/m² (RIQ 5,3) y la circunferencia de cintura de 88,5 cm (DS 12,4), sin diferencias entre los grupos. El 21,4% ($n=15$) tuvo una circunferencia de cintura considerada de riesgo.

El 13,5% ($n=10$) cumplieron con el diagnóstico de síndrome metabólico, sin diferencia entre los grupos.

No hubo diferencias en tensión arterial sistólica ni diastólica.

Las principales características de laboratorio se observan también en la Tabla 1.

Si bien en esta muestra la media de HDL-c en hombres se mantuvo en niveles aceptables (42,7 \pm 8,83 mg/dL), en mujeres se encontró por debajo del rango normal (48,9 \pm 14,4 mg/dL).

El 27,1% ($n=19$) presentó triglicéridos en valores mayores a los recomendados.

Solo el 63,8% ($n=44$) se encontró en un rango óptimo de LDL-c.

En comparación con los pacientes seronegativos, las PVVIH tuvieron menores niveles de HDL (42,1 \pm 7,91 mg/dL vs. 47,9 \pm 13,8 mg/dL, $p=0,038$), lo que aumentó a un 60,6% ($n=20$) el número de pacientes con bajos niveles de HDL-c en este grupo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en colesterol total, LDL-c ni en trigliceridemia. Tampoco hubo diferencias en índice aterogénico entre los grupos. El 43,3% ($n=29$) de los pacientes se presentaron en las dos categorías inferiores de índice aterogénico, mientras que ningún paciente se presentó en la cuarta categoría.

La glucemia en ayunas fue significativamente mayor en el grupo de PVVIH (98,4 \pm 9,56 mg/dL vs. 92,2 \pm 14,8 mg/dL, $p=0,037$). El índice HOMA2-IR fue numéricamente superior en las PVVIH (1,42 RIQ 0,960 vs 1,02 RIQ 0,900, $p=0,157$), al mismo tiempo que numéricamente en ese grupo hubo una mayor proporción con insulinoresistencia (34,4% vs 24,3%, $p=0,359$), pero sin significancia estadística (Gráfico 1). Tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa en el índice HOMA2-Beta, con una mediana de 103,3% (RIQ 50).

Tabla 1. Principales características clínicas y bioquímicas de los PVVIH y los controles. Valores expresados en media +/- desvío estándar o mediana (rango intercuartílico, RIQ), según correspondiera.

