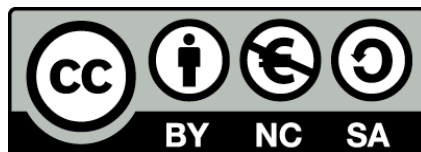




UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**Enfermedad cardiovascular en la infección  
por el virus de la inmunodeficiencia humana. Factores  
implicados, tratamiento antirretroviral y utilidad  
de marcadores de ateromatosis subclínica**

Ana González Cordon



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- NoComercial – CompartirIgual 4.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - NoComercial – CompartirIgual 4.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.

# **Tesis Doctoral**

**Enfermedad cardiovascular en la infección  
por el virus de la inmunodeficiencia humana.**

**Factores implicados, tratamiento  
antirretroviral y utilidad de marcadores de  
ateromatosis subclínica**

Ana González Cordon

Facultad de Medicina  
Universitat de Barcelona  
2019



**Enfermedad cardiovascular en la infección  
por el virus de la inmunodeficiencia humana.  
Factores implicados, tratamiento  
antirretroviral y utilidad de marcadores de  
ateromatosis subclínica.**

Tesis presentada por  
**Ana González Cordón**  
para optar al grado de Doctora en Medicina

Dirigida por  
**Dr. Esteban Martínez Chamorro**



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional  
Junio 2019



# Agradecimientos

Quiero dar las gracias de todo corazón al Dr. Esteban Martínez, por su guía en la ardua tarea de elaborar la tesis y por su apoyo constante. Por acompañarme y ayudarme a encontrar el mejor enfoque. No se me ocurre mejor director de tesis. Por sus palabras de aliento en los momentos difíciles y sobretodo por confiar en mí y mostrarme siempre su apoyo y reconocimiento.

Al Dr. Pep Mallolas per obrir-me les portes d'Hospital de Dia, on tant he après com a metge i com a persona. Per continuar mantenint-me la confiança al llarg d'aquests anys en que hem viscut tants canvis.

A la Berta, la Montse i la Maria, estimat Fondo Sur, excelents professionals i millors persones, per compartir preocupacions i anhels i demostrar que una altra manera de fer les coses és possible.

A todas las compañeras y compañeros de Hospital de Dia por compartir el día a día, trabajando codo con codo. El trabajo en equipo nos hace más grandes.

A tots els companys i companyes del servei d'Infeccions actuals i passats, perquè de tots he après coses.

Als membres del grup d'ITS, perquè el treball conjunt és molt enriquidor, i en especial a la Dra. Mercè Alsina, per mostrar-me el seu reconeixement i el seu inestimable recolzament.

A las personas con las que he compartido alegrías y penas, la vida en definitiva. A las amigas y amigos que han estado ahí en los momentos difíciles, a las buenas y a las malas.

A Anabel, porque a pesar de la cantidad de años que han pasado, seguimos teniendo esa conexión que hace que nos pongamos a hablar como si fuera ayer la última vez que nos vimos.

A Gemma, tan lluny i tan a prop, per haver estat sempre, tot i les tempestes que ens envoltaven.

A la Maria i el Sergio, per rebre'm i rebre'ns sempre com si fossim de la família.

A los Bernabeu y a los Diaz (en sentido amplio) por haberme abierto las puertas y hacerme sentir una más de la familia desde el primer día.

A mi padre, a pesar de nuestras diferencias, o serán semejanzas, por apoyarme en los momentos difíciles, por estar ahí. Te quiero, no me faltes.

A mi madre, por ser puntal y referencia, por apoyarme siempre y siempre estar ahí. Te quiero.

A Jordi, por su inestimable ayuda con la maquetación y edición (prometo aprender a usar LaTeX!). Por su apoyo, moral y logístico, porque sin él no habría conseguido el tiempo para escribir la tesis. Por querer ser mejor por mí, por nosotros. No te rindas. Te quiero.

A Pau y a Júlia, porque sois mi mayor reto y lo más importante de mi vida. Por las horas robadas, trabajando en la tesis. “¿Ya has acabado la tesis, mamá?” ¡Ahora sí, cariño! Por enseñarme algo nuevo cada día y hacerme mejor persona. ¡Os quiero tanto!







# Resumen

La infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica y en este contexto, las comorbilidades asociadas cobran un papel destacado. Entre ellas las enfermedades cardiovasculares, tienen un papel predominante. Diferentes aspectos propios de la infección por VIH y del tratamiento antirretroviral intervienen en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en este contexto. Marcadores subrogados de ateromatosis subclínica, como la ecografía carotídea o medidas de rigidez arterial, son de utilidad para estudiar el impacto de diferentes factores en la salud cardiovascular.

El objetivo principal de esta tesis es estudiar los principales factores que influyen en la salud cardiovascular de personas con infección por VIH y evaluar el potencial impacto de diferentes fármacos antirretrovirales, a nivel metabólico y de marcadores subrogados de ateromatosis subclínica. Para ello se diseñaron varios estudios.

El primer estudio compara una pauta de tratamiento antirretroviral de inicio con darunavir/ritonavir frente a atazanavir/ritonavir, ambos con tenofovir/emtricitabina. No se encontraron diferencias significativas en los cambios en colesterol total, LDL ni HDL. Se observó un mayor aumento de triglicéridos, asociado a resistencia a la insulina con atazanavir, aunque no está clara la implicación clínica que estas diferencias pueden tener.

En el segundo estudio, observamos que la grasa corporal aumentó más en los pacientes tratados con atazanavir, pero se encontró un mayor aumento de la grasa de extremidades y del tejido adiposo subcutáneo, no del tejido adiposo visceral, lo que podría implicar un balance global positivo a nivel metabólico y cardiovascular.

El tercer estudio, evalúa la progresión de ateromatosis subclínica y mostró que el grosor de la íntima media carotídea tendió a progresar más rápidamente en pacientes que iniciaron tratamiento con darunavir/ritonavir. Sin embargo, la escala de riesgo cardiovascular de Framingham fue el único factor asociado con una mayor progresión tras ajustar por factores basales, lo que sugiere que, en esta población, a pesar de tener un riesgo cardiovascular bajo, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales tendrían un papel más importante que el tratamiento antirretroviral recibido u otros factores asociados a la infección por VIH en la progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica. No encontramos relación entre los niveles de bilirrubina y la progresión de ateromatosis subclínica.

El cuarto estudio evalúa el impacto de la sustitución de fármacos inhibidores de la proteasa por dolutegravir en la salud cardiovascular, medida por la evolución de marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular (ecografía carotídea y rigidez arterial) en pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral virológicamente suprimidos. La sustitución del inhibidor de proteasa por dolutegravir no mostró cambios significativos en el grosor de la íntima media carotídea. Sin

embargo, se observó una tendencia a cambios favorables en pacientes con mayor riesgo cardiovascular o cuando cambiaban a partir de un inhibidor de proteasa diferente a darunavir o atazanavir, lo que sugiere que los pacientes con mayor riesgo cardiovascular podrían beneficiarse con esta estrategia de cambio de tratamiento.

No observamos diferencias en los marcadores de función vascular entre las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral en ninguno de los estudios.

El quinto estudio evalúa la evolución de diferentes biomarcadores asociados a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en personas infectadas por VIH tras la sustitución de inhibidores de proteasa por dolutegravir. El cambio a dolutegravir se asoció a descensos en sCD14, PCRus y LDL-oxidada, lo que teóricamente comportaría un beneficio a nivel cardiovascular, pero también a un descenso de la adiponectina lo que tendría un efecto opuesto. Es probable que más allá del perfil lipídico de cada fármaco antirretroviral existan otras interacciones a nivel metabólico, de inflamación o de otro tipo, que comporten diferentes impactos en la salud cardiovascular de esta población.

Los resultados encontrados sugieren que en el contexto actual, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales pueden tener un papel fundamental en la progresión de ateromatosis subclínica más allá del tratamiento antirretroviral utilizado y de factores relacionados con el VIH.

# Índice

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>III</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>XI</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA .....	3
1.1. <i>Epidemiología e historia natural de la infección por VIH .....</i>	3
1.2. <i>Tratamiento antirretroviral .....</i>	4
2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR E INFECCIÓN POR VIH.....	7
2.1. <i>Epidemiología de la enfermedad cardiovascular e infección por VIH .....</i>	7
2.2. <i>Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en la infección por VIH.....</i>	8
2.3 <i>Factores de riesgo cardiovascular tradicionales e infección por VIH.....</i>	9
2.4. <i>Papel del VIH en la enfermedad cardiovascular .....</i>	12
2.5. <i>Papel del tratamiento antirretroviral en la enfermedad cardiovascular.....</i>	15
3. ATEROMATOSIS SUBCLÍNICA .....	20
3.1. <i>Utilidad y técnicas diagnósticas .....</i>	20
3.2. <i>Ecografía carotídea .....</i>	21
3.3. <i>Rigidez arterial .....</i>	44
<b>II. HIPÓTESIS.....</b>	<b>51</b>
<b>III. OBJETIVOS.....</b>	<b>55</b>
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
TRABAJO 1 .....	63
TRABAJO 2 .....	75
TRABAJO 3 .....	91
TRABAJO 4 .....	101
TRABAJO 5 .....	129
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>139</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>153</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>157</b>



## Abreviaturas

ABC/3TC	Abacavir/Lamivudina
ACC	Arteria carótida común
ACE	Arteria carótida externa
ACI	Arteria carótida interna
AIx	Índice de aumento aórtico, Augmentation Index, por sus siglas en inglés
AIx@75	Índice de aumento aórtico normalizado a 75 latidos por minuto, en inglés
AP	Augmentation Pressure, por sus siglas en inglés
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AVC	Accidente vascular cerebral
AZT	Zidovudina
BC	Bulbo carotídeo
Colesterol-HDL	Lipoproteína de alta densidad
Colesterol-LDL	Lipoproteína de baja densidad
CV	Cardiovascular
DAD	Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
DDI	Didanosina
DMF	Dilatación mediada por flujo (FMD: Flow mediated dilation)
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
ECV	Enfermedad cardiovascular
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
GIM-ACC	Grosor de la íntima media en arteria carótida común
GIM	Grosor de la íntima media
GIMc	Grosor de la íntima media carotídea
HOMA	HOmeostatic Model Assessment, por sus siglas en inglés
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular 1, en sus siglas en inglés
II	Inhibidores de integrasa
IL-6	Interleuquina 6

IMC	Índice de masa corporal
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir
IRRa	Incidencia relativa ajustada
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MACS	Multicenter AIDS Cohort Study
NRI	Índice de mejoría neta de reclasificación, Net Reclassification Index, siglas en inglés
PCR	proteína C reactiva
PCRus	Proteína C reactiva ultrasensible
PET	Tomografía por emisión de positrones
PP	Presión de pulso o Pulse Pressure, en inglés
PVVIH	Personas que viven con el VIH
RR	Riesgo relativo
sCD14	CD14 soluble
sd-LDL	Partículas de LDL pequeñas y densas, small and denser LDL, por sus siglas en inglés
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Tratamiento antirretroviral
TAS	Tejido adiposo subcutáneo
TAV	Tejido adiposo visceral
TC	Tomografía computerizada
TDF/FTC	Tenofovir/Emtricitabina
VCAM-1	Molécula de adhesión de células vasculares 1, en sus siglas en inglés
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VOP	Velocidad de la onda del pulso (PWV: Pulse Wave Velocity)
VOPcf	Velocidad de onda de pulso carótido-femoral
WIHS	Women's Interagency HIV Study







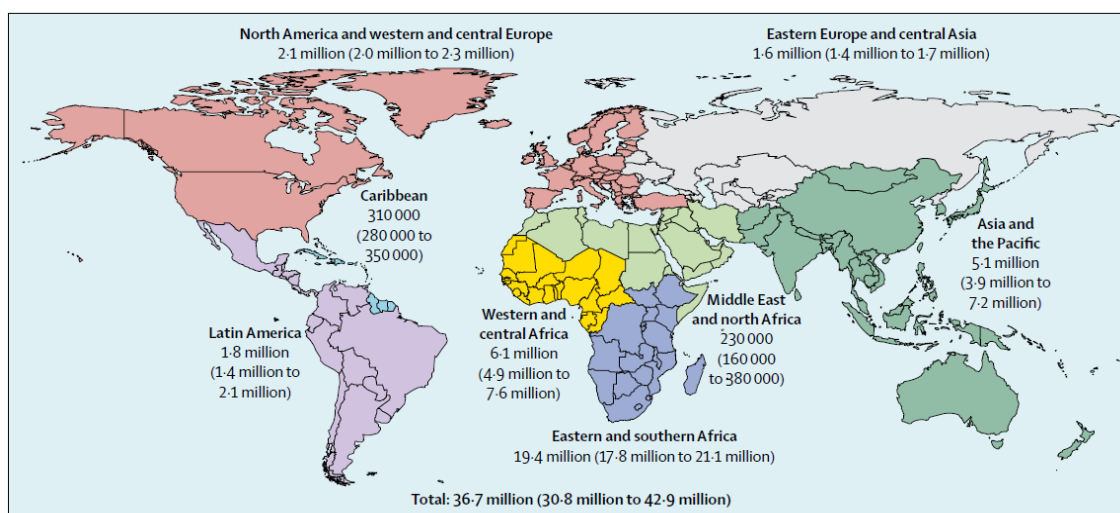
# **I. Introducción**



## 1. Virus de la inmunodeficiencia humana

### 1.1. Epidemiología e historia natural de la infección por VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. A principios de los años 80 se describieron casos de inmunodeficiencias graves en hombres que tenían sexo con hombres en grandes ciudades en el contexto de lo que posteriormente se denominaría síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) [1,2]. Pocos años después se identificó el virus causante, el VIH [3,4]. Desde entonces se calcula que más de 75 millones de personas han adquirido la infección y que 36.7 millones de personas viven actualmente con el virus en todo el mundo. De estos, 25.6 millones se concentran en África subsahariana, donde ocurren hasta 2 terceras partes de los nuevos casos [5]. (**Figura 1**) Existen dos subtipos de VIH, el VIH-1 y el VIH-2, siendo el primero el de mayor potencial patogénico y el causante de la inmensa mayoría de las infecciones mundiales [1,2] y al que nos referiremos en este trabajo.



**Figura 1.** Estimación de niños y adultos viviendo con el VIH en 2016. Ghosn et al. Lancet 2018; 392: 685–97. Fuente: UNAIDS [2].

Las principales vías de transmisión del VIH son las relaciones sexuales no protegidas, la exposición parenteral a sangre infectada y la transmisión vertical perinatal, con variaciones en función del área geográfica o el grupo de riesgo [5]. A nivel mundial, las relaciones heterosexuales no protegidas siguen siendo la principal vía de transmisión. Sin embargo, en Europa occidental y América del norte, las relaciones sexuales entre hombres son actualmente la principal fuente de nuevas infecciones [6]. La historia natural de la infección por VIH no tratada es bien conocida. El VIH causa un progresivo deterioro del sistema inmunológico, caracterizado por una pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ y

otras alteraciones inmunológicas. Al cabo de los años se alcanza una situación de inmunodeficiencia severa con la aparición de las infecciones oportunistas o neoplasias que caracterizan el estadio de SIDA [7,8] con una elevada mortalidad. El tiempo medio de evolución hasta alcanzar esta fase avanzada es de unos 10 años, aunque hay personas que pueden presentar una progresión acelerada en sólo 2 años y un pequeño porcentaje pueden no progresar o progresar muy lentamente [8–10].

El tratamiento antirretroviral combinado utilizado de forma correcta es altamente eficaz en el control sostenido de la replicación viral, permitiendo una recuperación inmunológica y disminuyendo de forma dramática el riesgo de SIDA. En las personas con acceso al tratamiento antirretroviral (TAR), la mortalidad por eventos SIDA ha disminuido de forma drástica [11,12]. Sin embargo, la introducción del TAR también trajo aparejada la aparición de efectos secundarios, incluyendo alteraciones de la distribución de grasa corporal y alteraciones metabólicas, con el potencial aumento de patología cardiovascular, entre otros problemas.

En los últimos años, la morbilidad y mortalidad por patologías no directa o clásicamente relacionadas con la infección por VIH (lo que se ha dado en llamar eventos no-SIDA), supera la causada por eventos-SIDA en las personas con infección por VIH en tratamiento [13–16]. Entre los eventos no-SIDA destaca entre otros la enfermedad cardiovascular, como comentaremos más adelante. La carga de enfermedad cardiovascular en personas que viven con el VIH (PVVIH) se ha multiplicado en las últimas décadas en todo el mundo [17].

## 1.2. Tratamiento antirretroviral

En la actualidad, existen 28 fármacos antirretrovirales comercializados en España. Se agrupan en diferentes familias en función de su principal mecanismo de acción: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la fusión, inhibidores de la entrada, inhibidores de la integrasa (II) (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Fármacos antirretrovirales

Principio Activo	Nombre comercial	Fecha de aprobación
<b>ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos</b>		
Zidovudina	Retrovir	Marzo 1987
Didanosina	Videx	Octubre 1991
Estavudina	Zerit	Junio 1994
Lamivudina	Epivir	Noviembre 1995
Abacavir	Ziagen	Diciembre 1998
Tenofovir Disoproxil Fumarato	Viread	Octubre 2001
Emtricitabina	Emtriva	Julio 2003
Tenofovir Alafenamida	Genvoya <sup>1</sup>	Noviembre 2015
<b>ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos</b>		
Nevirapina	Viramune	Junio 1996
Efavirenz	Sustiva	Septiembre 1998
Etravirina	Intelence	Enero 2008
Rilpivirina	Edurant	Mayo 2011
Doravirina	Pifeltro	Agosto 2018
<b>IP: inhibidores de la proteasa</b>		
Saquinavir	Invirase	Diciembre 1995
Ritonavir	Norvir	Marzo 1996
Indinavir	Crixivan	Marzo 1996
Nelfinavir	Viracept	Marzo 1997
Lopinavir/ritonavir	Kaletra	Septiembre 2000
Atazanavir	Reyataz	Junio 2003
Fosamprenavir	Lexiva	Octubre 2003
Tipranavir	Aptivus	Junio 2005
Darunavir	Prezista	Junio 2006
<b>Inhibidores de la fusión</b>		
Enfuvirtida	Fuzeon	Marzo 2003
<b>Inhibidores de la entrada</b>		
Maraviroc	Celsentri	Agosto 2007
<b>II: Inhibidores de la integrasa</b>		
Raltegravir	Isentress	Octubre 2007
Elvitegravir	Stribild <sup>1</sup>	Agosto 2012
Dolutegravir	Tivicay	Agosto 2013
Bictegravir	Biktarvy <sup>1</sup>	Febrero 2018

<sup>1</sup>Algunos fármacos se han comercializado en tratamientos combinados: Genvoya: TAF/FTC/EVGc; Stribild: TDF/FTC/EVGc; Biktarvy: TAF/FTC/BIC. TAF: Tenofovir alafenamida; FTC: Emtricitabina; EVG/c: Elvitegravir potenciado con cobicistat; TDF: Tenofovir disoproxil fumarato; BIC: Bictegravir.

El primer fármaco antirretroviral utilizado fue la zidovudina aprobada en el año 1987 [18]. Sin embargo, no fue hasta la introducción de los inhibidores de la proteasa a finales de los años 90, y la implementación del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, consistente en 2 ITIAN y un IP, que se empezaron a conseguir altas tasas de control virológico [11,19,20]. La supresión virológica del VIH permite una progresiva recuperación inmunológica cambiando la evolución natural de la infección y transformándola en una enfermedad crónica en la mayoría de los casos.

A pesar de que en estos años se han explorado pautas alternativas, la triple terapia antirretroviral sigue siendo la combinación de inicio recomendada. Esta triple terapia consiste en la combinación de 2 ITIAN y un tercer fármaco de otra familia. Los fármacos antirretrovirales concretos recomendados han cambiado a lo largo del tiempo, en función de los fármacos disponibles y a la luz de los datos disponibles en cada momento. Cuando se iniciaron los estudios recogidos en esta tesis, los tratamientos antirretrovirales recomendados incluían una combinación de dos ITIAN [tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC)] y un tercer fármaco ITINN (efavirenz o nevirapina), un IP potenciado [darunavir/ritonavir (DRV/r), atazanavir/ritonavir (ATV/r) o lopinavir/ritonavir (LPV/r)] o un II (raltegravir) [21–23] a los que posteriormente se añadieron dolutegravir (DTG) y elvitegravir/cobicistat (EVG/c). Entre los inhibidores de proteasa, darunavir y atazanavir se posicionaron como preferentes frente a lopinavir principalmente por su mejor tolerabilidad [24–26]. **Tabla 2**

**Tabla 2.** Combinaciones de TAR de inicio recomendadas. Evolución en la última década.

Recomendaciones de GeSIDA.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>ITIAN</b>	TDF/FTC ABC 3TC	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC TAF/FTC ABC/3TC	TDF/FTC TAF/FTC ABC/3TC	TAF/FTC ABC/3TC	FTC/TAF ABC/3TC
<b>ITINN</b>	EFV NVP	EFV NVP	EFV NVP	EFV NVP RPV	EFV RPV					
<b>IP</b>	ATV/r DRV/r FPV/r LPV/r SQV/r	ATV/r DRV/r LPV/r	ATV/r DRV/r LPV/r	ATV/r DRV/r LPV/r	ATV/r DRV/r					
<b>INI</b>		RAL	RAL	RAL	RAL DTG EVG/c	RAL DTG	RAL DTG EVG/c	RAL DTG EVG/c	RAL DTG	RAL DTG BIC

[21,24,27–34]

## 2. Enfermedad cardiovascular e infección por VIH

### 2.1. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular e infección por VIH

Gracias a la efectividad de los tratamientos antirretrovirales actuales, la infección por VIH se ha convertido, en la mayoría de los casos, en una enfermedad crónica. La mortalidad por eventos SIDA ha disminuido de forma dramática y la esperanza de vida de las personas con infección por VIH se ha alargado hasta acercarse a la de la población general [35]. Paralelamente, se ha constatado el aumento de morbi-mortalidad por patología no directamente relacionada con la infección por VIH (eventos no-sida) en forma de neoplasias no definitorias de SIDA, enfermedades hepáticas y renales o enfermedades cardiovasculares, principalmente [14,36]. Además, con el progresivo envejecimiento de este colectivo, asistimos a un aumento de presentación de patologías asociadas con la edad, entre las que la enfermedad cardiovascular (ECV) ocupa un papel destacado [36,37]. En la actualidad, la patología cardiovascular (CV) es la principal causa de muerte en España y en el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año mueren unos 17.9 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, lo que representa un 31% del total de muertes [38]. Además del mayor riesgo cardiovascular asociado al envejecimiento, la enfermedad cardiovascular se presenta de forma más frecuente y más precoz en la población VIH respecto a la población general.

Diversos estudios de cohortes han mostrado una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular en población VIH respecto a población general, reportando un aumento alrededor de 1,5 a 2 veces en la tasa de eventos CV [17,39,40]. En un interesante análisis sobre la tendencia en mortalidad por ECV en la ciudad de Nueva York se describe que a pesar de una disminución en la tasa de mortalidad por ECV (de un 5.1 a un 2.7 por 1.000 personas-año), paralela a la observada en la población general, la proporción de muertes debidas a ECV respecto al total de muertes aumentó de un 6% en el año 2001 a un 15% en el año 2012 en la población VIH [40]. Se observó que la mortalidad por ECV era mucho más elevada en las personas con viremia detectable (riesgo relativo [RR] ajustado 3.53 [intervalo de confianza 95% {IC}, 3.21–3.87]), aunque también fue mayor en las personas con carga viral suprimida (<400 copias/mL) respecto a la población general (RR ajustado, 1.53 [95% CI, 1.41–1.66]).

La mayoría de estudios epidemiológicos sobre enfermedad cardiovascular e infección por VIH se han centrado en los datos disponibles sobre infarto agudo de miocardio (IAM). Triant et al describieron una mayor incidencia de IAM en pacientes con infección por VIH respecto a población sin VIH (incidencia de IAM por 1.000 personas/año 11.13 [95% IC 9.58–12.68] vs. 6.98 [95% IC 6.89–7.06]) [41]. Esta diferencia fue significativa mostrando un riesgo relativo de IAM de 1.75 (95% IC 1.51–2.02;  $P < 0.0001$ ) para población con infección por VIH respecto a población VIH negativa, tras



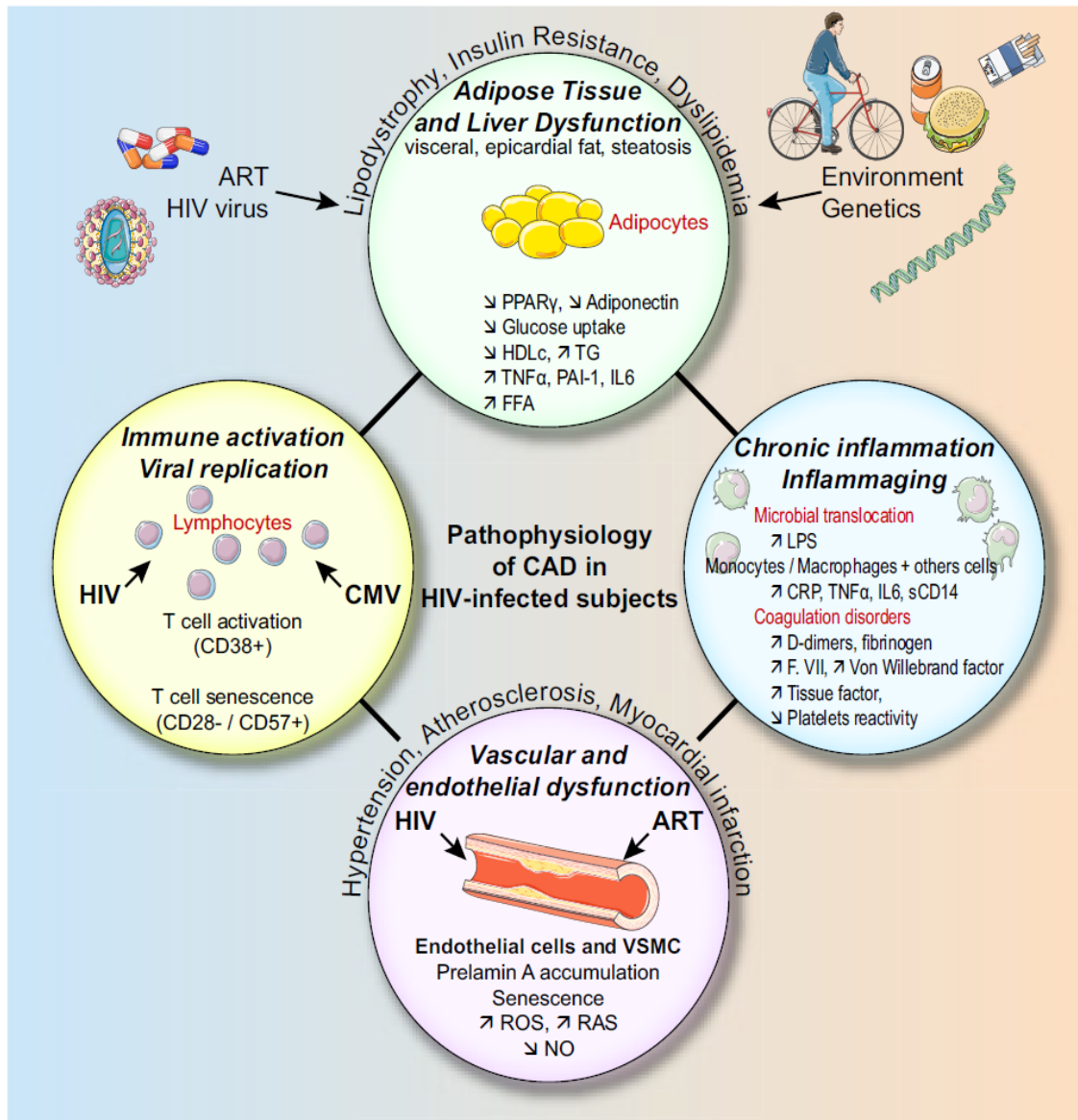
ajustar por edad, sexo, raza, hipertensión, diabetes y colesterol. Otras cohortes en Francia y Dinamarca han mostrado resultados similares [42,43]. En otra publicación más reciente que compara la incidencia de IAM tipo1 (aterosclerótico) entre la cohorte NA-ACCORD (North American AIDS cohort Collaboration on Research and Design) y la cohorte ARIS (Atherosclerosis Risk in Communities) durante los años 1995 y 2014, la tasa de incidencia relativa ajustada (IRRa) de IAM fue de 1.30 (1.09 to 1.56) en la población VIH respecto al grupo control [44].

Algunos estudios de cohortes han mostrado una atenuación del aumento de riesgo de IAM en población VIH respecto a la población general en los últimos años [45,46]. Otros, aunque han observado una disminución de la incidencia y de la mortalidad por ECV en población VIH, paralela a la observada en población general, continúan encontrando un mayor riesgo de ECV en población VIH en años recientes [40,44,47]. Además la mortalidad por ECV cada vez representa una proporción más importante dentro de las causas de muerte en la población VIH, siendo una de las principales causas de mortalidad en este colectivo en la actualidad [13,40,48].

Aunque la mayoría de los estudios se han centrado en la enfermedad coronaria, también se ha descrito una mayor incidencia de otras ECV como la insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas como la fibrilación auricular o muerte súbita, aunque no quedan claros los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados. Los accidentes cerebrovasculares, principalmente isquémicos, tienen una fisiopatología similar a la enfermedad coronaria [49].

## **2.2. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en la infección por VIH**

La fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en la infección por VIH es compleja y en ella intervienen tanto factores dependientes de la propia persona como factores relacionados con el VIH [50]. Diferentes factores se han asociado al aumento de riesgo y enfermedad cardiovascular observada en la población VIH, como comentaremos con más detalle en los siguientes apartados. Los factores de riesgo tradicional como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes o la dislipemia son, en general, más prevalentes en la población VIH que en la población general. Además, factores ligados a la infección por VIH como la inmunodepresión, la inflamación crónica o la activación inmune juegan un papel adicional. El papel de los fármacos antirretrovirales es más controvertido y algunos fármacos se han relacionado con un mayor riesgo de ECV (**Figura 2**).



**Figura 2.** Hipótesis de la fisiopatología de la aterosclerosis coronaria en pacientes con infección por VIH en TAR. Boccarda. J Am Coll Cardiol. 2013 Feb 5;61(5):511-23 [50]

## 2.3 Factores de riesgo cardiovascular tradicionales e infección por VIH

### 2.3.1. Tabaquismo

Múltiples estudios han mostrado unas tasas de tabaquismo claramente superiores en población VIH respecto a población general con tasas de alrededor de un 40% de fumadores activos y un 20% de ex-fumadores lo que representa aproximadamente el doble que en la población general [41,51–55]. Son muy interesantes los datos de la cohorte danesa analizando la contribución del tabaquismo a la incidencia de IAM y comparandola entre la población VIH y la población general. Encuentran un mayor riesgo de IAM en población VIH, pero limitada a los fumadores activos o pasados (IRRa, 2.83

[IC 95%, 1.71–4.70] y IRRa 1.78 [IC 95% 0.75–4.24], respectivamente), pero no en los que nunca han sido fumadores (IRRa, 1.01 [IC 95% 0.41–2.54]). También describen que el hábito tabáquico se asocia con un mayor riesgo de IAM en la población VIH que en la población general. Unos 3 de cada 4 infartos en pacientes VIH se asocian con el tabaquismo (activo o pasado), comparado con 1 de cada 4 en controles [56,57].

Diversos estudios han comparado la disminución del riesgo cardiovascular asociada a diferentes intervenciones en pacientes con infección por VIH. El abandono del tabaquismo o controlar adecuadamente las cifras de tensión arterial o colesterol tendrían el mayor impacto, muy por delante de otras intervenciones como el diagnóstico y tratamiento precoz de la infección por VIH o evitar TAR relacionados con un aumento del riesgo CV [58–60]. No se debe olvidar que el tabaquismo también se asocia al resto de comorbilidades y a la mayoría de neoplasias, además de las ECV. En la actualidad, el consumo de tabaco en población VIH se ha asociado con una disminución de la esperanza de vida mayor a la debida a la propia infección por VIH [55].

### **2.3.2. Hipertensión arterial**

No está claro si la infección por VIH se asocia a un mayor riesgo de hipertensión arterial (HTA). La prevalencia de HTA en PVVIH se estima que oscila entre un 4.7 a un 54.4% en países de alta renta y entre un 8.7 un 45.9% en países de renta media o baja [61]. Aunque algunos estudios han encontrado mayor porcentaje de hipertensos en población VIH comparado con población general, muchos estudios no encuentran diferencias significativas [41,62]. Factores como mayor edad, sexo masculino, mayor índice de masa corporal (IMC), diabetes, antecedentes familiares o enfermedad renal se asocian a una mayor incidencia de HTA en población con infección por VIH al igual que en población general. Además determinados factores relacionados con el VIH como un mayor grado de inmunosupresión, la inflamación crónica, la reconstitución inmune, la translocación bacteriana o la lipodistrofia se han asociado con un mayor riesgo de HTA [63].

Se ha descrito en estudios de cohortes un mayor riesgo de HTA en pacientes en tratamiento antirretroviral respecto a pacientes sin TAR [64,65], aunque sólo tras una duración prolongada del tratamiento. Otros estudios metodológicamente diferentes no han encontrado esta asociación [61]. Lo mismo ocurre con la posible asociación de determinados antirretrovirales con un mayor riesgo de HTA. Se ha descrito un mayor riesgo con el uso de determinados IP (lopinavir/ritonavir), ITIAN o ITINN en algunos estudios pero no en otros [61,66].

La mayoría de los datos provienen de estudios de cohortes o observacionales y faltan estudios randomizados con un buen control de factores de confusión que evalúen de forma específica tanto la

frecuencia de HTA respecto a población general como los posibles factores implicados. En resumen, no queda claro que la HTA sea más frecuente o contribuya más a la ECV en población VIH que en la población general.

### **2.3.3. Diabetes mellitus y resistencia a la insulina**

Se ha descrito una mayor incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con infección por VIH respecto a la población general. Por ejemplo, en la cohorte Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) la prevalencia de diabetes era del 14% en hombres con infección por VIH en tratamiento antirretroviral, comparado con el 5% en hombres sin infección por VIH. La incidencia de nuevos casos de diabetes fue de 4.7 por 100 personas-año en la PVVIH comparado con el 1.4 por 100 personas-año en hombres sin infección por VIH [67]. Un estudio español mostró que en PVVIH que ingresaron la prevalencia de diabetes aumentó de 1997 a 2012 [68].

También se ha descrito una mayor prevalencia de resistencia a la insulina en este colectivo. Existen diversos métodos para evaluar la resistencia a la insulina y faltan unos criterios diagnósticos estandarizados, lo que contribuye a una heterogenicidad de los datos en este campo. En cualquier caso, diversos estudios muestran una mayor prevalencia de resistencia a la insulina en PVVIH respecto a la población general [69–71]. El incremento de la resistencia a la insulina está principalmente ligado al tratamiento antirretroviral y se describió inicialmente con inhibidores de proteasa de primera generación y ITIAN análogos de timidina. Sin embargo, los fármacos antirretrovirales más modernos, a pesar de tener perfiles metabólicos mucho mejores, no están totalmente exentos de potenciales efectos a nivel metabólico [70].

Por otro lado, factores propios de la infección por VIH como la inflamación crónica, la activación inmune o la translocación podrían jugar también un papel en la insulinoresistencia que aun no se conoce con claridad [70].

### **2.3.4. Dislipemia**

Las alteraciones del metabolismo lipídico también son más frecuentes en PVVIH que en la población general. Además de los factores de riesgo generales, predisposición genética, dieta, estilo de vida, compartidos con la población general, las PVVIH tienen un mayor riesgo de alteraciones lipídicas relacionadas con la propia infección por VIH y con el tratamiento antirretroviral. Datos históricos de la época anterior a la introducción del tratamiento antirretroviral muestran como en la infección por VIH no tratada se observa una disminución significativa de los niveles de colesterol total, colesterol-LDL (lipoproteína de baja densidad, por sus siglas en inglés) y colesterol-HDL (lipoproteína de alta

densidad, por sus siglas en inglés), junto con un aumento de triglicéridos. Tras el inicio del TAR, aumentan principalmente el colesterol total y el colesterol-LDL, con un aumento más moderado del colesterol-HDL que no suele recuperar los niveles previos lo que condiciona un perfil lipídico más aterogénico [72].

El efecto del tratamiento antirretroviral en el metabolismo lipídico varía según las familias y también según los fármacos individuales.

### **2.3.5. Otros factores**

Otros factores que se asocian a un mayor riesgo cardiovascular se encuentran a menudo aumentados en PVVIH respecto a la población general. Entre ellos, el consumo de sustancias vasoactivas como cocaína, anfetaminas u otras drogas recreativas; mayores niveles de depresión, estrés y otras enfermedades mentales; así como un estatus socioeconómico más bajo, con mayores niveles de pobreza; pueden tener un papel adicional en este contexto.

## **2.4. Papel del VIH en la enfermedad cardiovascular**

El propio VIH puede contribuir al incremento de enfermedad aterosclerótica por diversos mecanismos como la inmunosupresión, la activación inmunológica o la inflamación crónica.

A pesar de que el TAR, principalmente algunos fármacos, se hayan asociado con un incremento del riesgo cardiovascular, actualmente está claro el balance de un mayor beneficio global del TAR, también en relación a la enfermedad cardiovascular, respecto a la ausencia de TAR [73,74].

### **2.4.1. Inmunosupresión**

Aunque hay algunos datos discrepantes, la mayoría de estudios encuentran relación entre una peor situación inmuno-viológica y un mayor riesgo de eventos CV. Se ha descrito una asociación entre un mayor número de eventos cardiovasculares y una cifra de linfocitos CD4 bajos [44,75–77] o un nadir de CD4 (el valor histórico más bajo) bajo [75,78]. Sin embargo otros estudios, no encuentran relación entre el nivel de CD4 y mayor número de eventos CV [79,80]. Por ejemplo, un análisis de la cohorte DAD (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) no encontró asociación entre el nadir de CD4 o el pico de carga viral y la incidencia de IAM [81]. En análisis posteriores, aunque sí encuentran un mayor número de eventos CV asociado a niveles de CD4 más bajos, esta asociación se pierde al considerar factores de riesgo CV clásicos [80].

Por otro lado, algunos estudios han encontrado asociación entre una mayor carga viral y un mayor riesgo de eventos CV [14,78], aunque otros no apoyan esta relación [77,82] y en general ha sido un

factor menos analizado. Diferencias en las poblaciones estudiadas o en los tipos de análisis realizados, ajustados o no por factores de riesgo tradicionales, pueden haber influido en la diferencia de resultados entre estudios.

### **2.4.2. Inflamación**

La inflamación juega un papel fundamental en el desarrollo de aterosclerosis en general [83] y probablemente contribuye significativamente al incremento de eventos cardiovasculares observado en diversas enfermedades con una base de inflamación crónica, como la artritis reumatoide u otras enfermedades autoinmunes, o en la propia infección por VIH [84,85].

En la población general, diversos marcadores de inflamación se han asociado a un incremento del riesgo cardiovascular [86,87]. Entre ellos destacan la proteína C reactiva (PCR) y la interleuquina 6 (IL-6) que también se han relacionado con un mayor riesgo CV en población VIH. No está claro si tienen un papel diferente en esta población o es similar al de la población general. Algunos datos sugieren que el papel de la inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis podría ser incluso más relevante en las PVVIH que en la población general [84].

En el estudio SMART niveles basales elevados de IL-6, PCR ultrasensible (PCRus) o D-dímero se asociaron con una mayor mortalidad por cualquier causa [88] y con un mayor riesgo de eventos CV. Se analizó el riesgo relativo de presentar un ECV de cada uno de los cuartiles de distribución de los tres parámetros y el RR (IC 95%) ajustados para el cuartil 4 vs el cuartil 1 fue de 4.65 (2.61, 8.29), 2.10 (1.40, 3.16) y 2.14 (1.38, 3.33) para IL-6, PCRus y D-dímero respectivamente [89]. Otros estudios también han encontrado asociación entre ECV y mayores niveles de PCR [90] o de IL-6 [91,92] en PVVIH.

Datos de la cohorte MACS (The Multicenter AIDS Cohort Study) han mostrado asociación entre enfermedad coronaria subclínica y niveles elevados de IL-6, la molécula de adhesión intercelular-1 y el receptor a del factor de necrosis tumoral soluble I y II [93].

### **2.4.3. Inmunoactivación**

En la infección por VIH se observa una activación de células T que se ha asociado con un mayor riesgo de progresión. El tratamiento antirretroviral disminuye esta activación, aunque persisten niveles de activación mayores a los observación en personas sin infección por VIH [94,95]. Diversos estudios han evaluado la posible asociación entre la activación de células T y enfermedad cardiovascular sin resultados consistentes [96–98].

También se ha estudiado la posible asociación entre la activación monocitaria y el desarrollo de aterosclerosis en PVVIH, encontrándose asociaciones entre algunos marcadores de activación monocitaria y enfermedad cardiovascular subclínica. El marcador de activación monocitaria, CD163 soluble, se ha asociado con presencia de placas coronarias por tomografía [99] y con inflamación aórtica [100]. Tanto el CD163 soluble como otros marcadores de activación monocitaria como el CD14 soluble se han asociado con el grosor de la íntima media carotídea en algunos [101] pero no en otros estudios.

#### **2.4.4. Disfunción endotelial**

La infección por VIH se ha asociado a disfunción endotelial evaluada bien por marcadores plasmáticos, como ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular, en sus siglas en inglés) o VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares, en sus siglas en inglés), o por diversas técnicas de medición de la elasticidad o rigidez arterial.

Los marcadores plasmáticos de disfunción endotelial ICAM-1 y VCAM-1 se encuentran elevados en la infección por VIH no tratada y disminuyen al recibir tratamiento antirretroviral [102]. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral se ha asociado con elevaciones de otros marcadores de disfunción endotelial en otros estudios [103]. La disfunción endotelial se ha observado de forma más evidente en personas con estadíos más avanzados. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la evolución de la elasticidad en arterias de pequeño y gran calibre en personas con infección por VIH con CD4 mayores de 500 que iniciaron TAR de forma precoz o diferida [104]. Los estudios que utilizan test de reactividad de la arteria braquial como la (vaso)dilatación mediada por flujo (DMF o FMD - Flow mediated dilation - por sus siglas en inglés) han mostrado una disfunción endotelial de las PVVIH en comparación con la población general, aunque hay una cierta heterogeneidad en los estudios realizados en adultos, todos ellos con un pequeño número de participantes [105].

En general, el tratamiento antirretroviral se ha asociado a una mejoría de los parámetros de disfunción endotelial independientemente de la familia antirretroviral utilizada [106]. Algunos fármacos clásicos, como indinavir, se habían asociado a disfunción endotelial en estudios en voluntarios sanos [107], pero esta asociación no se reprodujo con otros fármacos de la misma familia de los inhibidores de proteasa [108]. Dos estudios que evaluaron el efecto en la función endotelial de cambiar IP de primera generación por atazanavir, con mejor perfil metabólico, no mostraron mejoría en la DMF [109,110]. El cambio de un IP por raltegravir tampoco ha demostrado un claro beneficio sobre la función endotelial medida por DMF [111]. Los estudios que evalúan el potencial efecto de abacavir sobre la función endotelial muestran resultados divergentes. Un estudio observacional

encontró que los pacientes tratados con abacavir tenían una DMF menor respecto a los tratados con otros fármacos [112]. Sin embargo, otro estudio en el que se inició TAR con tenofovir o abacavir de forma randomizada no encontró diferencias en cuanto a la DMF entre las ramas de tratamiento [113].

Por otro lado, al menos dos estudios randomizados mostraron mejoría de la función endotelial en pacientes con infección por VIH y dislipemia que fueron tratados con estatinas [114,115].

#### **2.4.5. Otros factores**

Otros factores relacionados con la infección por VIH como la translocación bacteriana [101] o coinfecciones asociadas con frecuencia como la infección por virus de la hepatitis C [116] o el citomegalovirus [117] también pueden jugar un papel en el aumento de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

### **2.5. Papel del tratamiento antirretroviral en la enfermedad cardiovascular**

Además del papel del propio virus sobre diferentes mecanismos implicados en la progresión de la aterosclerosis, el tratamiento antirretroviral también se ha implicado en el aumento de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Sin embargo, a pesar de que el TAR, principalmente algunos fármacos concretos, se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular, actualmente quedan pocas dudas de que el beneficio del TAR supera con creces sus posibles inconvenientes, también en la esfera cardiovascular. El estudio START demostró el beneficio del inicio precoz del TAR, incluso en pacientes con buena situación inmunológica, principalmente por disminución de los eventos-sida, pero también de eventos no-sida. Sin embargo, el número de eventos cardiovasculares fue relativamente bajo y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas [73]. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la elasticidad de pequeñas y grandes arterias, medida mediante análisis de la onda de pulso, entre la rama de tratamiento precoz y la rama de tratamiento diferido tras un seguimiento de 36 meses [104]. Probablemente influyeran en estos resultados la baja edad media de los participantes en el estudio y su buena situación inmunológica. El estudio SMART, que evaluó interrupciones estructuradas de tratamiento, encontró un mayor número de eventos cardiovasculares en la rama de interrupción de tratamiento comparada con la rama de tratamiento continuado. Concretamente, se reportó una tasa de infarto de miocardio (mortal y no mortal) de 1.3 por 100 personas-año en el grupo de interrupción de tratamiento comparado con 0.8 por personas-año en el grupo de tratamiento continuado, lo que arrojó un riesgo relativo de 1.6 (IC 95% 1.0 - 2.5, p 0.05) [74].