| | Total (n=75) | Controles (n=37) | PVVIH (n=38) | valor p |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|--------------|
| Sexo % (n) | Masculino 58,7% (n=44) | Masculino 48,6% (n=18) | Masculino 68,4% (n=26) | NS |
| Edad (años) | 36,0 (RIQ 22,0) | 33,0 (RIQ 22,5) | 39,0 (RIQ 21,0) | NS |
| IMC (peso/talla) | 25,2 (RIQ 5,30) | 25,0 (RIQ 4,48) | 26,1 (RIQ 6,05) | NS |
| Circ. cintura (cm) | 88,5 +/- 12,4 | 87,25 +/- 15,0 | 89,6 +/- 9,92 | NS |
| Sedentarismo | 45,9% (n=34) | 52,8% (n=19) | 39,5% (n=15) | NS |
| Score FINDRISK | 4,00 (RIQ 6,75) | 4,00 (RIQ 6,25) | 5,00 (RIQ 7,00) | NS |
| Tabaquismo | 22,7% (n=17) | 13,5% (n=5) | 31,6% (n=12) | NS |
| Etilismo | 10,7% (n=8) | 2,70% (n=1) | 18,4% (n=7) | 0,027 |
| TAS (mmHg) | 120 (RIQ 22,0) | 120 (RIQ 29,5) | 120 (RIQ 20,0) | NS |
| TAD (mmHg) | 80,0 (RIQ 14,0) | 80,0 (RIQ 10,0) | 80,0 (RIQ 10,0) | NS |
| Score Framingham (% riesgo) | 2,25 (RIQ 8,29) | 1,80 (RIQ 7,31) | 3,21 (RIQ 8,62) | NS |
| Score Globorisk (% riesgo) | 2,00 (RIQ 4,75) | 2,00 (RIQ 5,00) | 4,00 (RIQ 3,75) | NS |
| Colesterol total (mg/dL) | 177 +/- 40,9 | 184 +/- 43,5 | 171 +/- 37,5 | NS |
| LDLc (mg/dL) | 115 +/- 35,4 | 116 +/- 35,8 | 115 +/- 35,5 | NS |
| Trigliceridemia (mg/dL) | 112 (RIQ 65,5) | 113 (RIQ 64,8) | 110 (RIQ 71,8) | NS |
| HDLc mg/dL (n 68) | 45,0 +/- 11,6 | 47,9 +/- 13,8 | 42,1 +/- 7,91 | 0.038 |
| Índice aterogénico (TG/HDL) | 0,042 +/- 0,242 | 0,020 +/- 0,285 | 0,065 +/- 0,189 | NS |
| Glucemia en ayunas (mg/dL) | 95,2 +/- 12,8 | 92,2 +/- 14,8 | 98,4 +/- 9,56 | 0.037 |
| Insulinemia (mUI/L) | 9,29 (RIQ 7,27) | 8,20 (RIQ 7,02) | 10,5 (RIQ 7,23) | NS |
| HOMA2-IR | 1,23 (RIQ 1,00) | 1,02 (RIQ 0,900) | 1,42 (RIQ 0,960) | NS |
| HOMA2-Beta | 103 (RIQ 50,0) | 111 (RIQ 39,5) | 96,5 (RIQ 53,4) | NS |
| Proteína C reactiva (mg/L) | 1,00 (RIQ 3,00) | 0,590 (3,70) | 1,00 (3,00) | 0.033 |
| Fibrinógeno | 250 (RIQ 195) | 242 (RIQ 116) | 295 (RIQ 213) | NS |
| Dimero D (ug UEF/mL) | 0.190 +/- 0,170 | 0.120 (RIQ 0,190) | 0.190 (RIQ 0,100) | 0.018 |
| Espesor TAE combinado (mm) | 3,77 +/- 1,03 | 3,49 +/- 0,917 | 4,05 +/- 1,06 | 0,021 |
| Espesor de íntima media combinado (mm) | 0,683 (RIQ 0,160) | 0.740 (RIQ 0,120) | 0.675 (RIQ 0,170) | NS |

La PCR cuantitativa fue mayor en las PVVIH (1,00 RIQ 3,00 mg/L vs. 0,590 RIQ 3,70 mg/L, p=0,033) (Gráfico 1).

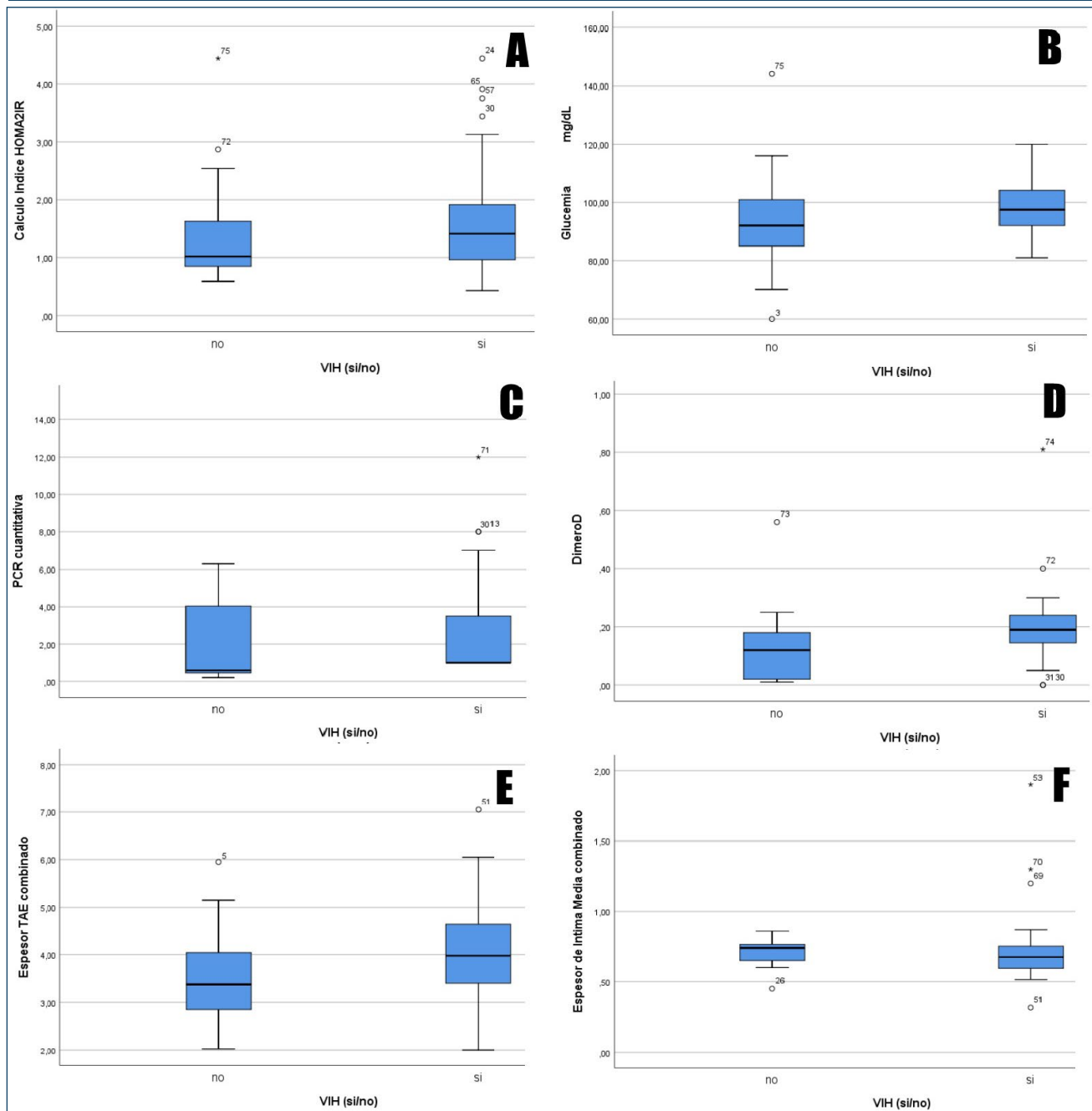
Si bien no hubo diferencias en el valor de fibrinogénea, el dímero D estuvo significativamente más elevado en las PVVIH (0,190 RIQ 0,100 ug UEF/mL v.s 0,120 RIQ 0,190 ug UEF/mL, p=0,026) (Gráfico 1).

El espesor combinado del TAE fue mayor en las PVVIH (4,05 +/- 1,06 mm vs 3,49 +/- 0,917 mm, p=0,021) (Gráfico 1). Sólo 5 pacientes tuvieron un espesor combinado de TAE considerado de riesgo coronario, de los cuales 4

tenían VIH. No hubo diferencias significativas en espesor de íntima media carotídea promediado.

El espesor combinado de TAE se correlacionó positivamente con la edad en años (r=0,328, p=0,006), pero en el subgrupo de PVVIH no se correlacionó con años de diagnóstico. No se correlacionó con IMC, ni con circunferencia de cintura. Con respecto a las variables de laboratorio, de manera general se relacionó a mayor glucemia en

Gráfico 1. Diagramas de cajas. Se comparan de acuerdo al estado serológico (PVVIH: sí; controles: no) las siguientes variables: A. índice HOMA2-IR, $p=0,157$; B. glucemia en ayunas (mg/dL); $p=0,037$; C. proteína C reactiva cuantitativa (mg/L), $p=0,033$; D. dímero D (ug UEF/ml), $p=0,026$; E. espesor de tejido adiposo epicárdico combinado (mm).