Por otro lado, datos previos de la cohorte DAD, habían mostrado una asociación entre la exposición al tratamiento antirretroviral y un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio [118]. Análisis posteriores de la misma cohorte, confirmaban la asociación del uso de antirretrovirales de la familia de los inhibidores de la proteasa con un mayor riesgo de IAM, pero no encontraban esta asociación en pacientes expuestos a antirretrovirales de la familia de los ITINN [81]. Posteriores análisis de la cohorte DAD en que se analizó el posible papel de diferentes fármacos antirretrovirales por separado, encontró relación entre la exposición a los IP indinavir y lopinavir-ritonavir y un mayor riesgo de IAM [119].

Fármacos de otras familias, en concreto la didanosina (DDI) y el abacavir, ambos ITIAN, también se asociaron a un mayor riesgo de IAM en este análisis de la cohorte DAD [119]. La posible asociación entre la exposición a abacavir y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, en concreto de IAM, es un tema muy controvertido sobre el que se han presentado múltiples análisis con datos discrepantes entre ellos y que ha suscitado importantes debates en los últimos años, sin haberse podido confirmar o rechazar de forma consistente [120]. Otros ITIAN no se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular.

El TAR contribuye a las alteraciones lipídicas y del metabolismo hidrocarbonado observadas en PVVIH y este podría ser un mecanismo por el que contribuya al incremento de la ECV observada en esta población. Sin embargo, probablemente intervienen también otros mecanismos. Además, el efecto metabólico del TAR difiere entre las diversas familias de fármacos e incluso entre fármacos de la misma familia.

A pesar del posible impacto en la enfermedad cardiovascular de algunos fármacos antirretrovirales, dentro de los diferentes factores de riesgo, los asociados al tratamiento antirretroviral probablemente tienen un impacto mucho menor que los debidos a la infección por VIH no controlada o a los factores de riesgo cardiovascular clásicos.

### **2.5.1. Inhibidores de proteasa**

La asociación entre los inhibidores de proteasa y mayor riesgo cardiovascular parece relacionada, al menos en parte, con las alteraciones metabólicas como dislipemia o resistencia a la insulina que se asocian al uso de IP. Sin embargo, es probable que intervengan otros mecanismos, aun mal conocidos. Tanto darunavir como atazanavir, los IP más modernos, han demostrado mejor tolerancia y mejor perfil lipídico que lopinavir/ritonavir [121,122], sin embargo hay escasa información sobre la comparación directa entre ambos. Existen dos estudios independientes realizados en personas sin infección por VIH que se exponen a DRV/r o ATV/r. En el primero, no se observan diferencias

significativas en la evolución de lípidos entre las dos ramas [123]. En el otro, se observa una tendencia a un aumento de colesterol total y colesterol-LDL mayor en la rama de DRV/r [124]. En un pequeño estudio en pacientes con infección por VIH que iniciaron tratamiento el grupo con DRV/r mostró mayores aumentos de colesterol total y del cociente colesterol total/ colesterol- HDL que el grupo con ATV/r, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas [125].

A pesar de que aparentemente no hay diferencias significativas a nivel metabólico entre DRV/r y ATV/r, los datos sobre su posible papel en un mayor riesgo de eventos cardiovasculares varían radicalmente entre ambos. Atazanavir se considera seguro desde el punto de vista de enfermedad cardiovascular e incluso hay estudios recientes que han mostrado una menor incidencia tanto de IAM como de accidente vascular cerebral (AVC) en personas en tratamiento con atazanavir en comparación con personas en tratamiento con otros IPs o con otras familias de antirretrovirales (ITIAN o II) [126–128].

El análisis conjunto de los datos de los estudios clínicos patrocinados por Janssen no encontró una asociación entre el uso de darunavir y mayor riesgo de ECV. Aunque el riesgo de ECV fue mayor en los que utilizaron DRV/r 600/100mg dos veces al día, lo atribuyen a que los pacientes que reciben esta dosis suelen ser más experimentados y con más riesgo CV *per se* [129]. Sin embargo, datos recientes de la cohorte DAD encuentran que la exposición a darunavir (potenciado con ritonavir) se asocia con un incremento progresivo del riesgo de ECV (tanto IAM como AVC) y que esta asociación se mantiene tras realizar análisis ajustados por diversos factores. Sin embargo, no encuentran esta asociación entre las personas expuestas a atazanavir [130]. Desafortunadamente, no se recogen en esta cohorte los datos de dosificación de darunavir con lo que no se ha podido analizar posibles diferencias entre los pacientes que usaron DRV/r 800/100mg una vez al día y los que tomaron DRV/r 600/100mg dos veces al día. Las diferentes dosis de ritonavir recibidas, podrían haber jugado un papel en el impacto cardiovascular asociado al uso de DRV. No se dispone hasta el momento de datos que evalúen el riesgo cardiovascular del uso de DRV con cobicistat, en vez de con ritonavir, como potenciador.

Por otro lado, la hiperbilirrubinemia que habitualmente asocia el tratamiento con atazanavir, podría tener un papel en este perfil cardiovascular aparentemente más favorable. La bilirrubina es un potente antioxidante y niveles elevados de bilirrubina se han asociado con un efecto protector a nivel cardiovascular tanto en PVIH [126,131–133] como en población general [134–137]. En un pequeño estudio en pacientes sin infección por VIH, el uso de atazanavir mostró una rigidez arterial post-prandial menor que el uso de darunavir [124]. La hiperbilirrubinemia asociada al uso de atazanavir también demostró mejoría de la función endotelial en un estudio randomizado, doble

ciego, controlado con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [135]. Sin embargo, el cambio a atazanavir, con [110] o sin ritonavir [109] desde otro inhibidor de proteasa (mayoritariamente LPV/r) no mostró mejoría de la función endotelial, a pesar de la mejoría de los parámetros lipídicos en PVVIH virológicamente suprimidos.

### **2.5.2. Inhibidores de integrasa**

En general, los inhibidores de integrasa muestran perfiles lipídicos favorables, aunque se observan algunas diferencias entre ellos. Por el momento, no se ha descrito asociación entre II y ECV, pero debe tenerse en cuenta la menor experiencia de uso con esta familia al ser de más reciente introducción.

Raltegravir ha mostrado no aumentar los niveles de colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos en pacientes que inician TAR [138]. También ha demostrado mejorar los niveles de lípidos y el cociente colesterol total/ colesterol-HDL en pacientes tratados con inhibidores de proteasa que cambian a raltegravir [139,140]. Dolutegravir ha mostrado un perfil lipídico neutro comparado con raltegravir [141] y menor aumento del colesterol LDL comparado con darunavir/ritonavir [142].

Sin embargo, elvitegravir que se acompaña de cobicistat como potenciador, se ha asociado con un aumento del colesterol total, colesterol LDL y ratio colesterol total/ colesterol HDL más similar al de los inhibidores de proteasa como atazanavir [143]. Estos aumentos de lípidos son aun más marcados cuando elvitegravir/cobicistat se acompaña de tenofovir alafenamida que cuando se acompaña de tenofovir disoproxil fumarato [144].

### **2.5.3. Distribución de grasa corporal**

Pocos años después de la introducción del TAR, se empezaron a observar cambios en la distribución de la grasa corporal en los pacientes tratados en forma de lipoatrofia y/o lipoacúmulo que se englobaron bajo el término lipodistrofia. La lipoatrofia consiste en la pérdida de grasa subcutánea principalmente a nivel periférico, facial y de extremidades, mientras que el lipoacúmulo consiste en el aumento de grasa a nivel central, sobretodo de grasa visceral, aunque también puede acumularse a nivel dorsocervical, hepático, cardíaco, intratorácico o en regiones subcutáneas [145–147].

Lipoatrofia y lipoacúmulo pueden presentarse aisladamente o coincidir en la misma persona. La fisiopatología de la lipodistrofia es compleja. La lipoatrofia se asocia con el estado previo de la persona y con un nadir de CD4 bajo, pero principalmente se asocia con la exposición acumulada a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de timidina [145,148,149]. El uso de estavudina (d4T) y, en menor medida, de zidovudina (AZT) produce toxicidad sobre las mitocondrias celulares

provocando, entre otros efectos, la apoptosis de adipocitos [150]. Aunque otros fármacos antirretrovirales, sobretodo inhibidores de proteasa, se han asociado también al desarrollo de lipoatrofia, su papel en ausencia de análogos de timidina no está claro [145,149]. La incidencia de lipoatrofia ha disminuido con los nuevos antirretrovirales y con las pautas de TAR utilizadas en la actualidad, que excluyen por su toxicidad los análogos de timidina. Diversos estudios han mostrado el beneficio del cambio de TAR, sustituyendo el análogo de timidina por otro fármaco, sobre la lipoatrofia [151–156]. Por otro lado, aunque el lipoacúmulo también se asocia al uso de TAR, ningún antirretroviral concreto se ha asociado claramente en mayor medida que otros. Las mujeres, los pacientes de mayor edad, aquellos con hipertrigliceridemia y con un mayor porcentaje de grasa previo parecen presentar un mayor riesgo de lipoacúmulo durante el TAR [157]. El ambiente proinflamatorio en el contexto del TAR podría tener un papel fisiopatológico en el desarrollo de lipoacúmulo [145].

El acúmulo de grasa a nivel visceral se asocia con un impacto metabólico y mayor riesgo cardiovascular, sin embargo la grasa subcutánea parece tener un efecto neutro [145,158,159], por lo que poder diferenciarlos tiene una gran importancia. Aunque algunos estudios sugieren que el tejido adiposo subcutáneo (TAS) también podría tener un impacto significativo [160–162], la mayoría de estudios encuentran una relación más consistente entre tejido adiposo visceral (TAV) y enfermedad cardiovascular [158]. Las medidas de tejido graso por densitometría corporal no permiten diferenciar entre tejido adiposo visceral y subcutáneo, cosa que si permiten la tomografía computerizada o la resonancia magnética nuclear.

Tras el inicio del TAR se observa un aumento de peso y de tejido adiposo, con cualquier pauta de TAR, que se ha interpretado como un “regreso a la normalidad”. Sin embargo, el impacto de este aumento puede ser diferente en función del estado basal del paciente (si tiene un IMC bajo o alto) y de la distribución de la grasa ganada. En este sentido, son interesantes los resultados del subestudio metabólico del CASTLE que comparaba ATV/r con LPV/r ambos con TDF/FTC. En el grupo de menor IMC se observó un mayor aumento de TAS y de TAV en la rama de ATV/r comparado con la rama de LPV/r. También se observó un mayor aumento de TAV en la rama de ATV/r en el grupo de CD4 más bajos. Aparentemente, en este estudio el aumento de TAV asociado al uso de ATV/r ocurrió únicamente en los pacientes con IMC bajo y no en aquellos con mayor IMC en los que este aumento podría suponer un impacto metabólico negativo [163]. En otro estudio que comparó ATV/r vs. saquinavir/ritonavir (SQV/r) se observó un aumento de tejido adiposo que sólo fue estadísticamente significativo a nivel de grasa de extremidades y TAS en la rama de ATV/r [164]. Aunque en general los inhibidores de proteasa no parecen tener una mayor asociación con la lipodistrofia que los

ITINN [165], atazanavir podría ser una excepción a la luz de los datos de estos estudios en que se compara con IP más antiguos. Sin embargo, cuando se comparó con DRV/r se observaron cambios en el tejido adiposo total, visceral y subcutáneo pequeños y sin diferencia entre las ramas [125].

Diferentes estudios han evaluado el posible beneficio de un cambio de TAR sobre el lipoacúmulo o la grasa abdominal sin haberse podido demostrar un beneficio significativo [166,167] y los cambios en la grasa corporal pueden persistir en el tiempo [168]. Hay pocos datos sobre el posible impacto en la grasa corporal de los antirretrovirales más modernos.

Tanto la lipoatrofia como el lipoacúmulo se asocian a otras alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, diabetes mellitus, síndrome metabólico y a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares [145,167]. En la actualidad, la lipoatrofia se ha convertido en un problema menos frecuente, aunque las personas afectadas siguen arrastrando un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y otras comorbilidades [145,157] Además, el lipoacúmulo y la obesidad son muy frecuentes en la PVVIH y tienen un papel muy relevante en desarrollo de enfermedad cardiovascular y otras comorbilidades en una población en progresivo envejecimiento [167].

### **3. Ateromatosis subclínica**

#### **3.1. Utilidad y técnicas diagnósticas**

Los estudios que tienen eventos cardiovasculares, como IAM, AVC o muerte por ECV, como objetivos clínicos, precisan de un seguimiento muy prolongado de grandes poblaciones dado que su incidencia es relativamente baja y diferida en el tiempo.

Marcadores de enfermedad cardiovascular subclínica podrían ser más sensibles y útiles en la detección de ateromatosis subclínica y en la valoración de su progresión. Existen diferentes métodos de medida de la ateromatosis subclínica que podríamos englobar en dos grandes grupos. Por un lado, diversas técnicas ofrecen una valoración más anatómica o estructural de la ateromatosis subclínica:

- Ecografía de arterias carotídeas para medición del grosor de la íntima media carotídea (GIMC o CIMT - Carotid Intima-media thickness, por sus siglas en inglés) y detección de placas ateroscleróticas.
- Tomografía computerizada (TC) de arterias coronarias para evaluación del grado de calcificación coronaria.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) aórtica para detección del grado de inflamación aórtica.

Por otro lado, otro grupo de técnicas ofrecerían una valoración más funcional del estado de las arterias:

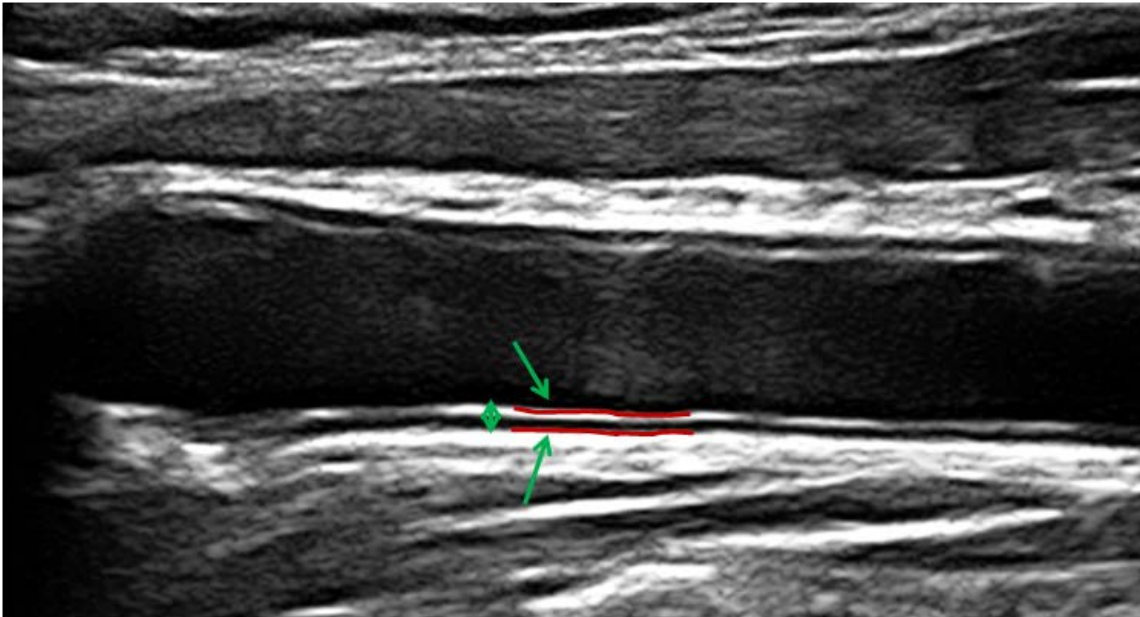
- Medidas de la rigidez arterial (RA o AS - Arterial Stiffness - por sus siglas en inglés) como la velocidad de onda del pulso (VOP o PWV - pulse wave velocity - por sus siglas en inglés)
- Análisis de la onda de pulso o medidas de la reflexión de las ondas como el índice de aumento aórtico (Alx - Augmentation index - por sus siglas en inglés)
- Medidas de la función endotelial como la (vaso)dilatación mediada por flujo (DMF o FMD - Flow mediated dilation - por sus siglas en inglés)
- Índice de presión tobillo-brazo

Ambos tipos de medida son complementarias puesto que evalúan diferentes aspectos de la salud vascular que, aunque íntimamente relacionados, pueden afectarse de forma diferenciada en diferentes situaciones. A continuación describiremos de forma más detallada la ecografía de arterias carótidas y el estudio de la función arterial con la velocidad de la onda de pulso o el índice de aumento aórtico puesto que son las que utilizamos en nuestros estudios.

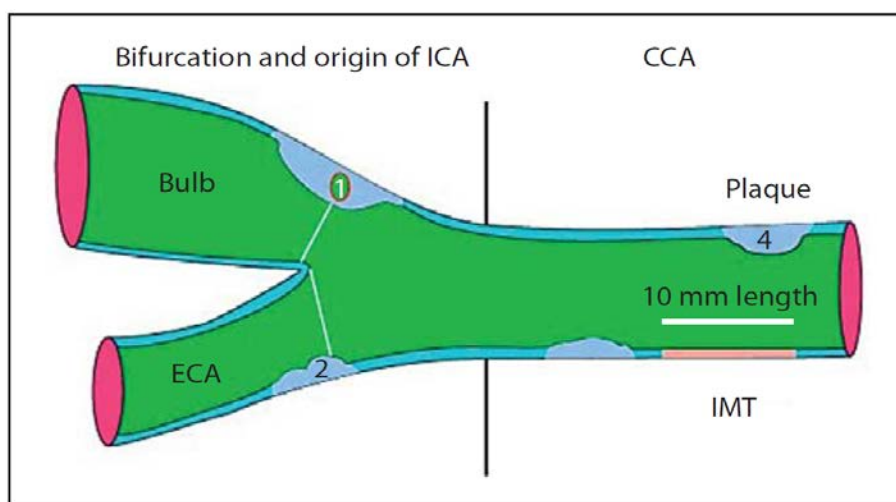
### 3.2. Ecografía carotídea

La ecografía carotídea es probablemente la técnica más utilizada y validada para la valoración de la ateromatosis subclínica. Es una técnica de imagen no invasiva que permite la detección de placas ateromatosas y la medición del grosor íntima media carotídeo (GIMc). Se realiza con un ecógrafo con doppler en imagen bidimensional y un transductor lineal con una banda de frecuencias de 5 a 15 MHz. Existe variabilidad en la técnica de realización de la ecografía carotídea y en los métodos de medida del GIMc, así como en la definición de placa aterosclerótica, lo que conlleva una importante heterogeneidad entre diferentes estudios. Por este motivo, se recomienda seguir un protocolo estandarizado y, en nuestro medio, se aconseja seguir el Consenso Europeo de Mannheim[169] para una mejor estandarización. Se aconseja explorar inicialmente una imagen transversal de la arteria carótida común (ACC), bulbo carotídeo (BC), arteria carótida interna (ACI) y, en lo posible, arteria carótida externa (ACE), en búsqueda de placas ateromatosas. Posteriormente, se localiza una imagen longitudinal de las arterias para la identificación y medición del GIMc que se visualiza con una característica imagen de doble línea (**Figura 3**). El GIMc abarca el espacio entre la luz vascular, donde se inicia la túnica o capa íntima, hasta el límite entre la capa media y la adventicia de la pared vascular. Se aconseja medir el GIMc en la pared posterior de la arteria carótida común al menos 5mm proximal al inicio del bulbo, a lo largo de 10mm de un segmento arterial recto, preferentemente con métodos de medición automática o semiautomática a través de software específico para minimizar la variabilidad. También puede medirse el GIMc, en segmentos más cortos, a nivel de pared posterior del bulbo y de la arteria carótida interna a la salida del bulbo, teniendo en cuenta que en estas localizaciones existe mayor variabilidad. Según el consenso de Mannheim [169], se define la

presencia de placas ateromatosas por un engrosamiento focal de la pared arterial que invade la luz arterial  $\geq 0.5\text{mm}$  o  $\geq 50\%$  respecto al GIMc de la zona circundante o un engrosamiento  $\geq 1.5\text{mm}$  entre la interfaz luz-íntima y la interfaz media-adventicia (**Figura 4**). Si se detectan placas ateromatosas está indicado realizar medidas del flujo arterial para descartar estenosis carotídea significativa. También puede utilizarse la ecografía vascular para la detección de placas ateromatosas a nivel de las arterias femorales, aunque la medición del GIM no está estandarizado en esta localización.



**Figura 3.** Grosor de la íntima media carotídea, arteria carótida común. Imagen ecográfica de doble línea paralela que representan los límites de entre la capa íntima y la luz vascular y entre las capas media y adventicia.



**Figura 4.** Representación del árbol carotídeo con placas y medida del GIMc según el Consenso de Mannheim: (1) grosor  $>1.5\text{mm}$ ; (2) invasión de la luz arterial  $>0.5\text{mm}$  (3, 4) aumento del grosor  $>50\%$  respecto al GIMc circundante. Touboul et al. Cerebrovascular diseases 2012; 34(4):290-6. [169]

### **3.2.1. Ecografía carotídea en la población general**

#### **3.2.1.1. Grosor de la íntima media carotídea. Evaluación del riesgo cardiovascular y potencial de reclasificación del riesgo:**

La evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos se basa generalmente en el cálculo del riesgo CV a través de diversas fórmulas que tienen en cuenta los factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, sexo, tabaquismo, tensión arterial, niveles de lípidos). Existen fórmulas derivadas de los datos de diferentes poblaciones como Framingham risk score [170], ASCVD Score [171], el Systemic coronary risk evaluation (SCORE) europeo [172] o el Registre Gironí del Cor (REGICOR) [173] entre otros. Sin embargo, todas estas fórmulas fallan a la hora de detectar todos los pacientes con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular, puesto que un número importante de eventos se presentan en personas clasificadas en riesgo bajo o intermedio [174]. Se ha propuesto el uso de la ecografía carotídea como herramienta para la estratificación del riesgo cardiovascular en población clasificada como de riesgo bajo o intermedio [175,176].

Múltiples estudios que han evaluado la asociación entre el GIMc y futuros eventos cardiovasculares en población general han encontrado una relación clara: The Kuoppio Ischaemic Heart Disease (KIHD) study [177], the Cardiovascular Health study (CHS) [178], the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study [179], the Carotid Atherosclerosis Progression (CAPS) study [180], the Malmö Diet and Cancer study (MDCS) [181] o the Rotterdam Study [182] entre otros.

Sin embargo, al evaluar el valor pronóstico de añadir el GIMc a fórmulas de cálculo de riesgo CV que incluyen factores de riesgo clásicos, como el Framingham risk score, los resultados han sido más contradictorios. Varios estudios no encontraron un beneficio pronóstico al añadir el GIMc al cálculo del riesgo CV, como el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [183], el CAPS [184] o el estudio por Lau et al [185].

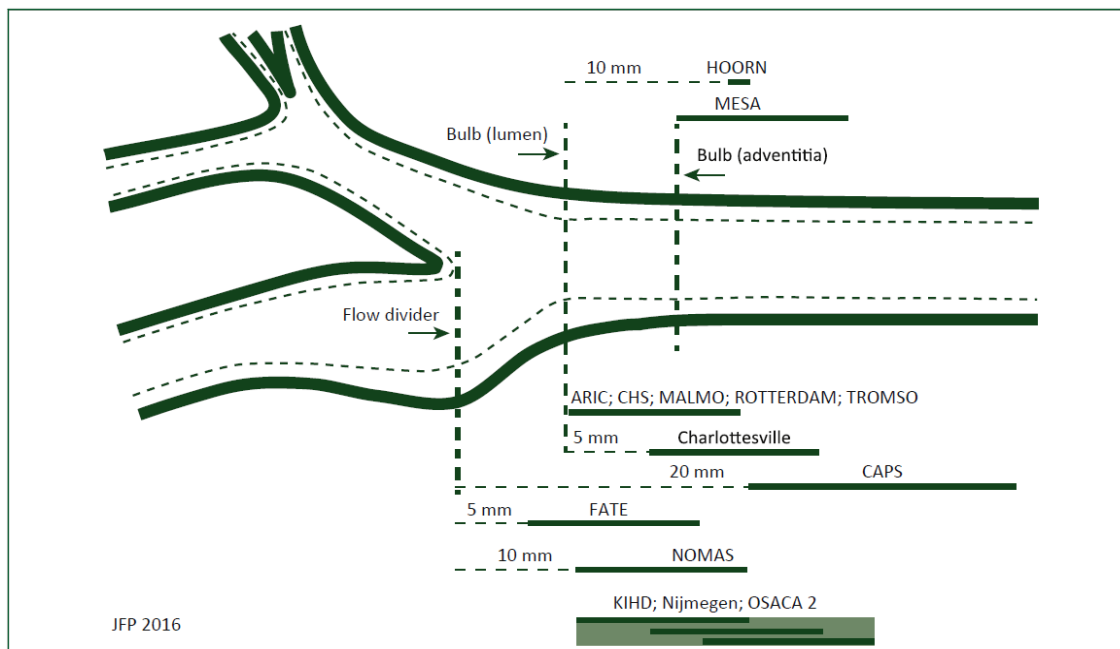
Un metaanálisis de 2007 encuentra que el riesgo relativo de presentar un evento cardiovascular aumenta por un factor de 1.15 por cada incremento de 0.1mm de GIM carotídeo [186]. Sin embargo, no evalúa si mejora la predicción de eventos frente a factores de riesgo clásico. Una revisión posterior concluyó que a pesar de que el GIMc correlaciona con futuros eventos CV, añade poco a la predicción de eventos frente a factores de riesgo clásico. La presencia de placas ateromatosas mejoraba la predicción de eventos CV mejor que el GIMc [187]. Destacan la heterogeneidad de la metodología utilizada tanto en la técnica para la medición de GIMc como en el tipo de análisis empleado entre los diversos estudios. También remarcan la falta de datos consistentes en relación a la predicción del riesgo de desarrollo de enfermedad cerebrovascular. Así mismo, un metaanálisis de los datos de 14 estudios con 45.828 personas asintomáticas encuentra que el riesgo relativo de



evento cardiovascular (IAM o AVC) es del 1.09 (IC 95% 1.07 - 1.12) por cada incremento de 0.10 mm en el GIM-ACC [188]. Sin embargo, no encontraron un beneficio clínicamente significativo en la predicción del riesgo cardiovascular al añadir la medida de GIMc. El índice de mejoría neta de reclasificación (NRI - Net Reclassification Index - por sus siglas en inglés) evalúa si el añadir un nuevo componente a un score o modelo de predicción de riesgo mejora la capacidad de clasificación correcta de los eventos. Refleja la proporción neta de eventos y de no eventos reclasificados correctamente. En este metaanálisis el NRI fue sólo del 0.8% en el total de la cohorte y de 3.6% en el grupo de riesgo intermedio [188].

Sin embargo, un estudio más reciente, utiliza una aproximación metodológica diferente que arroja resultados prometedores. Utilizando datos de los participantes en el estudio MESA, proponen una estandarización de valores de GIM carotídea según edad, sexo y raza-etnia con lo que pueden asignar un percentil de distribución a cada participante en función de estos valores [189]. Utilizando valores de percentil normalizados a partir de medidas combinadas de GIM de arteria carótida común y arteria carótida interna encuentran que el score de GIM mejora de forma significativa la predicción de eventos. Al añadir al modelo el score de calcificación de arterias coronarias, la mejoría de la predicción de eventos CV al incluir el GIMc se mantenía, aunque discretamente atenuado. El NRI en este estudio fue de 4.9% en la cohorte global y de 11.5% en la población de riesgo intermedio.

Las diferencias resaltadas por los diferentes estudios y metaanálisis reflejan la gran heterogeneidad en las metodologías utilizadas [175,186,188,189]. Por un lado, la propia técnica de realización de la ecografía carotídea presenta una gran variación entre estudios. Muchos recogen datos únicamente de arteria carótida común, mientras otros evalúan también bulbo y carótida interna. Algunos miden el GIMc únicamente en la pared posterior, pero otros miden pared posterior y anterior y utilizan la media de las lecturas. La localización concreta de la medición de GIM de ACC también muestra importantes divergencias como se recoge en una ilustrativa revisión (**Figura 5**) [190].



**Figura 5.** Diferencias en las medidas del grosor de la íntima media carotídea en diferentes estudios recogidos en el metaanálisis USE-IMT. Polak et al. Global Heart 2016; 11(3):295-312.e3. [190] ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; CAPS, Carotid Atherosclerosis Progression Study; CHS, Cardiovascular Health Study; FATE, Firefighters and Their Endothelium; KIHD, Kuopio Ischaemic Heart Disease; NOMAS, Northern Manhattan Study; MESA, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; OSACA2, Osaka Follow-up Study for Carotid Atherosclerosis part 2; USE-IMT, Use Intima Media Thickness.

También hay una importante heterogeneidad en el análisis de los datos. Algunos estudios utilizan en los análisis la media de GIM en pared posterior de ACC, otros la media entre pared anterior y posterior, otros la media de GIM en los diferentes segmentos carotídeos (**Tabla 3**). También hay diferencias en el uso de las medidas de GIMc medias o bien del GIMc máximo lo que, por un lado, puede aumentar la variabilidad y, por otro, puede incluir medidas de placas en los casos en que no se excluye específicamente la medición de GIMc en las zonas de placas [190].

**Tabla 3.** Tipo de medición del grosor de la íntima media carotídea en diferentes estudios recogidos en el metaanálisis USE-IMT. Polak et al. Global Heart 2016; 11(3):295-312.e3. [190]

Study	Location	Number of Views	Plaque Included	IMT Variable
ARIC [23]	10 mm beginning of bulb based on lumen interfaces	3 angles; 1 frame each	Yes	Mean of mean far wall IMT right and left sides from a set of 11 cursors
CAPS [25]	20–60 mm below flow divider	1 angle; 1 frame	Yes	Mean of far wall mean IMT right and left sides from continuous tracings
Charlottesville [26]	10 mm segments starting 5 mm below the “bulb”	1 angle; 1 frame	Yes	Mean of mean IMT near and far wall right and left sides with cursors
CHS [6]	10 mm beginning of bulb based on lumen interfaces	1 angle; 1 frame	Yes	Mean of the maximum IMT near and far wall right and left sides from continuous tracings
FATE [27]	5 mm proximal to flow divider	1 angle; 3 frames	Yes	Mean far wall IMT of right side from continuous tracings; largest of 3 frames
Hoorn study [28]	Single location 10 mm below the bulb	1 angle; 3 acquisitions	No	Mean IMT integrated M-mode line data throughout the cardiac cycle; average of 3 frames
KIHD [29]	Common carotid not otherwise specified	1 angle; 1 frame	Yes	Mean of the maximum far wall IMT right and left sides from 3 pairs of manual cursors
Malmö [30]	10 mm beginning of bulb based on lumen interfaces	1 angle; 1 frame	Yes	Mean far wall IMT of the right side from continuous tracings
MESA standard [31]	10 mm beginning of bulb based on outer wall	1 angle; 1 frame	Yes	Mean of the maximum IMT near and far wall right and left sides from continuous tracings
Nijmegen study [32]	Distal 10 mm common carotid not otherwise specified	1 angle; 1 frame	No	Mean of mean IMT near and far wall right and left sides from continuous tracings
NOMAS [33]	10 to 20 mm from the flow divider	1 angle; 1 frame	Yes	Mean of the maximum IMT right and left sides from continuous tracings
OSACA2 study [34]	Common carotid not otherwise specified	1 angle; 1 frame	Yes	Mean of maximum right and left sides from 1 pair of manual cursors
Rotterdam study [8]	10 mm beginning of bulb based on lumen interfaces	1 angle; 3 frames	Yes	Mean of mean IMT near and far wall right and left sides from multiple manual cursors
Tromsø study [35]	10 mm beginning of bulb based on lumen interfaces	1 angle; 3 frames	Yes	Mean of mean IMT near and far wall right side from continuous tracings

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; CAPS, Carotid Atherosclerosis Progression Study; CHS, Cardiovascular Health Study; FATE, Firefighters and Their Endothelium; KIHD, Kuopio Ischaemic Heart Disease; MESA, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NOMAS, Northern Manhattan Study; OSACA2, Osaka Follow-up Study for Carotid Atherosclerosis part 2; USE-IMT, Use Intima Media Thickness; IMT, intima-media thickness.

Es fundamental la estandarización de la metodología de medidas y análisis para permitir la reproductibilidad y la comparabilidad entre los diferentes estudios. En nuestra opinión, la medición de la pared posterior de la ACC sería la principal, puesto que tendría la menor variabilidad y mejor reproductibilidad; aunque las medidas de otros segmentos pueden ofrecer información adicional en algunos contextos como comentaremos posteriormente, y deben también recogerse, siempre que sea posible. Es importante medir el GIMc en áreas libres de placas, siempre en la misma área, e informar separadamente el grosor de cada segmento evaluado. La realización de medias aritméticas entre las medidas de diferentes localizaciones es cuestionable, aunque puede aumentar la capacidad de detectar diferencias estadísticamente significativas.

### 3.2.1.2. Placas carotídeas. Evaluación del riesgo cardiovascular:

También existe una importante heterogeneidad en la evaluación de las placas ateromatosas carotídeas. Algunos estudios excluyen las placas ateromatosas de la medición del GIMc, mientras que en otros están incluidas en la valoración del GIMc [175,186,188,190]. La propia definición de placa varía entre estudios puesto que no deja de ser una delimitación arbitrariamente marcada. Nosotros seguimos el Consenso Europeo de Mannheim que define las placas como un engrosamiento focal de la pared arterial que invade la luz arterial  $\geq 0.5\text{mm}$  o  $\geq 50\%$  respecto al GIMc de la zona circundante o un engrosamiento  $\geq 1.5\text{ mm}$  entre la interfaz luz-íntima y la interfaz media-adventicia [169], pero muchos estudios emplean otros criterios diferentes. Los estudios que incluyen el análisis de la presencia de placas de forma independiente al GIMc también difieren en la metodología de análisis y de valoración de las placas [175].

La presencia de placas ateromatosas predice futuros eventos CV con mayor precisión que el GIMc en diversos estudios así como un metaanálisis de 11 estudios poblacionales [191–194]. Algunos de estos estudios calculan el NRI al añadir la presencia de placas al cálculo del riesgo CV. En el Three-City Study, el NRI global fue de 13.7% [194]. En el estudio ARIC, el modelo que añadía el GIMc y la presencia de placas a los factores de riesgo tradicionales fue el que mejor funcionó con un NRI del 9.9% en la población global (8.9% en hombres y 9.8% en mujeres) y del 21.7% en el grupo de riesgo intermedio (16.4% en hombres y 25.4% en mujeres) [191].

El estudio IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) [195] mostró que la media de los GIM máximos en varios territorios carotídeos predecía mejor futuros eventos CV que el GIM-ACC únicamente. La presencia de placas únicamente añadía valor predictivo si se comparaba con la medición de GIMc en áreas libres de placas puesto que el GIMc máximo ya incluye la placa.

Las características ecográficas de las placas se han relacionado con un riesgo CV diferente. Así, placas hipoecoicas, con superficie irregular o ulcerada, son placas vulnerables que se asocian con un mayor riesgo de evento cardiovascular [196–198]. La vascularización de la placa también se ha propuesto como marcador de actividad arteriosclerótica [196,199]. La valoración del volumen de la placa en 3 dimensiones y su progresión o regresión ha mostrado datos prometedores en la evaluación del riesgo CV y en la evaluación de regresión de la arteriosclerosis [197,200], aunque por el momento son técnicas de escasa implementación más allá de ensayos clínicos.

### 3.2.1.3. Progresión del grosor de la íntima media carotídea

Hay pocos estudios que hayan evaluado el valor pronóstico de futuros eventos cardiovasculares de la progresión del GIMc. El proyecto colaborativo PROG-IMT (Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population) presentó una revisión y metaanálisis de los datos individuales de 38.984 individuos sin ECV conocida participantes en 16 estudios en los que se realizaron mediciones seriadas del GIMc [201]. La progresión anual de GIMc fue calculada a partir de dos ecografías realizadas entre 2 y 7 años de diferencia (media 4 años). La progresión del GIMc, evaluada con diversos métodos, no mostró una correlación significativa con el desarrollo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la media de GIMc entre las dos ecografías correlacionó claramente con el riesgo cardiovascular. Diversos factores tanto biológicos como metodológicos pueden influir en esta falta de correlación entre la progresión de GIMc y riesgo cardiovascular observada en esta revisión. En cualquier caso, en el momento actual, no hay datos que avalen la medición de la progresión del GIMc como marcador de riesgo cardiovascular.

### 3.2.1.4. Grosor de la íntima media carotídea como marcador subrogado de respuesta en ensayos clínicos

La medición del GIMc se ha utilizado en múltiples ensayos clínicos de intervención con fármacos cardiovasculares como marcador subrogado de ateromatosis subclínica. Sin embargo, no se recomienda la monitorización de GIMc para valoración de respuesta terapéutica en la práctica clínica fuera de ensayos clínicos.

En la década de 1990 se realizaron varios ensayos clínicos, controlados con placebo, que mostraron que el tratamiento con estatinas enlentecía la progresión de la aterosclerosis medida por progresión del GIMc en pacientes con cardiopatía isquémica [202–204]. Posteriormente también se demostró una progresión de GIMc disminuida en pacientes tratados con estatinas de alta potencia en comparación con estatinas de moderada potencia [205,206]. Este efecto de las estatinas sobre la progresión del GIMc se ha observado incluso en individuos sin enfermedad cardiovascular basal [206–209]. En la **tabla 4** se recoge un ejemplo de estudios clínicos con estatinas que utilizan el GIMc como objetivo de eficacia.

Tabla 4. Ensayos clínicos con estatina que utilizan el GIMc como objetivo de eficacia. Donnen et al 2013. *Postgraduate Medicine*, 125:2, 108-123. [210]

Study	N; Age, y; CVD Risk Factors	Intervention	Duration	Conclusion
<b>Statin Monotherapy</b>				
ASAP <sup>67</sup> ; 2002	325; 30–70; familial hypercholesterolemia	Atorvastatin 80 mg, simvastatin 40 mg	2 y	- Atorvastatin reduced CIMT progression more than simvastatin (0.031 mm [ $P = 0.0017$ ] vs 0.036 mm [ $P = 0.005$ ]; $P = 0.001$ between groups). - CIMT change correlated with percentage of LDL-C level reduction ( $P = 0.01$ )
van Wissen et al <sup>68</sup> ; 2005	255; 30–70; familial hypercholesterolemia	Atorvastatin 80 mg	2-y extension of ASAP	- Patients taking atorvastatin for 4 y had a complete arrest in CIMT progression (0.89 to 0.90 mm; $P = 0.58$ ). - Patients switched to atorvastatin from simvastatin had a significant regression of CIMT (0.95 to 0.92 mm; $P = 0.01$ )
ARBITER <sup>69</sup> ; 2002	161; mean, 60; met NCEP ATP II criteria for lipid-lowering therapy	Atorvastatin 80 mg, pravastatin 40 mg	1 y	- Atorvastatin decreased CIMT by a mean $\pm$ SD of $-0.034 \pm 0.021$ mm; pravastatin did not change CIMT ( $0.025 \pm 0.017$ mm; $P = 0.03$ between groups). - Changes correlated with LDL-C and total cholesterol levels.
METEOR <sup>70</sup> ; 2007	984; mean, 57; FRS < 10% CIMT 1.2 to < 3.5 mm, elevated LDL-C	Rosuvastatin 40 mg, placebo	2 y	- Rosuvastatin reduced maximum CIMT progression compared with placebo ( $-0.0014$ vs $0.0131$ mm/y; $P < 0.001$ )
Yu et al <sup>71</sup> ; 2007	112; 66; angiographic CVD evidence	Atorvastatin 10 mg, atorvastatin 80 mg	26 wk	- Atorvastatin 80 mg reduced CIMT (left, $1.24 \pm 0.48$ mm vs $1.15 \pm 0.35$ mm; $P = 0.02$ ; right, $1.12 \pm 0.41$ mm vs $1.01 \pm 0.26$ mm; $P = 0.01$ ). - Atorvastatin 10 mg resulted in no change (left, $1.25 \pm 0.55$ mm vs $1.20 \pm 0.51$ mm; $P = \text{NS}$ ; right, $1.18 \pm 0.54$ mm vs $1.15 \pm 0.41$ mm; $P = \text{NS}$ ). - Changes correlated with hsCRP, LDL-C, and total cholesterol levels.

También se ha valorado de este modo la eficacia de otros tratamientos hipolipemiantes como niacina o ezetimibe [211,212], así como de diversos tratamientos antihipertensivos [213–215]. Una interesante revisión recoge diferentes estudios que evalúan el impacto sobre el GIMc del tratamiento con diferentes estatinas y otros hipolipemiantes [210].

El enlentecimiento de la progresión del GIMc se ha observado también con tratamientos hipoglicemiantes como la acarbosa, la pioglitazona o la metformina [216,217]. Entre los nuevos hipoglicemiantes, varios inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), como sitagliptina, vildagliptina o alogliptina, han mostrado enlentecer la progresión del GIMc, pero sólo en determinado tipo de análisis y en determinadas combinaciones farmacológicas [218–221]. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) o análogos de las incretinas, exenatide y liraglutide han mostrado disminuciones de GIMc [222,223]. De entre los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), en la actualidad sólo hay datos de empagliflozina que ha mostrado una disminución marcada de GIMc y más precoz, comparada con liraglutide [224].

Dado que los estudios con eventos cardiovasculares como objetivos primarios precisan grandes poblaciones y largo tiempo de seguimiento y, por tanto, son muy costosos, los estudios con la evaluación del GIMc como objetivo primario, pueden ser de gran utilidad en la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas. En una revisión se evalúa la correlación entre los estudios con GIMc y la morbilidad y mortalidad de diversas intervenciones terapéuticas observándose una buena correlación en la mayoría de los estudios, con lo que los estudios sobre GIMc pueden ayudar a evaluar la conveniencia o no de realizar estudios a mayor escala sobre determinadas estrategias terapéuticas [225]. En otra revisión, se evalúa la adecuación del GIMc como marcador subrogado de eventos cardiovascular en ensayos con estatinas y concluye que el GIMc cumple de forma satisfactoria la mayoría de criterios que definen un adecuado marcador subrogado. Se recalca, sin embargo, que estos datos no confirman que pueda ser usado como marcador subrogado en otros contextos [226].

### **3.2.1.5. Valores de referencia del grosor de la íntima media carotídea**

Clásicamente se ha considerado que un GIMc mayor de 0.900 o 1.000 mm es patológico o indicativo de alto riesgo CV [227], pero esta aproximación puede infraestimar el riesgo en gente joven con valores de GIMc por debajo de este límite pero mayores de lo esperable por edad y sexo. Por este motivo, sería más aconsejable valorar el GIMc en función del valor esperado por edad, sexo u otras características del individuo, es decir, en función de los valores de referencia, y no con un punto de corte arbitrario como se ha venido haciendo en la mayoría de casos. También debería tenerse en cuenta la localización de la medida del GIMc puesto que los grosores medios varían en ACC, bulbo o ACI de la misma persona.

Existen algunos estudios poblacionales que nos proporcionan los valores de referencia de GIM carotídea según edad y sexo en diferentes localizaciones geográficas.

Se han publicado datos de varias cohortes españolas, realizadas en Aragón [228], Burgos [229] o Cataluña, que dispone del estudio con mayor número de participantes [230–232]. También se han publicado datos de Alemania [233], Italia [234,235], Pakistán [236], Turquía [237], Corea [238,239], Argentina [240], Perú [241]o EEUU [242].

Un par de metaanálisis han intentado general valores de referencia generalizables a partir de los datos individuales de diferentes estudios. El metaanálisis presentado por Engelen et al incluye datos individuales de 24.871 individuos de 24 cohortes de Europa, Canada, Brasil y China [243]. Este estudio utilizó para su análisis medidas de GIMc por radiofrecuencia por el método de echotracking, a partir del que se reescalan los valores de GIMc a través de un algoritmo, en lugar del modo B más

habitual. Sin embargo, en este estudio no se exploran la posible influencia en las medidas de GIMc de la raza-etnia o de la localización geográfica o latitud y no presenta datos en cuanto a la posible heterogeneidad de los datos entre las diferentes cohortes.