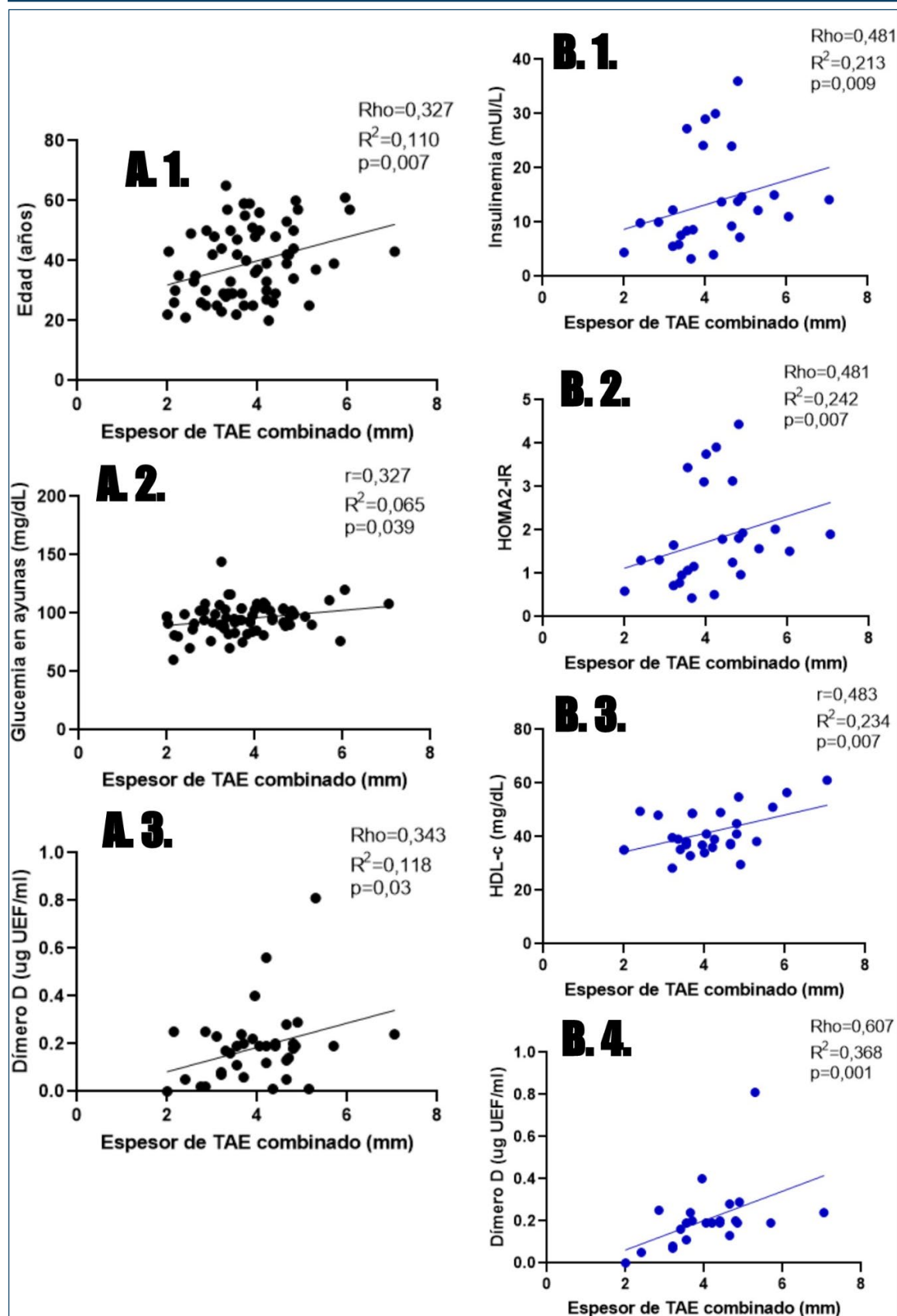


ayunas ($r=0,256$, $p=0,038$) y mayores niveles de dímero D ($\rho=0,343$, $p=0,30$) (Gráfico 2). No se vio relación con el espesor de íntima media carotídea promediado, si bien el número de mediciones de dicho espesor fue menor entre los controles ($n=13$).

En el grupo de PVVIH, en particular, el espesor combinado de TAE se correlacionó con mayor insulinemia ($\rho=0,481$,

$p=0,01$) e índice HOMA2-IR ($\rho=0,492$, $p=0,008$). Se relacionó positivamente a HDL-c ($r=0,483$, $p=0,008$), sin encontrarse relación con LDL-c, colesterol total, triglicéridemia ni con índice aterogénico. La relación vista en la muestra en general con dímero D fue mayor en este subgrupo ($\rho=0,607$, $p=0,001$) (Gráfico 2).

Gráfico 2. Diagramas de dispersión. Relación entre el espesor del tejido adiposo epicárdico (TAE, mm) y características clínico-bioquímicas. A. Sobre el total de la muestra: 1. edad (años); 2. glucemia en ayunas (mg/dL); 3. dímero D (ug UEF/mL). B. En PVVIH: 1. insulinemia (mUI/L); 2. HOMA2-IR; 3. HDL-C (mg/dL); 4. dímero D (ug UEF/mL).



Los pacientes en tratamiento con Efavirenz tuvieron mayor espesor combinado de TAE (4,46 +/-1,09 mm vs. 3,59 +/-0,841 mm, $p=0,015$). Se vio relacionado también con un mayor dímero D (0,200 RIQ 0,050 ug UEF/mL vs 0,145 RIQ 0,200 ug UEF/mL, $p=0,043$) y a menor HDL-c (38,67 +/-5,85 mg/dL vs 45,2 +/-8,41 mg/dL, $p=0,14$), sin cambios en IMC, circunferencia de cintura ni de las otras variables bioquímicas. Tampoco se relacionó con el espesor de íntima media carotídea.