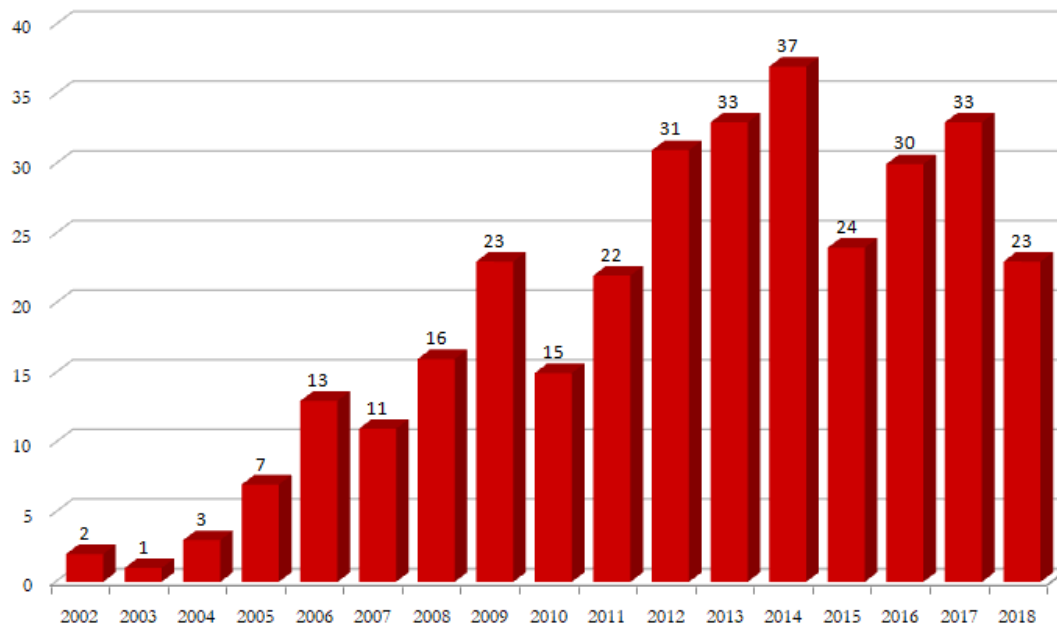
El proyecto colaborativo PROG-IMT incluye datos individuales de pacientes sin ECV previa de diferentes cohortes de los que se dispone de mediciones seriadas del GIMc. Se han presentado varios metaanálisis de este proyecto. El metaanálisis presentado por Liao et al [244] incluye datos de 70.151 individuos de 22 cohortes de Europa, Norteamérica y Asia y presenta la distribución por percentiles del GIM-ACC de cada cohorte e intenta llegar a unos valores de referencia geográficos. Sin embargo, la heterogeneidad de los valores de GIM-ACC de las diferentes cohortes fue tan grande que no se pudieron establecer unos valores de referencia globales adecuados. Este estudio, así como la gran variabilidad de datos entre los estudios publicados ponen de manifiesto la importante heterogeneidad entre las mediciones de GIMc de diferentes estudios o cohortes que no se pueden explicar únicamente por diferencias geográficas.

En resumen, la ecografía carotídea se ha demostrado una herramienta útil en la reclasificación del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos, sobretudo en el grupo de riesgo intermedio. Sin embargo, faltan datos que evalúen si esta mejora en la clasificación del riesgo CV se correlaciona con una disminución posterior de eventos cardiovasculares y un beneficio a nivel individual y poblacional. La heterogeneidad de las medidas y de los análisis realizados podrían explicar gran parte de las discrepancias entre estudios y resalta la importancia de una estandarización de la técnica. En general, la evaluación de varios segmentos carotídeos y de la presencia de placas, mejora el rendimiento pronóstico de la ecografía carotídea.

### **3.2.2. Ecografía carotídea en la población con infección por VIH**

En los últimos años, ha ido ganando interés el uso de la ecografía carotídea para evaluar la enfermedad ateromatosa subclínica en población con infección por VIH, como lo refleja el aumento del número de publicaciones indexadas relacionadas con este tema (**Figura 6**). Por un lado, se ha comparado los datos de GIMc en PVVIH respecto a la población general. También se ha buscado evaluar el posible papel de factores dependientes de la infección por VIH en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, así como el impacto que tienen los factores de riesgo tradicionales en esta población. Por otro lado, se ha estudiado la posible influencia de los diferentes fármacos antirretrovirales en el desarrollo de ateromatosis subclínica. En los apartados siguientes, revisaremos los datos disponibles. Por lo general, los estudios en PVVIH disponen de tamaños muestrales más pequeños y hay pocos datos que correlacionen los datos ecográficos con eventos clínicos.



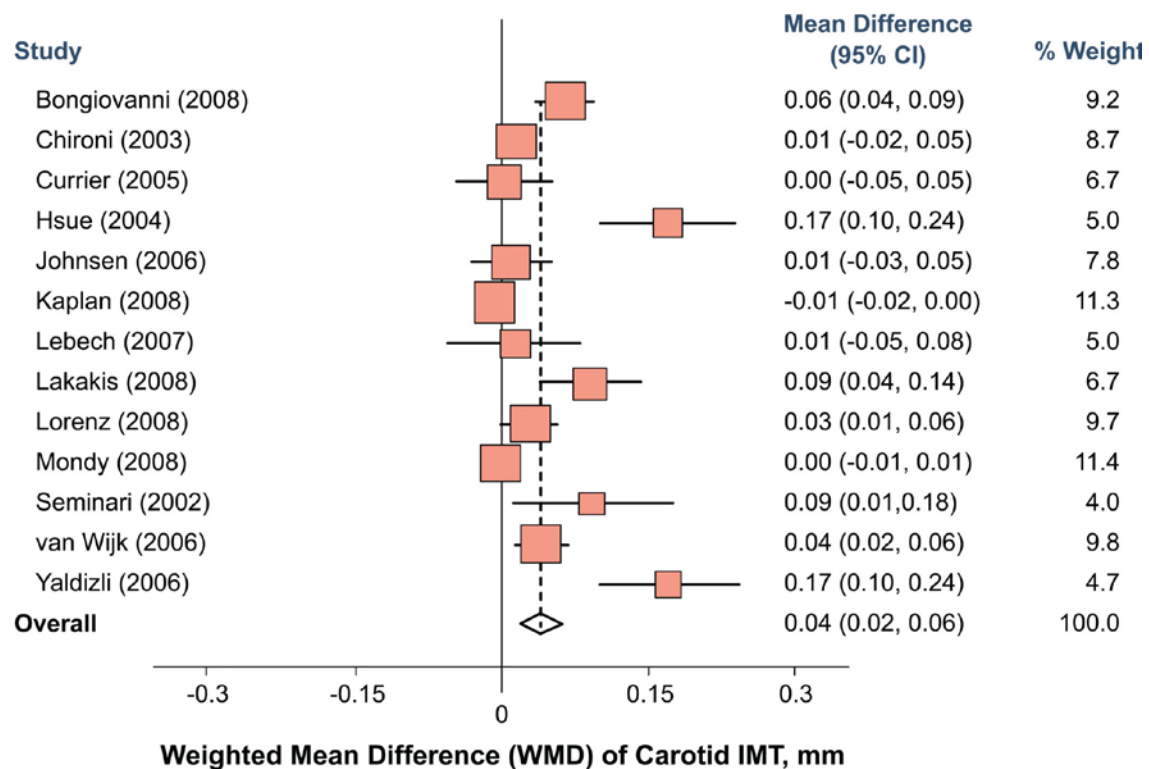


**Figura 6.** Número de publicaciones indexadas en Pubmed relacionadas con GIMc e infección por VIH.  
Fuente: Pubmed

### 3.2.2.1. Grosor de la íntima media carotídea en población con infección por VIH vs. población general

Diversos estudios observacionales han mostrado un GIMc mayor en personas con infección por VIH al compararlas con personas sin infección por VIH [245–255]. Sin embargo, otros estudios han encontrado una mayor asociación del GIMc con factores de riesgo cardiovascular tradicionales que con el serostatus respecto al VIH [101,256–264]. Las diferencias entre los estudios pueden deberse a varios motivos. Por un lado, son muy heterogéneos tanto en métodos de medida del GIMc como en el tipo de análisis realizado. Muchos tienen un tamaño muestral pequeño y se han realizado en muestras de población diversa tanto en relación con la PVIH como los controles y puede haber posibles factores de confusión más allá de los factores de riesgo CV tradicionales que no se hayan evaluado adecuadamente. En un interesante metaanálisis de estudios observacionales publicado por Hultén et al. la media ponderada de GIMc fue 0.04mm más gruesa en pacientes con infección por VIH que en personas no infectadas (95% CI 0.02 - 0.06,  $p < 0.001$ ) [265] (**Figura 7**). Estos autores destacan que hay una heterogeneidad significativa entre los diferentes estudios y evidencia de sesgo de publicación. Análisis estratificados y de meta-regresión mostraron que en los resultados influyeron el diseño del estudio, edad, sexo y tabaquismo. Al retirar los estudios con una mayor desviación de estos parámetros, la diferencia en la media ponderada de GIMc disminuyó, aunque

siguió siendo estadísticamente significativa. Sin embargo, cuando se excluyeron también los estudios con una diferencia de más de 1 año en la edad entre PVVIH y controles, no se encontraron diferencias significativas en el GIMc en función del serostatus.

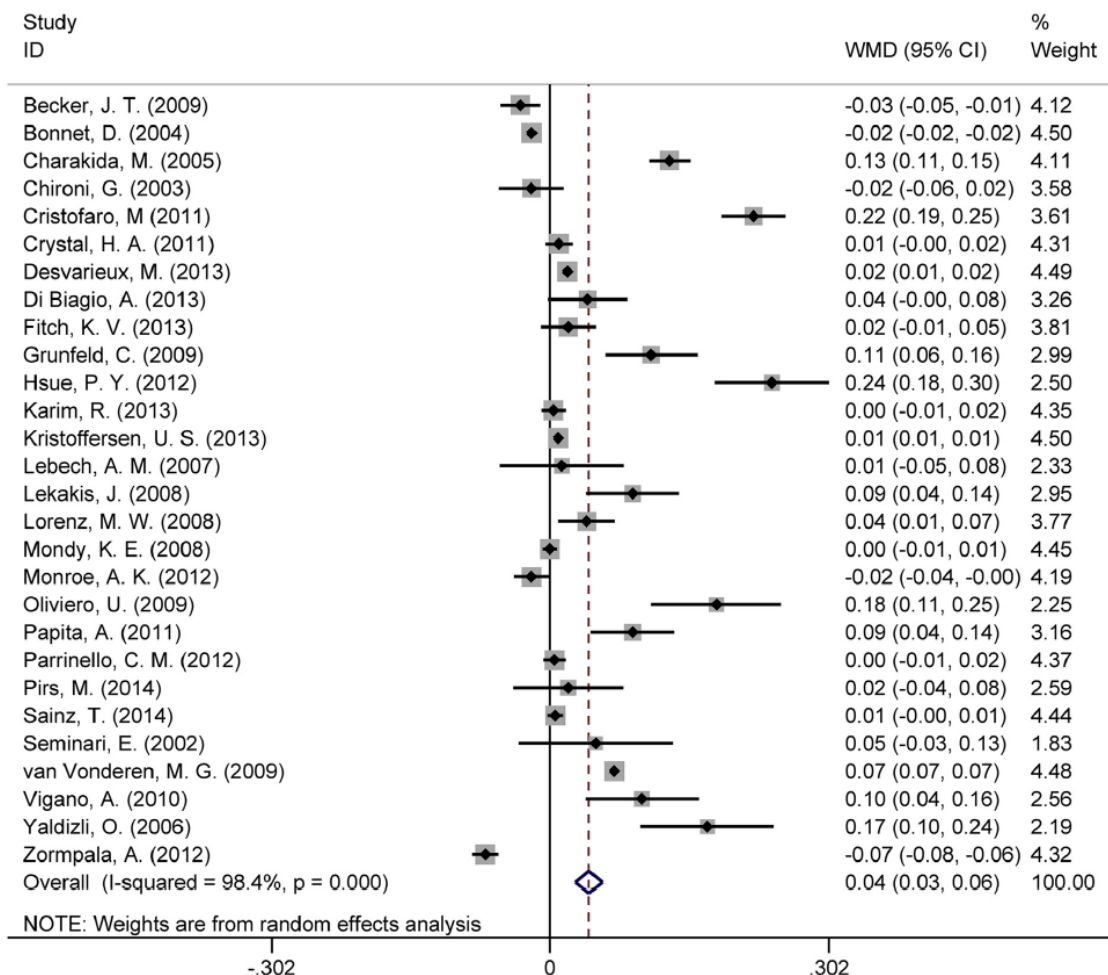


**Figura 7.** Media ponderada del GIMc (mm) según el serostatus de VIH. Hulten et al. Heart 2009;95(22):1826-35 [105,265]

Estudios observacionales publicados posteriormente tampoco han resuelto este tema, puesto que, como comentábamos, algunos han encontrado relación entre mayor GIMc e infección por VIH [246,248–251,253–255] mientras que otros no confirman esta relación [101,258,259,261–264]. Un análisis conjunto de varias cohortes norteamericanas, sugiere que los efectos de la infección por VIH en el GIMc pueden diverger a lo largo de la vida. Así, los factores de riesgo tradicional podrían tener un efecto acumulativo y ser más importante en adultos mayores, con una menor influencia del propio VIH en este grupo y ocurrir a la inversa en adultos jóvenes y niños [260].

Un metaanálisis más reciente publicado en 2015 que incluye 28 estudios que analizan la posible relación entre infección por VIH y GIMc concluye que las PVVIH muestran un GIMc significativamente más alto respecto a la población general [266] (**Figura 8**). También describen una importante heterogeneidad entre los estudios, aunque no un sesgo de publicación. El mayor grosor de GIMc en PVVIH se mantiene en el análisis por subgrupos, aunque únicamente dividen por grupos de edad y sexo. En este metaanálisis no se realizan ajustes por otros factores de riesgo cardiovascular, lo que

puede haber influido de forma determinante en sus resultados y conclusiones. También llama la atención que los dos metaanálisis reseñados no incluyen exactamente las mismas publicaciones, así como tampoco incluyen todos los estudios publicados, sin que quede claro el motivo de escoger unos u otros estudios a la hora de incluirlos en la selección.



**Figura 8.** Diagrama de efectos (forest plot) del GIMc en pacientes VIH-positivos y pacientes VIH-negativos. Sun et al. *Atherosclerosis* 242 (2015) 109e116. [266]

Weighted mean difference (WMD)

La **tabla 5** recoge una selección de estudios que han comparado el GIMc en PVVIH respecto a población general. Sin ser una compilación exhaustiva, puesto que no se han incluido estudios con tamaños muestrales pequeños o metodológicamente muy diferentes, es una muestra significativa y representativa de los datos publicados hasta la fecha. Cabe destacar la gran heterogeneidad en los métodos de medida del GIMc y de la evaluación de placas, así como del tipo de análisis realizado, entre los diferentes estudios. Esto, junto con las diferencias entre las diversas poblaciones estudiadas, en la prevalencia de factores de riesgo CV, así como la distribución geográfica, puede explicar en gran parte las importantes diferencias en los resultados y conclusiones de cada estudio.

**Tabla 5.** Estudios en los que se evaluó la posible asociación de la infección por VIH con un mayor GIMc respecto a la población general

Estudio y referencia	País Región Tipo de estudio	PVIH: Número Edad media (años) Hombres (%)	Controles: Número Edad media (años) Hombres (%)	Localización de la medida del GIMc*0	PVIH: GIMc (mm) media (IQR o ± DE) Presencia de placa (%) Progresión de GIMc (mm/año)	Controles: GIMc (mm) media (IQR o ± DE) Presencia de placa Progresión de GIMc	p
<b>A. Estudios en los que la infección por VIH se asocia a mayor GIMc respecto a la población general</b>							
Johnsen JCEM 2006 [267]	EEUU Norteamérica Transversal	97 41a 0%	86 40a 0%	ACCI	0.62 (0.57–0.68) 0.65 (0.59-0.71) (IP++)	0.61 (0.55–0.68)	0.07  <0.05 IP+ vs controles
Lorenz 2008 (Frankfurt HIV Cohort) [245]	Alemania Europa Transversal	292 53.2a 89.4%	1.168 53.2a 89.4% (The CAPS Cohort)	ACCD ACCI BD BI ACID ACII Placa en ACID Placa en ACII	0.74 ± 0.16 0.80 ± 0.25 1.18 ± 0.57 1.18 ± 0.58 0.89 ± 0.46 0.82 ± 0.50 7.9% 6.9%	0.72 ± 0.16 0.76 ± 0.19 0.93 ± 0.36 0.93 ± 0.35 0.84 ± 0.38 0.82 ± 0.36 4.8% 3.3%	0.0107 0.0020 <0.0001 <0.0001 0.0724 0.0813 0.0224 0.0103
Grunfeld 2009 (FRAM Study) [246]	EEUU Norteamérica Transversal	433 49a 69.5%	5.749 61a 47.4% (estudios CARDIA y MESA)	ACIB (incluyendo bulbo) ACCB	1.17 +-0.50mm 0.88 +- 0.16	1.06 +--.58mm 0.86 +- -0.19 mm	<0.0001 0.17
Cristofaro 2011 [248]	Italia Europa Transversal	286 42a 56.3%	135 40.8a 66.7%	ACCB (PA y PP)	0.97	0.76	<0.0000001
Hsue Circul 2004 (SCOPE cohort) [247]	EEUU Norteamérica Transversal y longitudinal	148 45a 83%	63 43a 83%	Media (12s)*1 Placa carotídea Progresión de GIMc	0.910 ±0.33 45% 0.074 ±0.13	0.740 ±0.17 mm 24% -0.006 ±0.05 mm	0.0001 0.0034 0.002

Hsue AJC 2012 (SCOPE cohort) [268]	EEUU Norteamérica Transversal y longitudinal	253 49a 89%	58 47.5a 83%	Media (12s)*1	1.020 ± 0.34	0.780 ± 0.12	<0.0001
Hsue JAHA 2012 (SCOPE cohort) [249]	EEUU Norteamérica Transversal y longitudinal	300 47a 89%	47 43a 81%	Progresión de GIMC: ACIB (PA y PP) ACCB (PA y PP) BB (PA y PP) Media (12s)*1 Placa carotídea basal Nueva placa carotídea	0.053 0.033 0.067 0.055 50% 44%	0.020 0.022 0.025 0.024 23% 2.8%	0.16 0.20 0.042 0.016 <0.0001 <0.0001
Desvarieux 2013 [250]	Francia Europa Transversal	100 41.2a 100%	50 41.2a 100%	Media (12s)*1	0.744	0.725	Significativa entre VIH+ en TAR y VIH-. No significativo entre VIH+ sin TAR y VIH-.
Godoi 2016 [251]	Brasil Sudamérica Transversal	80 42.5a 58.8%	65 39.7a 58.7%	ACCB*2 Placa o GIMC> percentil 75	0.70 ± 0.27 35.0% (24.3 - 45.7)	0.59 ± 0.11 19.0% (9.1 - 29.0)	0.004 0.037
Eckard 2017 (HIV-infected youth) [253]	EEUU Norteamérica Transversal	101 20a 64% 49% transm. perinatal	86 19a 59%	ACCB ACIB BB	0.56 (0.55, 0.59) 0.56 (0.50, 0.61) 0.64 (0.56, 0.70)	0.55 (0.51, 0.58) 0.49 (0.38, 0.54) 0.57 (0.66, 0.85)	0.005 0.0002 <0.0001
Krikke 2017 (SMART Study) [254]	Países Bajos Europa Transversal	292 49.4a 91%	Valores publicados de referencia por edad y sexo (REF Engelen 2013*)	ACCB*3	0.77 ± 0.19 mm	0.58 ± 0.05 mm	< 0.001
Salmazo 2018 [255]	Brasil Sudamérica Transversal	264 43.2a 53%	279 37.9a 48%	No explicitado ("Según consensos") Placas	0.645 IP+ 0.625 IP- 37%	No explicitado 4%	<0.001 <0.001

B. Estudios en los que la infección por VIH NO se asocia a mayor GIMc respecto a la población general									
Currier AIDS 2005 (A5078 Study) [269]	EEUU Norteamérica Transversal	89 42a 89%	45 42a 89%	ACCD	0.690 (IP+) 0.712 (IP-)	0.698	NS entre los 3 grupos		
Currier AIDS 2007 (A5078 Study) [256]	EEUU Norteamérica Longitudinal	88 42a 89%	44 42a 89%	Progresión de GIMc ACCD	0.0096 (IP+) 0.0058 (IP-)	0.0085	NS entre los 3 grupos		
Kelesidis2012 (A5078 Study) Subestudio biomarcador [101]	EEUU Norteamérica Longitudinal	55 41a 95%	36 40a 89%	ACCD derecha basal Progresión de GIMc ACCD	0.715 0.008	0.684 0.008	0.48 0.81		
Kaplan 2008 (Cohortes WIHS y MACS) [257]	EEUU Norteamérica Transversal y Longitudinal	WIHS (mujeres) 1331, 24% de <35 años MACS (hombres) 600, 20% de >55 años	WIHS (mujeres) 534, 42% de <35 años MACS (hombres) 325, 41% de >55 años	Mujeres: ACCD Placas (*2) Hombres: GIM media Placas (*2)	0.716 6% 0.771 30%	0.722 10% 0.750 28%	NS NS NS NS		
Hanna 2015 (Cohortes WIHS y MACS) [259]	EEUU Norteamérica Transversal y longitudinal	WIHS: 747 mujeres 41a MACS: 530 hombres 48a	WIHS: 264 mujeres 40a MACS: 325 hombres 52a	Progresión de GIMc de ACCD: Mujeres Hombres Nuevas placas:	0.725 a 0.752 (en población total) 0.757 a 0.790 (en población total) RR 1.61 (IC95% 1.12-2.32)	0.002 mm/año mayor incremento de GIMc en VIH+ (IC 95% -0.006, 1.000) NS	Sin diferencias significativas según el serostatus para VIH 0.01		
Kristoffersen 2013 [258]	Dinamarca Europa Transversal	105 47.4a 89%	105 47.4a 89%	ACCB media ACCB máxima	0.613 ± 0.011 0.659 ± 0.013	0.604 ± 0.010 0.649 ± 0.012	0.6 0.5		
Hanna CID 2016 (NHLBI HIV-CVD)	EEUU Norteamérica	Mujeres 696 44a	Mujeres 246 44a	ACCD dcha	732 µm	756 µm	NS		

Colaborative) [260]	Transversal	Hombres 867 46a	Hombres 338 52a	BD	825 µm	868 µm	S*5
Pacheco 2016 [261]	Brasil Sudamérica Transversal	535 43.6a 57.2%	88, 44.5a, 35% (Controles) 10.943, 45.6a, 44.6% (estudio ELSA--Brasil)	ACCB	0.54 (0.49,0.62)	0.58 (0.52,0.68) Controles 0.57 (0.49,0.70) ELSA	<0.001 (GIMc menor en PVVIH; NS tras ajustar)
Kirichenko 2018 [262]	Rusia (Moscú) Europa Transversal y Longitudinal	109 37.6a 100%	109 36.4a 100%	ACCB Progresión de GIMc	0.645 (0.097) 0.056+ – 0.060 mm	0.637 (0.099) 0.018 + – 0.027 mm	0.54 "significativo"
Taramasso 2018 [263]	Italia Europa Transversal	59 52a 71.2%	59 51a 71.2% Hipertensos	ACC*6 LOD*7	0.709 ± 0.111 36%	0.703 ± 0.179 38%	0.8272 0.79
Putcharoen 2019 [264]	Tailandia Asia Transversal	60 54.9a 56.7%	30 53a 46.7%	ACCB Placas	0.665 (0.613–0.743) 10%	0.649 (0.612–0.743) 0%	0.277 0.073

Abreviaturas: GIMc: grosor íntima media carotídea; IQR: intercuartil range (rango intercuartil); DE: desviación estándar; FRAM: Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection; SCOPE cohort: Study of the Consequences of the Protease Inhibitor Era; SMART: Secondary Manifestations of ARTerial disease; WHS: Women's Interagency HIV Study; MACS: Multicenter AIDS Cohort Study; PVVIH: personas que viven con infección por VIH; IP+: tratados con inhibidores de proteasa; ACCI: arteria carótida común izquierda; ACCD: arteria carótida común derecha; BD: bulbo derecho; BI: bulbo izquierdo; ACID: arteria carótida interna derecha; ACII: arteria carótida interna izquierda; ACIB: ACI bilateral; ACCB: ACC bilateral; PA: pared anterior; PP: pared posterior; BB: bulbo posterior; IP-: no tratados con inhibidores de proteasa; NS: no significativo; S: significativo; LOD: lesión de órgano diana. Notas: \*0 medida en pared posterior a no ser que se especifique otra cosa; \*1 GIM medio (12 segmentos); ACC, bulbo, ACI pared anterior y posterior bilateral; \*2 la media del GIMc mayor, fuera el derecho o el izquierdo; \*3 media de 6 medidas bilaterales; \*4 Cohorte WHS: formada exclusivamente por mujeres; Cohorte MACS: formada exclusivamente por hombres; \*5 GIMc menor en PVVIH+ respecto a población general (restringido a grupo de mayor edad); \*6 No especifica lado o si bilateral; \*7 LOD definida como:  $\geq 1$  placa (GIMc $\geq 1.3$ mm) o GIMc $> 0.9$ mm.

### 3.2.2.2. Placas carotídeas y progresión del grosor de la íntima media carotídea

Algunos estudios, han analizado también la posible relación entre la presencia de placas carotídeas e infección por VIH. En el trabajo de Hulten et al se incluyen 6 estudios que en conjunto muestran un riesgo relativo de presencia de placa carotídea en PVVIH de 1.5 (p 0.084) respecto a población sin infección por VIH. Nuevamente se observa una importante heterogeneidad entre los estudios y, excluyendo el que muestra mayor desviación de resultados, el riesgo relativo alcanzaría la significación estadística [265]. Estudios posteriores también han encontrado asociación entre infección por VIH y mayor presencia de placas carotídeas [249,255] así como de aparición de nuevas placas [249], aunque otros estudios no encuentran esta relación [263,264].

Un aspecto interesante es que se ha descrito una mayor frecuencia de placas hipoecogénicas en pacientes con infección por VIH, con mayor similitud morfológica a las placas encontradas en pacientes con arteritis que a las características de arteriosclerosis [270], lo que apoyaría la teoría de que la inflamación tiene un papel patogénico destacado en este contexto.

Algunos estudios observacionales han evaluado también la progresión del GIMc y su posible asociación con el serostatus, sin llegar tampoco a una conclusión sólida, puesto que en algunos estudios se encuentra relación una mayor progresión de GIMc en PVVIH respecto a personas sin infección por VIH [247,262] mientras que en otros no [256,259]. Algunos estudios encuentran relación entre infección por VIH y progresión de GIMc en determinadas localizaciones, principalmente en bulbo, pero no en ACC o ACI [249] (**Tabla 5**).

### 3.2.2.3. Grosor de la íntima media carotídea y tratamiento antirretroviral

Algunos fármacos antirretrovirales se han asociado con un mayor número de eventos cardiovasculares, principalmente la familia de los inhibidores de proteasa [81]. Sin embargo, los estudios que han evaluado la posible relación entre exposición a IP y ateromatosis subclínica, medida por el GIMc, no han mostrado resultados consistentes (**Tabla 6**). Nuevamente las importantes diferencias entre los estudios en cuanto a la población estudiada, factores evaluados, metodología de las mediciones y análisis, pueden explicar gran parte de la heterogeneidad de resultados, a lo que se añade el pequeño número de pacientes incluidos en la mayoría de estos estudios. Por otro lado, al evaluar toda la familia de IP en su conjunto, no se está teniendo en cuenta el probable papel diferenciado de los diferentes fármacos de la familia en cuanto al riesgo CV.



**Tabla 6.** Factores que se han relacionado con mayor ateromatosis subclínica en PVVIH [mayor GIMc (A) o mayor progresión de GIMc (B) o placas (C)]

Factor estudiado	Estudios que encuentran o no relación (entre el factor estudiado y mayor ateromatosis subclínica)	
	SÍ	NO
CD4 actuales	Kaplan 2008 (C) *Inv Mercie 2005 (A y C)	Hsue 2009 (A) Hanna 2016 (A) Krikke 2016 (A) Kirichenko 2018 (B) Baker 2011 (B) Mangili 2011 (B) Longenecker 2013 (A) Bernal 2019 (A-C) Muccini 2019 (C)
CD4 nadir bajos	Currier 2005 (A) Hsue 2004 (B) Hanna 2015 (C) Krikke 2016 (A) Mercie 2005 (B) Muccini 2019 (C)	Lorenz 2008 (A) Hsue 2009 (A) Kaplan 2008 (C) Longenecker 2013 (A) Bernal 2019 (A-C)
Inversión cociente CD4/CD8	Bernal Morell 2016 (A y B)	
SIDA		Kaplan 2008 (C) Bernal 2019 (A-C)
Carga viral	Baker 2011 (B) *Inv Bernal AR 2019 (A-C)	Lorenz 2008 (A) Hsue 2009 (A) Kaplan 2008 (C) Kirichenco 2018 (B) Mercie 2005 (B) Mangili 2011 (B) Muccini 2019 (C)
PCR ultrasensible	Hsue 2012 (A y B) Subramanya (C) Stein 2015 (B) Bernal Morell 2016 (B) Lidon 2019 (B) Masiá 2013 (A)	Sinha 2019 (A y B) Hanna 2017 (C) Moran 2018 (A, B y C) Subramanya 2019 (A) Hanna 2016 (A) Longenecker 2013 (A)
Interleuquina-6	Sinha 2019 (A y B) Kaplan 2012 (A) Subramanya (C)	Hanna 2017 (C) Hanna 2016 (A) Longenecker 2013 (A)
Dímero D	Sinha 2019 (A) Kaplan 2012 (A) Subramanya 2019 (A)	Sinha 2019 (B) Hanna 2016 (A) Longenecker 2013 (A)
Fibrinógeno	Subramanya 2019 (A) Longenecker 2013 (A)	Kaplan 2012 (A) Hanna 2016 (A)
CD14 soluble	Kelesidis 2012 (B) Hanna 2017 (C)	Kelesidis 2012 (A) Kaplan 2012 (A) Subramanya 2019 (A y C) Longenecker 2013 (A y C)
CD163 soluble	Hanna 2017 (C) Subramanya 2019 (C) Masiá 2013 (A)	Subramanya 2019 (A) Longenecker 2013 (A y C)

Células T CD4+ y CD8+ activadas	Kaplan 2011 (C) Longenecker 2013 (C)	Longenecker 2013 (A) Bernal 2019 (A-C)
Células T CD8+CD28- (senescencia)	Bernal 2019 (A-C)	
RS-IL-2	Kaplan 2012 (A)	
ICAM-1 / VCAM-1	Subramanya 2019 (A y C) Masiá 2013 (A)	Longenecker 2013 (C)
CCL-2	Subramanya 2019 (A y C)	
sTNF-alfaR1	Subramanya 2019 (A y C) Longenecker 2013 (C)	
TNF-a	Masiá 2013 (A)	Kaplan 2012 (A)
MCP-1	Masiá 2013 (A)	Kaplan 2012 (A)
Carnitina	Sinha 2019 (A, B y C)	
Lipopolisacárido	Kelesidis 2012 (B)	Kelesidis 2012 (A)
Albúmina baja	Dirajlal-Fargo 2018 (B)	
Déficit de vitamina D	Huff 2018 (B)	Huff 2018 (A)
VHC	Muccini 2019 (C)	Krikke 2017 (A)
VHB	Krikke 2017 (A)	
CMV	Masiá 2013 (A)	Krikke 2017 (A)
VVZ	Masiá 2013 (A)	
VHS-2	Masiá 2013 (A) Lidon 2019 (B)	
VHH-8	Lidon 2019 (A y B)	
Bilirrubina	Muccini 2019 *Inv (C)	
Tratamiento antirretroviral	Lorenz 2008 (A) Hsue 2009 (A) Krikke 2017 (A)	Hanna 2016 (A) Kirichenko 2018 (B) Mercie 2005 (B) Baker 2011 (B) Bernal 2019 (A-C)
Uso de inhibidores de proteasa	Johnsen 2006 (A) Hsue 2009 (A) Kaplan 2008 (C) Baker 2011 (B) Stein 2015 (B)	Currier 2005 (A) Kelesidis 2012 (A y B) Lorenz 2008 (A) Krikke 2017 (A) Salmazo 2018 (A) Kirichenko 2018 (B) Mercie 2005 (B) Mangili 2011 (B) Longenecker 2013 (A) Bernal 2019 (A-C) Muccini 2019 (C)
Uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos	Lorenz 2008 (A) Hsue 2009 (A)	

Baker 2011 [271]; Bernal 2019 [272]; Bernal Morell 2016 [273]; Currier 2005 [269]; Currier 2007 [256]; Dirajlal-Fargo 2018 [274]; Hanna 2015 [259]; Hanna 2016 [260]; Hanna 2017 [275]; Hsue 2004 [247]; Hsue 2009 [276]; Hsue 2012 [249]; Huff 2018 [277]; Johnsen 2006 [267]; Kaplan 2008 [257]; Kaplan 2011 [96]; Kaplan 2012 [278]; Kelesidis 2012 [101]; Kirichenko 2018 [262]; Krikke 2017 [254]; Lidon 2019 [279]; Longenecker 2013 [98]; Lorenz 2008 [245]; Mangili 2011 [280]; Masia 2013 [281]; Mercie 2005 [282]; Moran 2018 [283]; Muccini 2019 [284]; Salmazo 2018 [255]; Sinha 2019 [285]; Stein 2015 [133]; Subramanya 2019 [286]

#### 3.2.2.4. Grosor de la íntima media carotídea y factores asociados a la infección por VIH

Diversos estudios han evaluado también la relación entre diferentes parámetros relacionados con la infección por VIH y la ateromatosis subclínica medida por la ecografía carotídea (**Tabla 6**). Aunque algunos estudios no encuentran relación [98,260,262,271,272,276,280], otros estudios han encontrado relación entre un mayor GIMc y unos linfocitos CD4 bajos, ya sean actuales o, sobretudo, nadir [247,256,257,259,282,287]. Un estudio mostró también relación entre la inversión del cociente CD4/ CD8 y una mayor progresión del GIMc [273]. No se ha encontrado relación consistente entre el GIMc y los niveles de carga viral [257,262,271,272,276,280]. A pesar de que marcadores de inflamación como la interleuquina 6 o la proteína C reactiva ultrasensible se han relacionado con una mayor frecuencia de eventos no-sida, entre ellos eventos cardiovasculares, no se ha encontrado una relación consistente con un mayor GIMc dada la discrepancia entre los estudios que encuentran relación [133,249,273,278,279,283,285,286] y los que no [98,260,275,285,286]. Por otro lado, algunos estudios han encontrado relación entre marcadores de activación monocitaria como el CD14 soluble (sCD14) y una mayor progresión del GIMc [101] o la presencia de placas carotídeas [275], mientras que otros no han confirmado esta relación [98,278,286]. En la **tabla 6** se recogen diferentes factores en que se ha estudiado su posible relación con mayor progresión de ateromatosis subclínica en PVVIH.

#### 3.2.2.5. Grosor de la íntima media carotídea y tratamiento con estatinas

En la población general existen múltiples estudios que constatan la eficacia del tratamiento con estatinas en la reducción del número de eventos cardiovasculares [288]. Sin embargo, no tenemos estudios adecuadamente diseñados que documenten el beneficio de las estatinas específicamente en PVVIH con alto riesgo cardiovascular.

Algunos estudios han evaluado la progresión del GIMc como marcador subrogado de enfermedad cardiovascular en PVVIH tratados con estatinas. Existe un ensayo clínico randomizado doble ciego que evalúa el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo en PVVIH con LDL  $\leq 130$ mg/dL, pero una activación celular T aumentada (CD8+CD3+HLA-DR  $\geq 19\%$ ) o mayor inflamación (PCRus  $\geq 2$ mg/L) en 147 pacientes [289]. El objetivo principal era la evolución de GIMc a las 96 semanas de tratamiento y el tratamiento con la estatina se asoció con una menor progresión de GIM-ACC en las 96 semanas de 0.019mm (IC95% 0.002–0.037mm,  $p = 0.03$ ) frente al placebo. A pesar de que se trataba de una población con un riesgo CV bajo según las escalas de riesgo CV, alrededor de una tercera parte tenían placas carotídeas

en el momento basal. No hubo diferencias en el desarrollo de nuevas placas entre las ramas de tratamiento. Otro estudio más pequeño y observacional en 36 PVVIH con aterosclerosis carotídea asintomática que iniciaron rosuvastatina mostró una mejoría en el GIMc en estos pacientes a las 48 semanas (no significativa) y a las 96 semanas (estadísticamente significativa) [290].

Actualmente, está en marcha el estudio REPRIEVE (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV; NCT02344290) que evalúa el uso de pitavastatina para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en PVVIH [291]. Aunque este estudio no incluye la evaluación del GIMc, sí incluye un subestudio en el que se evaluarán las placas coronarias mediante angiografía por tomografía computerizada de arterias coronarias como marcador de ateromatosis subclínica.

El GIMc permite evaluar el impacto sobre la ateromatosis subclínica del tratamiento con estatinas, pero también de otras intervenciones terapéuticas. De todas maneras, debe recordarse que aunque parezca razonable desde un punto de vista teórico, no disponemos de estudios que demuestren que la modificación del GIMc comporte una disminución de eventos cardiovasculares posteriores, ni en población general ni en PVVIH. Por este motivo, la medición del GIMc no está recomendado actualmente como evaluación de respuesta terapéutica fuera de ensayos clínicos.

#### **3.2.2.5. Grosor de la íntima media carotídea y estratificación del riesgo cardiovascular**

Las diferentes fórmulas empleadas para el cálculo del riesgo cardiovascular fallan a la hora de detectar a todas las personas en alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular, que se producen frecuentemente en personas clasificadas en los grupos de riesgo medio o bajo. Además, estas fórmulas infraestiman aun más el riesgo cardiovascular en el paciente con infección por VIH [292,293]. El nuevo algoritmo de la American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) de 2013 [171], mejora parcialmente la predicción del riesgo cardiovascular tanto en población general como en PVVIH. Sin embargo, sigue infraestimando de forma significativa el riesgo en PVVIH. Sólo el 32% de los pacientes con infección por VIH a los que se detecta una placa aterosclerótica carotídea tendrían criterios de inicio de tratamiento con estatinas según estas guías [292]. De forma similar, sólo el 26% de los pacientes con infección por VIH y morfología de placas coronarias de alto riesgo cumplirían estos criterios [293]. Del mismo modo, se encontraron placas carotídeas en un 30% de PVVIH clasificadas como de riesgo cardiovascular bajo o intermedio [294].

Por este motivo, el uso de la ecografía carotídea para detectar ateromatosis subclínica en estos pacientes sería de gran utilidad para mejorar la clasificación del riesgo cardiovascular y poder ofrecer medidas preventivas más adecuadas a pacientes en riesgo.

### **3.3. Rigidez arterial**

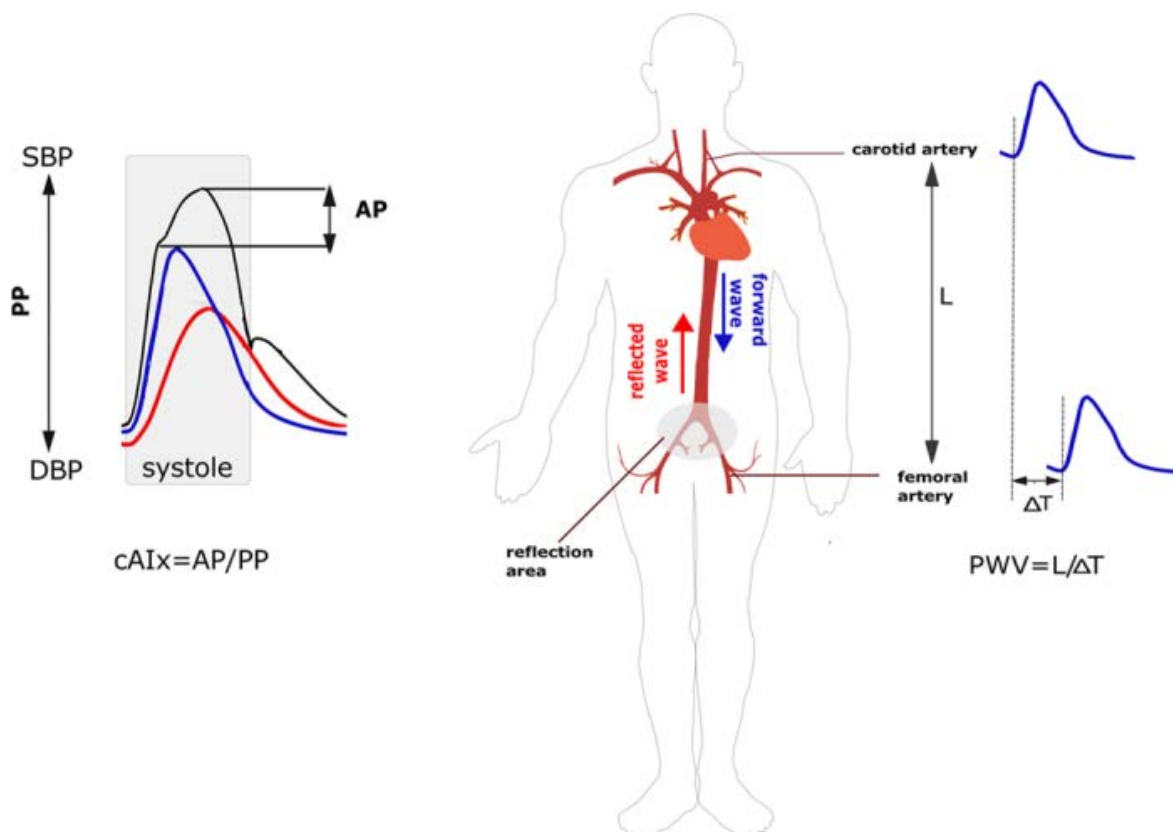
#### **3.3.1. Rigidez arterial en población general**

En los últimos años se han utilizado diferentes técnicas no invasivas de medida de la rigidez arterial en diversas poblaciones, habiéndose confirmado su valor como medida de la salud arterial y su papel complementario a las medidas de tensión arterial. Sin embargo, se han utilizado metodologías diversas y se han estudiado territorios diferentes siendo difícil la homogenización de resultados por lo que se han ido elaborando documentos de consenso en un intento de organizar y homogeneizar las medidas de rigidez arterial.

Tras la contracción del ventrículo izquierdo del corazón se genera una onda de pulso que viaja a través del árbol arterial. La velocidad de la onda de pulso (VOP o PWV - Pulse Wave Velocity, por sus siglas en inglés) se relaciona directamente con la rigidez arterial y puede evaluarse midiendo el tiempo que tarda en desplazarse entre dos localizaciones arteriales concretas (**Figura 9**) [295]. Existen diversas técnicas para medir la VOP de forma invasiva, con medidas de presión por cateterismo arterial, o no invasiva, como la oscilometría, tonometría, ecografía o resonancia magnética. Es importante detallar la forma de medida empleada, así como el método de medida de la distancia entre los puntos arteriales evaluados [296]. Actualmente, se considera la medida de la VOP como el gold standard de las medidas no invasivas de rigidez arterial, principalmente la VOP carótido-femoral (VOPcf) o VOP aórtica, que ha sido la más utilizada y de la que se dispone de más información [297].

En 2006 se publicó el primer consenso que revisó la fisiología de la rigidez arterial, técnicas de medida e implicaciones clínicas [298]. En 2010, la Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, a partir de los datos de casi 17.000 pacientes de 13 centros europeos, incluyendo más de 11.000 personas sanas, publicó los valores de referencia de normalidad para la VOP carótido-femoral según décadas de vida para población sana y también para población con hipertensión arterial [299]. En este documento se consideraba que una VOP mayor de 12m/s debía considerarse anormalmente alta y signo de daño orgánico subclínico. Un consenso de expertos posterior, que recomienda una metodología del cálculo de la distancia diferente, recomendó bajar este límite a 10m/s [300]. En 2015, la American Heart

Association publicó un nuevo consenso en el que insistía en la estandarización de las medidas de rigidez arterial y recogía opiniones de investigadores de Australia, Europa, Canadá y EEUU. Dentro de las diversas medidas de rigidez arterial, consideran la VOP la más adecuada, ya sea medida de forma invasiva o no invasiva [297].



**Figura 9.** Medida de la velocidad de la onda de pulso (VOP) y del índice de aumento aórtico (AIx). Jeroncic et al. Sci Rep 2016; 6: 27016 [295]

PWV: pulse wave velocity; velocidad de la onda de pulso; AP: augmentation pressure; PP: pulse pressure: presión de pulso; cAIx: central augmentation index: índice de aumento aórtico central; SBP: systolic blood pressure: presión arterial sistólica; DBP: diastolic blood pressure: presión arterial diastólica.

La rigidez arterial, medida por la VOPcf, es un predictor de eventos cardiovasculares en la población general [301,302]. En un metaanálisis que incluyó más de 15.000 pacientes de 17 estudios, los riesgos relativos de número total de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa fueron significativamente mayores en el grupo con VOP alta frente al grupo con VOP baja: 2.26 (IC95% 1.89-2.70), 2.02 (IC95%1.68-2.42) y 1.90 (IC95% 1.61-2.24) respectivamente [301]. Un incremento en la VOP de 1m/s se asoció con un incremento del riesgo (ajustado por edad, sexo y factores de riesgo) del 14%, 15% y 15% en el número total de eventos CV, mortalidad CV y mortalidad por cualquier causa,

respectivamente. La consideración de la VOPcf también ha demostrado mejorar la clasificación del riesgo CV al añadirla a los modelos que incluyen factores de riesgo clásicos, sobretodo en los grupos de riesgo intermedio [302,303].