Discusión

En las PVVIH se ha descrito, como se mencionó anteriormente, un estado de inflamación sistémica de bajo grado (27-29). La relación entre la misma y en nivel de CD4+ no se ha esclarecido totalmente, mientras que podría asociarse de manera directamente proporcional a la viremia (30, 31). Es de destacar que aun cuando en nuestra muestra la mayoría de los pacientes presentaban carga viral indetectable —debido a la dificultad de incluir pacientes no adherentes sin enfermedades oportunistas asociadas— las PVVIH presentaron mayores niveles de PCR como marcador de inflamación sistémica. Esto, en conjunto con el hecho de que para la determinación de la misma se han descrito limitaciones tanto analíticas como poblacionales (32, 33), en parte podría explicar el hecho de que no se haya observado una relación estadísticamente significativa entre la PCR, el índice HOMA2-IR ni con el espesor de TAE, aun cuando en la literatura el estado proinflamatorio crónico se encuentra vinculado a insulinoresistencia (34).

El grupo de PVVIH presentó mayor glucemia en ayunas, dímero D y un mayor índice HOMA2-IR, si bien esta última sin significancia estadística. Esto se podría explicar en parte por el hecho de que el grupo de PVVIH presentó una mayor heterogeneidad en sus variables bioquímicas que su contraparte, por lo que será necesario una mayor inclusión de pacientes para ser esclarecido. La asociación del VIH con alteraciones glucídicas (35) y lipídicas ya han sido descritas, así como su asociación con marcadores de activación del sistema de la coagulación (36).