Otras medidas de rigidez arterial serían la distensibilidad arterial o medidas de características de impedancia [297]. También se han utilizado el análisis de la onda de pulso y de la reflexión de la onda, como el índice de aumento aórtico (Augmentation Index, Alx, por sus siglas en inglés), para informar la función vascular. Hay que tener en cuenta que en la medida del Alx influye la rigidez arterial, pero también otros factores, por lo que, estrictamente, no se debería considerar el Alx como una medida de rigidez arterial, puesto que le influyen también otros factores [297].

Para determinar el Alx se realiza un análisis de la forma de la onda del pulso que es una imagen compuesta entre la onda de presión anterógrada, creada por la contracción ventricular, y la onda reflejada (**Figura 8**). Las ondas de presión se reflejan en la periferia, principalmente en las ramificaciones o en sitios de impedancias discordantes. En arterias elásticas, como la VOP es baja, las ondas reflejadas tienden a volver a la raíz aórtica durante la diástole. Sin embargo, en arterias más rígidas, la VOP aumenta y la onda reflejada vuelve a las arterias centrales más rápido, superponiéndose con la onda anterógrada y aumentando la presión sistólica. Este aumento suplementario de la presión sistólica (Augmentation pressure, AP, por sus siglas en inglés) medido como la diferencia de presión entre el primer y el segundo pico de presión sistólica, dividido entre la presión de pulso (PP o Pulse pressure) nos da el índice de aumento aórtico ( $Alx = (AP/PP) \times 100$ ) [295,297,298]. Puesto que es un parámetro dependiente de la frecuencia cardíaca, se expresa normalizado a una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto (Alx@75).

A parte de las medidas directas por cateterismo, se han desarrollado diversas formas de calcular la onda de pulso central (aórtica) a partir de las ondas de pulso de arterias periféricas medidas por tonometría de aplanación. Las más utilizadas han sido la arteria radial y la arteria carótida. Las presiones centrales se calculan por medio de una función de transferencia con software específico. El Alx se correlaciona con los factores de riesgo cardiovascular y con futuros eventos cardiovasculares [301,304], aunque se dispone de menos datos que con la VOP. Otros parámetros derivados del análisis de las ondas reflejadas también se han correlacionado con el desarrollo de eventos CV futuros [305].

### **3.3.2. Rigidez arterial en población con infección por VIH**

#### **3.3.2.1. Población con infección por VIH vs. población general**

En los últimos años se han realizado diversos estudios, principalmente observacionales, evaluando la rigidez arterial y la función vascular en personas con infección por VIH. Algunos estudios que comparan personas con infección por VIH con personas sin esta infección, encuentran una asociación entre la infección por VIH y una mayor rigidez arterial, medida principalmente por VOP [306–312] o por otras estimaciones de rigidez arterial [313,314]; mientras que otros estudios no encuentran esta relación [253,315–320].

En algunos de estos estudios la relación entre la rigidez arterial y la infección por VIH se pierde tras ajustar por factores de riesgo CV tradicionales [307] y en otros no queda claro que las diferencias no se deban a diferente grado de alteraciones metabólicas entre PVVIH y controles [308]. Una reciente revisión, que incluye 18 estudios clínicos, todos observacionales y principalmente de corte transversal, recoge que 10 de estos estudios (el 55%) no reportan diferencias significativas en la rigidez aórtica entre los grupos de PVVIH y personas sin VIH, emparejados por edad [321].

Aunque la mayoría de estudios utilizan la VOP como medida no invasiva de rigidez arterial, existe heterogeneidad entre los métodos de medida y la localización utilizada para la medición (carótida-femoral, carótida-pedia, carótida-braquial, arterias tibiales). Otros estudios evalúan otros marcadores de función vascular como el Alx u otras medidas del análisis de la onda de pulso u otras medidas de la elasticidad arterial, lo que añade aun más heterogeneidad a los datos disponibles. Por ejemplo, algún estudio no encontró diferencias en la VOP entre PVVIH y personas sin infección por VIH pero, en cambio, sí encontró mayor Alx@75 en PVVIH respecto a personas sin infección por VIH [322].

#### **3.3.2.2. Factores propios del VIH**

También se ha estudiado la posible influencia de factores dependientes de la infección por VIH y la rigidez arterial. Varios estudios han encontrado relación entre una mayor rigidez arterial y una cifra de linfocitos CD4 baja [253,307,313,316], activación monocitaria [306] o una mayor cantidad de células T activadas o senescentes [97]. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre la rigidez arterial y la carga viral de VIH [306] o la presencia de lipodistrofia [323]. Algunos estudios muestran resultados discordantes entre ellos. Diferentes factores de riesgo CV clásicos como el tabaquismo, la edad, los niveles de colesterol o la presión arterial se relacionan con mayor rigidez arterial en la mayoría de los estudios.



En cuanto al posible impacto del TAR en la rigidez arterial, tampoco encuentran resultados homogéneos, puesto que de los estudios que lo evalúan, algunos encuentran mayor rigidez en PVVIH en TAR [312,323,324], otros no encuentran relación con el TAR [253,325], e incluso un estudio encuentra menor rigidez arterial en los pacientes en TAR frente a los que no toman tratamiento [326]. Curiosamente, en este estudio también encuentran una relación entre una VOP menor y la edad y ser fumador activo.

Los fármacos antirretrovirales que más se han asociado con una mayor rigidez arterial han sido los inhibidores de proteasa [318,324,327], aunque otros estudios no encuentran esta relación [253,313,325] y otros estudios también encuentran relación con otros TAR como efavirenz [318] o los ITIAN [324]. Da la impresión de que estudios más antiguos que recogerían pacientes tratados con los primeros IP o ITIAN, conocidos por su mayor toxicidad comparado con las opciones actuales, recogen una mayor influencia del TAR en la función vascular en comparación con estudios más recientes. Por otro lado, el uso de TAR en cohortes más antiguas podría estar relacionado con otros factores, como una peor situación basal de los pacientes, que tendrían un impacto en la salud cardiovascular independiente del TAR.

En resumen, la ecografía carotídea y diversas medidas de la función arterial son de utilidad en la evaluación de la salud cardiovascular en PVVIH y pueden ser utilizadas en estudios que evalúen el impacto de diferentes factores o medicaciones antirretrovirales en estas personas. En nuestros estudios, utilizamos el GIMc en ACC, siguiendo un protocolo estandarizado según las recomendaciones del Consenso europeo de Mannheim [169]. Se midió el GIM de la pared posterior de ACC tanto derecha como izquierda, a 1cm del bulbo para disminuir la variabilidad y de forma automatizada. Se evaluó la presencia de placas en los diferentes segmentos carotídeos (ACC, bulbo y ACI) derechos e izquierdos en proyecciones longitudinales y transversales. Se definió la presencia de placas ateromatosas por un engrosamiento focal de la pared arterial que invade la luz arterial  $\geq 0.5\text{mm}$  o  $\geq 50\%$  respecto al GIMc de la zona circundante o un engrosamiento  $\geq 1.5\text{ mm}$  entre la interfaz luz-íntima y la interfaz media-adventicia. Se decidió medir el GIMc únicamente en pared posterior de ACC puesto que es la medida más utilizada y estandarizada, tanto en población general como en PVVIH, además de tener menor variabilidad que el GIM en otros segmentos. La medición del GIMc en diferentes segmentos (bulbo, ACI) puede ofrecer información adicional, pero también requiere de un tiempo de realización de la técnica más prolongado.

En cuanto a las pruebas de función o rigidez arterial, utilizamos el índice de aumento aórtico normalizado por frecuencia cardíaca ( $\text{Alx}@75$ ) y la velocidad de onda de pulso carótido-

femoral (VOPcf). Inicialmente, únicamente tuvimos disponibles resultados de  $Alx@75$ , puesto que en nuestro centro aún no estaba disponible la medición de VOP de forma protocolarizada. En estudios posteriores, pudimos disponer de ambas medidas, incluyendo la VOPcf que es la medida de rigidez arterial considerada de elección en la actualidad.



## **II. Hipótesis**



- En la salud cardiovascular de los pacientes con infección por VIH influyen factores diversos. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos están sobrerrepresentados en la población VIH, pero factores propios de la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral también juegan un papel.
- La mayoría de pautas antirretrovirales utilizadas en la actualidad son bien toleradas y tienen un impacto discreto a nivel metabólico. Sin embargo, diferentes antirretrovirales pueden condicionar un efecto diferente en la salud cardiovascular de personas con infección por VIH.
- Los efectos metabólicos de pautas de tratamiento antirretroviral con los inhibidores de proteasa potenciados actualmente recomendados, darunavir y atazanavir, serán similares.
- Pautas de tratamiento antirretroviral de inicio con los inhibidores de proteasa actualmente recomendados no tendrán diferencias significativas en la evolución de la composición corporal.
- El tratamiento antirretroviral con atazanavir puede tener un impacto mejor sobre la salud cardiovascular, comparado con darunavir. La hiperbilirrubinemia inducida por atazanavir puede jugar un papel diferencial en dotar a atazanavir de un perfil cardiovascular más favorable que darunavir.
- Dolutegravir tiene un mejor perfil metabólico que los inhibidores de proteasa, por tanto la sustitución de un inhibidor de proteasa por dolutegravir mejorará el perfil lipídico. También se observarán diferencias en la evolución de la salud cardiovascular tras el cambio de tratamiento en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado.
- La sustitución de inhibidores de proteasa por dolutegravir puede acompañarse también de un impacto en biomarcadores asociados a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en personas con infección por VIH.

- Medidas de enfermedad cardiovascular subclínica a través de la ecografía carotídea (grosor íntima media carotídea y presencia de placas) o medidas de la rigidez arterial (velocidad de la onda de pulso e índice de aumentación) suponen una herramienta útil para evaluar el impacto de diferentes factores sobre la enfermedad cardiovascular en personas con infección por VIH.

## **III. Objetivos**





**Objetivo general:**

Estudiar los principales factores que influyen en la salud cardiovascular de personas con infección por VIH y evaluar el potencial impacto de diferentes fármacos antirretrovirales.

**Objetivos concretos:**

- Evaluar el impacto en el perfil lipídico del tratamiento de inicio con darunavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina y compararlo con el de atazanavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina.
- Valorar la evolución de la composición corporal en pacientes naïves que inician tratamiento antirretroviral con darunavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina o con atazanavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina.
- Valorar la evolución del grosor de la íntima media carotídea y la rigidez arterial en pacientes naïves que inician tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la proteasa y evaluar las posibles diferencias entre la pauta basada en darunavir y la basada en atazanavir. Estudiar el papel de la hiperbilirrubinemia inducida por atazanavir en este contexto.
- Evaluar el impacto de la sustitución de fármacos inhibidores de la proteasa por dolutegravir en la salud cardiovascular, medida por la evolución de marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular (ecografía carotídea y rigidez arterial).
- Evaluar la evolución de diferentes biomarcadores asociados a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en personas infectadas por VIH tras la sustitución de inhibidores de proteasa por dolutegravir.
- Evaluar la utilidad de la ecografía carotídea y medidas de rigidez arterial (velocidad de onda de pulso e índice de aumentación (AIx)) en la evaluación de la ateromatosis subclínica en población con infección por VIH con diferentes pautas antirretrovirales. Caracterizar los factores asociados a una peor evolución de la enfermedad ateromatosa subclínica en esta población.



## **IV. Resultados**



1. Martinez E, **Gonzalez-Cordon A**, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, Portilla J, Curran A, Podzamczar D, Murillas J, Bernardino JI, Santos I, Carton JA, Peraire J, Pich J, Perez I, Gatell JM for the ATADAR Study Group. Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. *HIV Med* 2014; 15:330–8.
2. Martinez E, **Gonzalez-Cordon A**, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, Portilla J, Curran A, Podzamczar D, Ribera E, Murillas J, Bernardino JI, Santos I, Carton JA, Peraire J, Pich J, Deulofeu I, Perez I, Gatell JM; on behalf of the ATADAR Study Group. Differential body composition effects of protease inhibitors recommended for initial treatment of HIV infection: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60:811–20.
3. **González-Cordón A**, Doménech M, Camafort M, Martínez-Rebollar M, Torres B, Laguno M, Rojas J, Loncà M, Blanco JL, Mallolas J, Gatell JM, de Lazzari E, Martínez E. Subclinical cardiovascular disease in patients starting contemporary protease inhibitors. *HIV Med* 2018; 19:497–503.
4. **González-Cordón A**, Assoumou L, Camafort M, Domenech M, Guaraldi G, Domingo P, Rusconi S, Raffi F, Katlama C, Masia M, Bernardino JI, Saumoy M, Pozniak A, Gatell JM, and Martinez E, on behalf of NEAT 022 Study Group. Switching from boosted protease inhibitors to dolutegravir in HIV-infected patients with high cardiovascular risk: 48-week effects on subclinical cardiovascular disease. *Submitted. Artículo en revisión.*
5. **González-Cordón A**, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, Fox J, Stellbrink H-J, Guaraldi G, Masia M, Gompels M, De Wit S, Florence E, Esser S, Raffi F, Gatell JM, Pozniak AL, and E Martinez on behalf of NEAT022 Study Group. 48-week changes in biomarkers in subjects with high cardiovascular risk switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to dolutegravir: the NEAT022 study. *Artículo en preparación.*



## Trabajo 1

Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir.

Martinez E, **Gonzalez-Cordon A**, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, Portilla J, Curran A, Podzamczar D, Murillas J, Bernardino JI, Santos I, Carton JA, Peraire J, Pich J, Perez I, Gatell JM for the ATADAR Study Group.

*HIV Medicine* 2014; 15:330–8.





# Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir

E Martínez,<sup>1</sup> A Gonzalez-Cordon,<sup>1</sup> E Ferrer,<sup>2</sup> P Domingo,<sup>3</sup> E Negredo,<sup>4</sup> F Gutierrez,<sup>5</sup> J Portilla,<sup>6</sup> A Curran,<sup>7</sup> D Podzamczar,<sup>2</sup> J Murillas,<sup>8</sup> JI Bernardino,<sup>9</sup> I Santos,<sup>10</sup> JA Carton,<sup>11</sup> J Peraire,<sup>12</sup> J Pich,<sup>1</sup> I Perez<sup>1</sup> and JM Gatell<sup>1</sup> for the ATADAR Study Group

<sup>1</sup>Hospital Clínic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain, <sup>3</sup>Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>Lluita contra la SIDA Foundation, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain, <sup>5</sup>Hospital Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain, <sup>6</sup>Hospital Universitario de Alicante, Universidad de Alicante, Alicante, Spain, <sup>7</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>8</sup>Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Spain, <sup>9</sup>Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain, <sup>10</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain, <sup>11</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain and <sup>12</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

## Objectives

Ritonavir-boosted atazanavir and darunavir are protease inhibitors that are recommended for initial treatment of HIV infection because each has shown better lipid effects and overall tolerability than ritonavir-boosted lopinavir. The extent to which lipid effects and overall tolerability differ between treatments with atazanavir and darunavir and whether atazanavir-induced hyperbilirubinaemia may result in more favourable metabolic effects are issues that remain to be resolved.

## Methods

A 96-week randomized clinical trial was carried out. The primary endpoint was change in total cholesterol at 24 weeks. Secondary endpoints were changes in lipids other than total cholesterol, insulin sensitivity, total bilirubin, estimated glomerular filtration rate, and CD4 and CD8 cell counts, and the proportion of patients with plasma HIV RNA < 50 HIV-1 RNA copies/mL and study drug discontinuation because of adverse effects at 24 weeks. Analyses were intent-to-treat.

## Results

One hundred and seventy-eight patients received once-daily treatment with either atazanavir/ritonavir ( $n = 90$ ) or darunavir/ritonavir ( $n = 88$ ) plus tenofovir/emtricitabine. At 24 weeks, mean total cholesterol had increased by 7.26 and 11.47 mg/dL in the atazanavir/ritonavir and darunavir/ritonavir arms, respectively [estimated difference  $-4.21$  mg/dL; 95% confidence interval (CI)  $-12.11$  to  $+3.69$  mg/dL;  $P = 0.75$ ]. However, the ratio of total to high-density lipoprotein (HDL) cholesterol tended to show a greater decrease with atazanavir/ritonavir compared with darunavir/ritonavir (estimated difference  $-1.02$ ; 95% CI  $-2.35$  to  $+0.13$ ;  $P = 0.07$ ). Total bilirubin significantly increased with atazanavir/ritonavir (estimated difference  $+1.87$  mg/dL; 95% CI  $+1.58$  to  $+2.16$  mg/dL;  $P < 0.01$ ), but bilirubin changes were not associated with lipid changes. Secondary endpoints other than total bilirubin were not significantly different between arms.

## Conclusions

Atazanavir/ritonavir and darunavir/ritonavir plus tenofovir/emtricitabine did not show significant differences in total cholesterol change or overall tolerability at 24 weeks. However,

there was a trend towards a lower total to HDL cholesterol ratio with atazanavir/ritonavir and this effect was unrelated to bilirubin.

**Keywords:** atazanavir, darunavir, lipids

*Accepted 5 November 2013*

## Introduction

Ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) and darunavir (DRV/r) plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) are protease inhibitor (PI)-based regimens that are universally recommended for initial treatment of HIV infection [1–4] because they have shown better overall tolerability than ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) plus TDF/FTC in antiretroviral-naïve patients [5,6]. Although both ATV/r and DRV/r are assumed to have minimal lipid effects and good overall tolerability, data comparing them are scarce.

Unlike DRV, ATV induces hyperbilirubinaemia through inhibition of uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-mediated bilirubin glucuronidation [7,8]. In the CASTLE study 48-week analysis [5], ATV/r was associated with hyperbilirubinaemia in 34% of patients, but overt jaundice developed in only 4% and led to drug discontinuation in < 1% of patients. Bilirubin is a potent antioxidant, and hyperbilirubinaemia in the general population has been associated with a better lipid profile and a lower risk of cardiovascular disease [7,8]. Whether ATV-induced hyperbilirubinaemia is associated with any positive metabolic or cardiovascular impact in HIV-infected patients is currently unclear.

The ATADAR study aimed to assess whether the lipid effects and overall tolerability of DRV/r plus TDF/FTC might differ from those of ATV/r plus TDF/FTC in antiretroviral therapy (ART)-naïve HIV-infected patients. On the basis of data from the CASTLE and ARTEMIS studies comparing the effects on lipids of LPV/r *vs.* ATV/r and LPV/r *vs.* DRV/r, respectively, we hypothesized that the difference in lipid changes between DRV/r-treated and ATV/r-treated patients in the ATADAR study would be minimal. The ATADAR study also aimed to assess whether the expected plasma bilirubin increase in ATV/r-treated patients was associated with a better lipid profile.

## Methods

### Patients

The ATADAR study was a multicentre, randomized, open-label clinical trial carried out in 16 centres in Spain. The planned total duration of the ATADAR study was 96 weeks.

The protocol was approved by a Central Ethics Committee, and later by Ethics Committees at each participating centre and finally by the Spanish Medicines Evaluation Agency. Written informed consent was obtained from all patients prior to screening for eligibility. The ATADAR trial is registered with ClinicalTrials.gov (number NCT01274780).

Eligible patients were otherwise clinically stable HIV-infected patients aged 18 years or older who had never received any ART and had a plasma HIV RNA  $\geq$  1000 copies/mL. A negative urine pregnancy test within 10 days prior to study initiation was also required for participating women of childbearing age.

Exclusion criteria were alanine or aspartate aminotransferase  $\geq$  200 mg/dL (5 times the upper normal limit), creatinine  $\geq$  2.6 mg/dL (2 times the upper normal limit), diabetes mellitus defined by standard laboratory criteria or by the use of anti-diabetic agents, obesity defined as a body mass index  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, use of drugs known to affect lipid or glucose metabolism within 1 month prior to inclusion, any AIDS-defining event requiring parenteral therapy, hypersensitivity to or contraindication for any study drug, and pregnancy or lactation at inclusion or expectancy to become pregnant during follow-up.

### Procedures

Patients were randomly assigned in a 1 : 1 ratio to receive either ATV 300 mg (one pill) or DRV 800 mg (two 400 mg pills), together with ritonavir 100 mg (one pill) plus the fixed-dose combination TDF/FTC (one pill) as open-label once-daily antiretroviral regimens. Randomization was centralized. A random sequence was generated by a computer using blocks of variable size that were balanced at each site, stratifying by total to high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ratio < 4.5 or  $\geq$  4.5. Each patient's identification number and treatment group were assigned from the case report form website (<http://atadar.onmedic.info>) upon completion of the randomization form. After randomization, patients were assessed at baseline, 4 weeks, 12 weeks and every 12 weeks thereafter until 96 weeks. Additional visits were carried out as considered clinically necessary. No specific physical or dietary recommendations were given. For each patient, all visits were carried out in the same centre in which he or she had been previously randomized. At each visit,

clinical data were collected and blood samples were obtained after at least an 8-hour overnight fast. Analyses, including a complete blood count, CD4 and CD8 cell counts, and measurements of plasma HIV RNA, plasma lipids including total, low-density lipoprotein (LDL) and HDL cholesterol and triglycerides, glucose, insulin, creatinine and total bilirubin, were performed at each site using similar pre-established methods throughout the follow-up period. Plasma glucose, creatinine, total bilirubin, total and HDL cholesterol and triglycerides were measured using commercial enzymatic kits. LDL cholesterol was calculated using the Friedewald equation, whenever triglycerides were < 400 mg/dL [9]; otherwise, it was measured directly. Plasma insulin was measured by an immunoradiometric method.

Specific substudies on lipoprotein subfractions and LDL cholesterol phenotype, inflammation and oxidation markers, body composition and arterial stiffness were planned prior to the initiation of the ATADAR study, but their results are not reported here. Safety was assessed through the reporting of clinical adverse events and laboratory abnormalities. The severity of adverse events was evaluated according to the Division of AIDS toxicity table [10].

## Endpoints

The primary endpoint of the ATADAR study was the mean change in total cholesterol at 24 weeks. We chose total cholesterol because it is directly considered in scores estimating cardiovascular risk and its plasma levels are more reliable than those of triglycerides [11]. We chose 24 weeks because in our experience [12] and that of others [13] the greatest effects of ART on lipid parameters usually develop during the first 24 weeks of therapy. Secondary endpoints were mean changes in lipids other than total cholesterol (triglycerides, LDL and HDL cholesterol, and total to HDL cholesterol ratio), insulin resistance [measured using homeostatic model assessment (HOMA-IR)], total bilirubin, estimated glomerular filtration rate [calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation], and CD4 and CD8 cell counts, the proportion of patients with confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/mL, and the proportion of patients with study drug discontinuation because of adverse effects. According to the protocol, events occurring within 2 weeks after the end of the 24-week follow-up period were also included in the analysis of endpoints.