Aún cuando la inflamación sistémica de bajo grado se encuentra estrechamente relacionada a la obesidad central (34), los estrictos criterios de inclusión del presente estudio, al excluir pacientes con obesidad con el objetivo de evitar su efecto confusor en el inmunometabolismo, puede ser la causa de que las PVVIH no presentaran una mayor circunferencia de cintura que los controles. Sin embargo,

sí presentaron mayor espesor de TAE que los controles. En este sentido, cabe destacar que el TAE no sólo es un buen predictor de grasa visceral total sino que, mientras que en situaciones fisiológicas normales tiene una alta actividad metabólica, termogénica (similar al tejido adiposo marrón) y potencialmente cardioprotectiva, este puede virar su fenotipo ante situaciones patológicas y volverse dañino para el miocardio y las arterias coronarias. Así también, su espesor se relaciona a síndrome metabólico y a hígado graso (37).

Si bien en el total de la muestra, sin separar por serología, el espesor de TAE no encontró la correlación esperable con insulinoresistencia, sí se asoció a mayor glucemia en ayunas. Sin embargo, las características del grupo control pueden haber influenciado al buscar asociaciones lineales utilizando el total de la muestra. En efecto, seleccionando sólo el grupo con VIH, **el espesor de TAE se correlacionó con insulinemia e índice HOMA2-IR**, al tiempo que duplicó la asociación ($Rho=0,607$) con **dímero D**, resaltando un potencial **perfil proinflamatorio** en estos pacientes.

Así también cabe destacar que, más allá de la inflamación sistémica de bajo grado observada, el tratamiento con Efavirenz —cuyo uso se encontraba presente en un 50% de las PVVIH— se asoció a un mayor espesor de TAE, a menores niveles de HDL-c y a mayor dímero D, pero no a alteraciones del metabolismo glucídico. Si bien estas últimas asociaciones se han descrito en la bibliografía (38), el espesor de TAE podría ser una variable interviniente no descrita con anterioridad. Sin embargo, existe la posibilidad de un sesgo de selección debido a que los pacientes que continuaban con Efavirenz (en general dentro del esquema ATRIPLA) eran aquellos que se mantenían con supresión viral y sin alteraciones significativas del metabolismo lipídico, pero mayormente sin nuevos tratamientos iniciados con estas drogas en los últimos años.

Finalmente, para el presente estudio, y debido a la característica transversal del mismo y a los costos que implicaría una cohorte de pacientes jóvenes cuya variable objetivo sea el desarrollo de eventos cardiovasculares, se eligió como subrogado el espesor de la íntima media carotídea, el cual es un indicador de aterosclerosis sistémica. Sin embargo, no se encontró diferencia entre los grupos, probablemente porque independientemente de las alteraciones metabólicas encontradas, los pacientes en ambos grupos eran jóvenes y con bajo porcentaje de síndrome metabólico, hipertensión arterial, así como de dislipemia aterogénica medida e insulinoresistencia, al categorizar el índice aterogénico y el índice HOMA2-IR.

Conclusión

Las PVVIH presentaron un perfil metabólico caracterizado por mayor inflamación sistémica de bajo grado y un mayor espesor de TAE que los controles seronegativos para VIH, en ausencia de diferencia en otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad central. El espesor del TAE se asoció en este grupo a insulinoresistencia y a alteración del sistema de la coagulación. Por otro lado, el uso de Efavirenz se asoció tanto a un mayor espesor del TAE como a alteraciones del metabolismo lipídico.

Si bien es necesario continuar el estudio para poder desarrollar modelos que expliquen las relaciones mecánicas entre las diferentes variables involucradas, los hallazgos descriptos remarcan la importancia de estas líneas de investigación. Así mismo, estos datos apoyan la relevancia de la atención integral del paciente que vive con VIH, incorporándose el enfoque de evaluación metabólica a su control clínico en pos de implementar acciones preventivas en el eje del riesgo cardiovascular.

Finalmente, vale resaltar que este es uno de los pocos estudios disponibles en la literatura que han abordado el papel del espesor del TAE en PVVIH.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal del Hospital Iturraspe y del Centro de Especialidades Médicas de Santa Fe por haber permitido la realización del presente estudio.

Referencias

1. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV*. diciembre de 2019;6(12):e831-59.
2. van Heerden A, Barnabas RV, Norris SA, Micklesfield LK, van Rooyen H, Celum C. High prevalence of HIV and non-communicable disease (NCD) risk factors in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *J Int AIDS Soc*. octubre de 2017;20(2).
3. d'Ettore G, Ceccarelli G, Pavone P, Vittozzi P, De Girolamo G, Schietroma I, et al. What happens to cardiovascular system behind the undetectable level of HIV viremia? *AIDS Res Ther*. 27 de abril de 2016;13(1):21.
4. Diaz P, Ferketich A. Smoking and HIV: confronting the epidemic. *Lancet HIV*. 1 de marzo de 2018;5(3):e109-10.
5. Lipshultz SE, Mas CM, Henkel JM, Franco VI, Fisher SD, Miller TL. HAART to heart: highly active antiretroviral therapy and the risk of cardiovascular disease in HIV-infected or exposed children and adults. *Expert Rev Anti Infect Ther*. junio de 2012;10(6):661-74.
6. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Weiss LM, Chua S, Albanese C, Machado FS, et al. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. julio de 2009;104(Suppl 1):219-25.
7. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari CG. Inflammation and cardiovascular disease. *World J Transl Med*. 31 de enero de 2019;8(1):1-8.
8. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS Lond Engl*. 1 de junio de 2009;23(9):1059-67.
9. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de noviembre de 2003;88(11):5163-8.
10. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. noviembre de 2011;22(11):450-7.
11. Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, Talman A, Hettige T, Cameron JD, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue and High-Risk Plaque Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 23 de agosto de 2017;6(8):e006379.
12. Iacobellis G, Sharma AM, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue is related to carotid intima-media thickness and visceral adiposity in HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Curr HIV Res*. marzo de 2007;5(2):275-9.
13. 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*. 12 de febrero de 2008;117(6):743-53.
14. Ueda P, Woodward M, Lu Y, Hajifathalian K, Al-Wotayan R, Aguilar-Salinas CA, et al. Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 de marzo de 2017;5(3):196-213.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 25 de octubre de 2005;112(17):2735-52.
16. Ramírez-López LX, Aguilera AM, Rubio CM, Aguilar-Mateus ÁM. Síndrome metabólico: una revisión de criterios internacionales. *Rev Colomb Cardiol*. 25 de febrero de 2022;28(1):5885.
17. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol Nutr*. 1 de mayo de 2004;51(5):254-65.
18. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem*. octubre de 2001;34(7):583-8.
19. Kim SH, Cho YK, Kim YJ, Jung CH, Lee WJ, Park JY, et al. Association of the atherogenic index of plasma with cardiovascular risk beyond the traditional risk factors: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 22 de mayo de 2022;21(1):81.
20. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution

- by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*. noviembre de 1979;28(11):1086-96.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. julio de 1985;28(7):412-9.
22. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. diciembre de 1998;21(12):2191-2.
23. Buccini GS, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulino-secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2: Interpretación de los datos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. marzo de 2008;45(1):03-21.
24. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFP de L, Queiroz EC de, *et al*. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. marzo de 2009;53(2):281-7.
25. Mustelier JV, Rego JOC, González AG, Sarmiento JCG, Riverón BV. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. agosto de 2011;97(2):122-9.
26. Akyol B, Boyraz M, Aysoy C. Relationship of Epicardial Adipose Tissue Thickness with Early Indicators of Atherosclerosis and Cardiac Functional Changes in Obese Adolescents with Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. septiembre de 2013;5(3):156-63.
27. Bloch M, John M, Smith D, Rasmussen TA, Wright E. Managing HIV-associated inflammation and ageing in the era of modern ART. *HIV Med*. octubre de 2020;21 Suppl 3:2-16.
28. Hearps AC, Maisa A, Cheng WJ, Angelovich TA, Lichtfuss GF, Palmer CS, *et al*. HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 24 de abril de 2012;26(7):843-53.
29. Kamat A, Misra V, Cassol E, Ancuta P, Yan Z, Li C, *et al*. A Plasma Biomarker Signature of Immune Activation in HIV Patients on Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE*. 17 de febrero de 2012;7(2):e30881.
30. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, *et al*. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 15 de junio de 2010;201(12):1788-95.
31. Falasca F, Di Carlo D, De Vito C, Bon I, d'Ettoire G, Fantauzzi A, *et al*. Evaluation of HIV-DNA and inflammatory markers in HIV-infected individuals with different viral load patterns. *BMC Infect Dis*. 22 de agosto de 2017;17(1):581.
32. Moutachakkir M, Lamrani Hanchi A, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 de abril de 2017;75(2):225-9.
33. Mcdade TW, Tallman PS, Madimenos FC, Liebert MA, Cepon TJ, Sugiyama LS, *et al*. Analysis of variability of high sensitivity C-reactive protein in lowland Ecuador reveals no evidence of chronic low-grade inflammation. *Am J Hum Biol*. 2012;24(5):675-81.
34. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H, *et al*. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Insulin Resistance in Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de diciembre de 2007;92(12):4569-74.
35. Feeney ER, Mallon PWG. Insulin resistance in treated HIV infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. junio de 2011;25(3):443-58.
36. Freiberg MS, Bebu I, Tracy R, So-Armah K, Okulicz J, Ganesan A, *et al*. D-Dimer Levels before HIV Seroconversion Remain Elevated Even after Viral Suppression and Are Associated with an Increased Risk of Non-AIDS Events. *PloS One*. 2016;11(4):e0152588.
37. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. junio de 2015;11(6):363-71.
38. Sinxadi PZ, McIlleron HM, Dave JA, Smith PJ, Levitt NS, Haas DW, *et al*. Plasma Efavirenz Concentrations Are Associated With Lipid and Glucose Concentrations. *Medicine (Baltimore)*. 15 de enero de 2016;95(2):e2385.

Epicardial adipose tissue in people living with HIV: a window towards cardiovascular risk?

Introduction: For people living with Human Immunodeficiency Virus (PLHIV), metabolic deregulations have been described, which could be related to a higher cardiovascular risk.

Objective: To assess the epicardial adipose tissue thickness (EATT), and the relationship between this value and clinical and biochemical parameters of cardiovascular risk in adults living with HIV, if compared to a healthy control group.

Methods: Observational, with prospective inclusion. It included PLHIV >18 years and seronegative controls. All of them had their EAT measured in two axes by transthoracic echocardiogram, as well as the carotid intima-media thickness determined by color doppler ultrasound.

Results: 75 patients, 58.7% male, age of 36 years (RIQ 22). 50.7% patients with HIV (CD4+ of 512 cells/mm³; and 80% undetectable). BMI was of 25.2 kg/m² and waist circumference of 88.5 cm, without between-groups differences. PLHIV had lower HDL, higher C reactive protein, higher D-dimer and higher fasting blood glucose. EATT was higher in PLHIV (4.05 vs 3.49 mm, p=0.021), and this correlated with age, fasting blood glucose and D-dimer. In PLHIV, it correlated with insulinemia, HOMA2-IR index, HDL-c ; and D-dimer. Treatment with Efavirenz was associated with a higher EATT.

Conclusion: PLHIV presented increased systemic inflammation of low grade and higher EATT than the seronegative control group. EATT was associated in PLHIV to insulin resistance.

Keywords: Adipose tissue; inflammation; HIV; echocardiography; metabolism.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>