In cases of confirmed plasma HIV RNA  $\geq$  50 copies/mL at 24 weeks, genotypic resistance testing was advised. Resistance testing was performed using the ViroSeq HIV genotyping system (Applied Biosystems, Foster City, CA) according to the manufacturer's instructions. If genotypic testing revealed resistance mutations that could compromise the efficacy of the regimen, the therapy was changed

at the discretion of the investigator. Progression to AIDS was defined by the occurrence of any new clinical event included in category C of the 1993 classification of the Centers for Disease Control and Prevention [14].

Insulin resistance was measured at baseline and at 24 weeks with HOMA-IR using the formula: [fasting insulin ( $\mu$ U/mL)  $\times$  fasting glucose (mg/dL)]/405 [15]. The estimated glomerular filtration rate was calculated with the MDRD study equation using serum creatinine standardized according to reference methods [16].

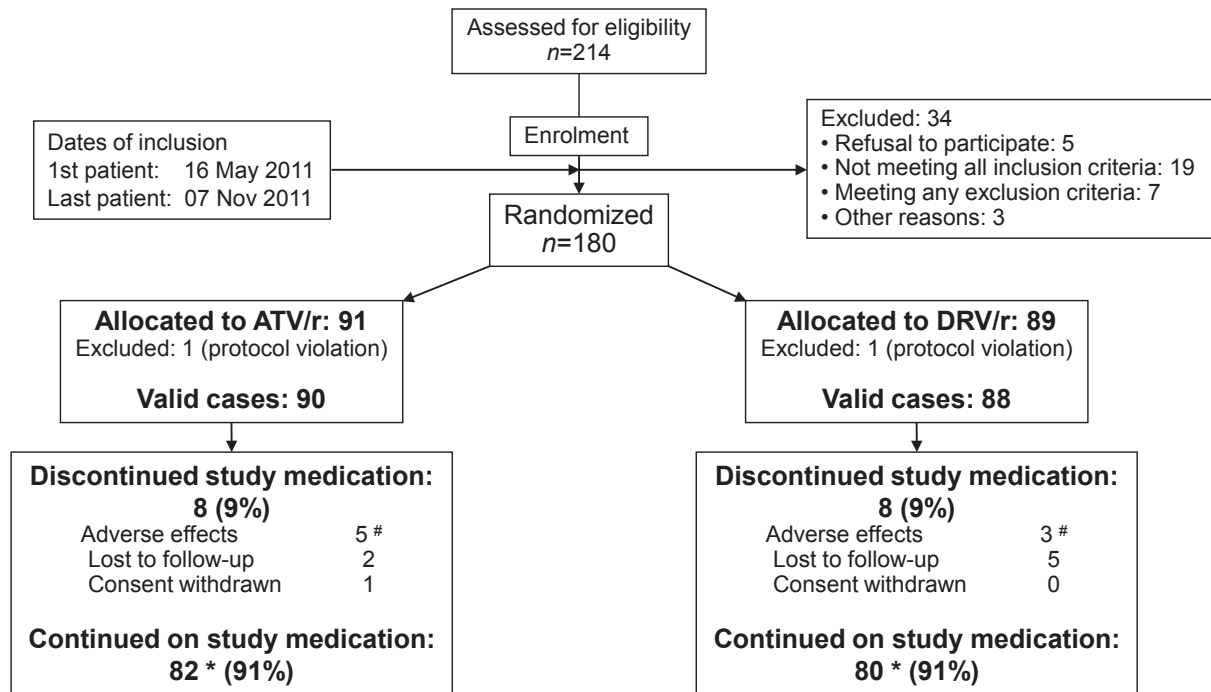
## Sample size calculation

Our primary hypothesis was that the difference in mean total cholesterol change between patients assigned to DRV/r and ATV/r in the ATADAR study would be smaller than that between patients treated with DRV/r and LPV/r in the ARTEMIS study [6] or that between patients treated with ATV/r and LPV/r in the CASTLE study [5]. As there are more numerical data on plasma lipid changes in the CASTLE study report [5] than in the ARTEMIS study report [6], we used the CASTLE study data for sample size calculation. Because the difference in total cholesterol change between patients assigned to LPV/r and patients assigned to ATV/r in the CASTLE study was 21 mg/dL [5], we estimated that 75 patients per arm would be needed to detect a difference equal to or higher than that in plasma cholesterol if such a difference between arms exists, with 80% power and 5% bilateral significance. Assuming that up to 15% of patients could be lost to follow-up, the sample size was finally set at 90 patients per arm.

## Statistical analysis

Patients were followed for the 24-week study period regardless of whether they prematurely discontinued the assigned study medication. All randomized patients, except those who were found to have violated entry criteria and those who never started study medication, were included in the analysis. Changes from baseline in total cholesterol and other laboratory parameters were analysed by intention to treat and the results are reported here.

Statistical analysis was performed using STATA 9.2 (StataCorp, College Station, TX).  $\chi^2$  or Fisher's exact test was used to compare proportions between treatment arms. Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test was used for comparisons of continuous variables between arms. *P*-values were adjusted for multiple comparisons. Ninety-five per cent confidence intervals (CIs) for the treatment difference were also calculated. Correlations between continuous variables were evaluated using Spearman's rank correlation test. All comparisons were performed using a two-sided alpha level of 0.05.



# ATV/r: jaundice ( $n=3$ ), rash ( $n=1$ ), and suicide attempt ( $n=1$ )

# DRV/r: rash ( $n=2$ ), and gastrointestinal ( $n=1$ )

\* 7 (8%) ATV/r and 8 (9%) DRV/r patients had confirmed HIV-1 RNA >50 copies/mL at 24 weeks

Fig. 1 Trial profile for the ATADAR study up to week 24. ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; DRV/r, ritonavir-boosted darunavir.

## Results

### Population

Between 16 May 2011 and 7 November 2011, 214 patients were assessed for eligibility, 180 underwent randomization and 178 (ATV/r,  $n = 90$ ; DRV/r,  $n = 88$ ) received at least one dose of study drugs and were included in the analysis (Fig. 1). Baseline characteristics are shown in Table 1. Twelve per cent of the patients were women and the mean (standard deviation (SD)) age was 36 [9] years. The mean plasma HIV RNA was 4.8 log copies/mL and the mean CD4 count was 334 cells/ $\mu$ L. There were no differences in baseline characteristics between the arms. No participant was receiving lipid-lowering therapy at baseline. During the 24-week study period, no participant was prescribed lipid-lowering agents or other drugs potentially affecting plasma lipids and none progressed to AIDS or died.

### Overall tolerability and virological efficacy

At least one adverse event was reported in 57 patients (63.3%) in the ATV/r arm and 55 patients (62.5%) in the

Table 1 Baseline characteristics

	ATV/r ( $n = 90$ )	DRV/r ( $n = 88$ )
Age (years)	35 (8)	37 (9)
Male gender [ $n$ (%)]	78 (87)	78 (89)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23 (3)	23 (3)
Hepatitis C virus coinfection [ $n$ (%)]	8 (9)	6 (7)
Plasma log HIV-1 RNA	4.8 (0.7)	4.8 (0.8)
CD4 count (cells/ $\mu$ L)	328 (205)	341 (171)
CD8 count (cells/ $\mu$ L)	1052 (729)	1094 (618)
CD4/CD8 ratio	0.37 (0.25)	0.38 (0.20)
Total cholesterol (mg/dL)	158 (33)	158 (31)
LDL cholesterol (mg/dL)	97 (28)	98 (29)
HDL cholesterol (mg/dL)	39 (11)	39 (12)
Total to HDL cholesterol ratio	4.5 (2.0)	4.4 (1.8)
Triglycerides (mg/dL)	106 (59)	108 (66)
HOMA-IR	2.4 (1.7)	2.5 (1.3)
Total bilirubin (mg/dL)	0.54 (0.12)	0.58 (0.13)
eGFR (MDRD) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	110 (24)	106 (18)

Data are expressed as mean (standard deviation) unless otherwise stated. ATV/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostatic model assessment-insulin resistance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

DRV/r arm ( $P = 1$ ). At least one grade 3 or 4 adverse effect was reported in 22 patients (24.4%) in the ATV/r arm and seven patients (8.0%) in the DRV/r arm ( $P < 0.01$ ). Most grade 3 or 4 adverse effects in the ATV/r arm were bilirubin elevations, which were detected in 17 patients, but these were clinically symptomatic as jaundice in only three patients. Five patients (5.6%) in the ATV/r arm and three patients (3.4%) in the DRV/r arm experienced adverse effects leading to study drug discontinuation ( $P = 0.72$ ). Adverse effects leading to ATV/r discontinuation were jaundice ( $n = 3$ ), rash ( $n = 1$ ) and suicide attempt ( $n = 1$ ); and those leading to DRV/r discontinuation were rash ( $n = 2$ ) and gastrointestinal symptoms ( $n = 1$ ).

Seven patients (7.8%) in the ATV/r arm and eight patients (9.1%) in the DRV/r arm had confirmed HIV RNA  $> 50$  copies/mL at 24 weeks ( $P = 0.79$ ), with values ranging from 52 to 6911 copies/mL. Baseline plasma HIV RNA was significantly higher in patients who showed detectable viral load at 24 weeks [ $n = 15$ ; mean (SD) viral load 5.59 (0.69) log copies/mL] than in those whose viral load at 24 weeks was below the detection level [ $n = 163$ ; mean (SD) viral load 4.72 (0.70) log copies/mL] ( $P < 0.01$ ). Two patients in the ATV/r arm and four patients in the DRV/r arm with confirmed HIV RNA  $> 50$  copies/mL at 24 weeks had genotypic resistance tests performed at that time. HIV RNA could not be amplified in one patient, showed no resistance mutations in four patients, and showed two protease mutations (35G and 63P) not associated with resistance in one patient. No patient with confirmed HIV RNA  $> 50$  copies/mL at 24 weeks had his/her therapy changed for this reason.

### Changes in total cholesterol and other lipids

As expected, plasma lipids increased in each arm from baseline to week 24 (Table 2). Although total cholesterol showed a greater increase in the DRV/r arm than in

the ATV/r arm, 24-week ATV/r minus DRV/r estimated absolute ( $-4.21$  mg/dL; 95% CI  $-12.11$  to  $+3.69$  mg/dL;  $P = 0.75$ ) and per cent ( $-2.15\%$ ; 95% CI  $-7.72$  to  $+3.41\%$ ;  $P = 0.74$ ) differences in mean change were not significant.

LDL cholesterol tended to show greater absolute and per cent increases in the DRV/r arm relative to the ATV/r arm, but 24-week ATV/r minus DRV/r estimated absolute ( $-5.28$  mg/dL; 95% CI  $-11.87$  to  $+1.32$  mg/dL;  $P = 0.12$ ) and per cent ( $-5.10\%$ ; 95% CI  $-12.70$  to  $+2.49\%$ ;  $P = 0.19$ ) differences in mean change were not significant. In contrast to LDL cholesterol, HDL cholesterol tended to show greater absolute and per cent increases in the ATV/r arm relative to the DRV/r arm, but 24-week ATV/r minus DRV/r estimated differences in mean change both in absolute ( $+1.62$  mg/dL; 95% CI  $-1.22$  to  $+4.46$  mg/dL;  $P = 0.26$ ) and in percentage ( $+11.97\%$ ; 95% CI  $-7.50$  to  $+31.45\%$ ;  $P = 0.23$ ) terms were not significant.

Nevertheless, as a result of the differences between the two arms in total and HDL cholesterol changes, the total to HDL cholesterol ratio tended to show greater decreases in the ATV/r arm relative to the DRV/r arm. The 24-week ATV/r minus DRV/r estimated absolute ( $-1.02$ ; 95% CI  $-2.35$  to  $+0.13$ ;  $P = 0.07$ ) and per cent ( $-14.62\%$ ; 95% CI  $-28.33$  to  $+0.91\%$ ;  $P = 0.07$ ) differences in mean changes in the total to HDL cholesterol ratio were borderline significant.

Increases in triglycerides at 24 weeks were almost identical in the two arms. The 24-week ATV/r minus DRV/r estimated absolute ( $-2.11$  mg/dL; 95% CI  $-21.02$  to  $+16.80$  mg/dL;  $P = 0.83$ ) and per cent ( $-2.26\%$ ; 95% CI  $-20.61$  to  $+16.10\%$ ;  $P = 0.81$ ) differences in mean change were not significant.

### Nonlipid laboratory changes

Changes at 24 weeks in CD4 and CD8 cell counts, HOMA-IR, total bilirubin and MDRD estimated glomerular filtration rate are shown in Table 3. At week 24, the mean CD4

**Table 2** Lipid changes from baseline to 24 weeks in each arm

		ATV/r	DRV/r	P-value
Total cholesterol	Absolute (mg/dL)	+7.26 (26.76)	+11.47 (25.85)	0.29
	Per cent	+6.70 (18.87)	+8.85 (18.22)	0.45
LDL cholesterol	Absolute (mg/dL)	-2.14 (21.45)	+3.14 (21.97)	0.12
	Per cent	+0.94 (25.19)	+6.04 (24.80)	0.19
HDL cholesterol	Absolute (mg/dL)	+5.50 (10.36)	+3.88 (8.42)	0.26
	Per cent	+24.63 (87.17)	+12.66 (26.44)	0.23
Total to HDL cholesterol ratio	Absolute	-1.16 (6.38)	-0.14 (0.86)	0.07
	Per cent	-16.14 (25.23)	-1.52 (17.40)	0.06
Triglycerides	Absolute (mg/dL)	+16.29 (61.76)	+18.40 (64.24)	0.83
	Per cent	+24.23 (50.72)	+26.49 (70.31)	0.81

Data are expressed as mean (standard deviation).

ATV/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.



**Table 3** Nonlipid laboratory changes from baseline to 24 weeks in each arm

		ATV/r	DRV/r	P-value
CD4 count	Absolute (cells/ $\mu$ L)	+136 (151)	+153 (183)	0.53
	Per cent	+8.89 (26.25)	+6.62 (7.46)	0.46
CD8 count	Absolute (cells/ $\mu$ L)	-81.48 (517)	-206 (469)	0.12
	Per cent	-5.57 (36.59)	-11.63 (12.98)	1.17
CD4/CD8 ratio	Absolute	+0.63 (0.50)	+0.64 (0.36)	0.93
	Per cent	+0.27 (0.35)	+0.28 (0.24)	0.85
HOMA-IR	Absolute	+0.08 (0.24)	+0.03 (0.34)	0.38
	Per cent	+3.21 (10.48)	+1.06 (13.31)	0.38
Total bilirubin	Absolute (mg/dL)	+1.85 (1.30)	-0.02 (0.30)	< 0.01
	Per cent	+414.42 (288.34)	+10.02 (63.55)	< 0.01
eGFR	Absolute (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-6.89 (22.16)	-5.64 (14.54)	0.67
	Per cent	-4.97 (17.83)	-5.07 (13.63)	0.97

Data are expressed as mean (standard deviation).

ATV/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; HOMA-IR, homeostatic model assessment-insulin resistance; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

count increased by 136 cells/ $\mu$ L in the ATV/r arm and by 153 cells/ $\mu$ L in the DRV/r arm, the mean CD8 count decreased by 81 cells/ $\mu$ L in the ATV/r arm and by 206 cells/ $\mu$ L in the DRV/r arm, and the mean CD4/CD8 ratio increased by 0.09 in the ATV/r arm and by 0.11 in the DRV/r arm, with no significant differences between arms.

HOMA-IR increased more in the ATV/r arm relative to the DRV/r arm, but 24-week ATV/r minus DRV/r estimated differences in absolute (+0.05; 95% CI -0.07 to +0.17;  $P = 0.38$ ) and percentage (+2.21%; 95% CI -5.24 to +9.66%;  $P = 0.38$ ) terms were small and not significant.

As expected, total bilirubin significantly increased in the ATV/r arm relative to the DRV/r arm. The 24-week ATV/r minus DRV/r estimated differences in absolute (+1.87 mg/dL; 95% CI +1.58 to +2.16 mg/dL;  $P < 0.01$ ) and percentage (+404.41%; 95% CI +339.69 to +469.12%;  $P < 0.01$ ) terms were both significant.

Estimated glomerular filtration rate decreased in both arms. Patients assigned to ATV/r initially experienced a greater decrease in MDRD than those assigned to DRV/r, as shown by 4-week ATV/r minus DRV/r estimated absolute (-5.51 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 95% CI -10.27 to -0.75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $P = 0.02$ ) and per cent (-3.23%; 95% CI -7.33 to +0.88%;  $P = 0.12$ ) differences. However, 24-week ATV/r minus DRV/r estimated absolute (-1.25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 95% CI -6.92 to +4.43 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $P = 0.67$ ) and per cent (+0.10%; 95% CI -4.70 to +4.89%;  $P = 0.97$ ) differences were not significant.

#### Correlations between total bilirubin and lipids

There were no correlations between bilirubin and any lipid at baseline (data not shown). There were no significant correlations between changes in total bilirubin and changes in total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol, or total to HDL cholesterol ratio in the

ATV/r arm. There was a weak correlation between changes in total bilirubin and changes in total to HDL cholesterol ratio ( $r = -0.2440$ ;  $P = 0.03$ ) in the DRV/r arm, but there were no significant correlations with other plasma lipids.

#### Discussion

The ATADAR study is the largest prospective head-to-head comparison to date between ATV/r and DRV/r in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. In accordance with our primary hypothesis, we confirmed that the difference in total cholesterol change between patients treated with DRV/r and those treated with ATV/r in the ATADAR study was lower than that reported between patients treated with LPV/r and those treated with ATV/r in the CASTLE study [5]. This finding is also in agreement with lipid changes in the ARTEMIS study [6]. Taken together, these results support the hypothesis that the impact of DRV/r on total cholesterol is lower than that of LPV/r when compared with that of ATV/r. Although total cholesterol increased more in the DRV/r arm than in the ATV/r arm, differences were small and not significant. Within-person variability in total cholesterol in non-HIV-infected persons has been reported to be 5 mg/dL or 3%, and this variability fits within the 95% CIs of the 24-week estimated differences in absolute and per cent change of total cholesterol between the two ATADAR study arms [17]. These data suggest that DRV/r and ATV/r in combination with TDF/FTC have a limited and similar impact on total cholesterol in antiretroviral-naïve HIV-infected patients.

Although we found no between-arm differences in LDL and HDL cholesterol changes at 24 weeks, there was a trend towards a more favourable total to HDL cholesterol ratio in the ATV/r arm relative to the DRV/r arm. In the ARTEMIS study [6], DRV/r showed a smaller increase in total cholesterol at 48 weeks than LPV/r but also a smaller increase

in HDL cholesterol, leading to similar total to HDL cholesterol ratio changes in the two arms. In the CASTLE study [5], ATV/r showed a smaller increase in total cholesterol at 48 weeks than LPV/r but a similar increase in HDL cholesterol, leading to a greater decrease in the total to HDL cholesterol ratio in the ATV/r arm. Direct comparisons of the lipid effects of ATV/r and DRV/r are scarce. In two independent studies with healthy volunteers, DRV/r either significantly increased the total to HDL cholesterol ratio [18] or significantly increased total and LDL cholesterol and showed a trend towards a greater increase in total to HDL cholesterol [19] relative to ATV/r after 4 weeks. Although differences were not significant, in a small study with antiretroviral-naïve patients total cholesterol and the total to HDL cholesterol ratio increased consistently more with DRV/r than with ATV/r after 12 weeks, and these trends persisted until 48 weeks [20]. In the LARD study [21], HIV-infected patients receiving fully suppressive therapy containing LPV/r or fosamprenavir (FPV)/r plus at least two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (TDF/FTC in two-thirds of patients) and with fasting triglycerides > 200 mg/dL were randomized to replace their protease inhibitor component with either ATV/r or DRV/r; after 24 weeks, there were similar significant decreases in triglycerides, but LDL increased more with DRV/r and HDL increased more with ATV/r [21]. These data suggest that ATV/r and DRV/r may have different impacts on the total to HDL cholesterol ratio, although the ATADAR study was not adequately powered to detect differences in total to HDL cholesterol ratio.

In the general population, elevated plasma bilirubin has been associated with beneficial effects on plasma lipids [7], endothelial function [22] and cardiovascular disease [8]. ATV-induced hyperbilirubinaemia has also shown rapid beneficial effects on endothelial function in a double-blind, placebo-controlled, randomized study with non-HIV-infected, type-2 diabetic patients [23]. In healthy non-HIV-infected volunteers, ATV/r was associated with lower post-prandial arterial stiffness than DRV/r at 4 weeks [19]. However, neither total bilirubin nor ATV use was associated with improved endothelial function, inflammation or oxidative stress in a cross-sectional study of virologically suppressed, HIV-infected adults on stable ART [24]. Switching from other protease inhibitors (mostly LPV/r) to either ATV [25] or ATV/r [26] decreased plasma lipids but did not improve endothelial function in virologically suppressed HIV-infected patients. We were unable to detect any relationship between bilirubin changes and lipid changes after 24 weeks of therapy in the ATADAR study. Whether ATV-induced hyperbilirubinaemia has any lipid-unrelated impact on oxidative stress markers or arterial stiffness and whether a longer duration of ATV-induced

hyperbilirubinaemia is needed to reveal any potential impact on plasma lipids are issues that are currently unresolved.

At 24 weeks, changes in triglycerides, insulin resistance, estimated glomerular filtration rate, CD4 and CD8 counts and CD4/CD8 ratio, and rates of drug discontinuation because of adverse events and virological outcomes were similar in the two arms. In accordance with the CASTLE study [5], ATV/r-induced hyperbilirubinaemia in the ATADAR study was common but ATV/r discontinuation because of this adverse effect occurred only in 3.33% of patients.

We should acknowledge several limitations. With the sample size chosen, between-arm differences in total cholesterol < 21 mg/dL may have existed but remained undetected. Nevertheless, our hypothesis assumed that total cholesterol differences between ATV/r- and DRV/r-based therapies would be minimal and, of course, smaller than those of each one of these study drugs and that of LPV/r and the ATADAR study results support our hypothesis. Although we found a trend towards between-arm differences in the total to HDL cholesterol ratio, no definitive conclusion can be drawn from this result and longer follow-up is needed to evaluate the persistence of this trend. Finally, the lack of a relationship between total bilirubin changes and lipid changes does not preclude the possibility that ATV/r-related hyperbilirubinaemia may have a beneficial cardiovascular effect. This issue is still unresolved and additional studies are needed.

In summary, the ATADAR study showed that DRV/r and ATV/r induced similar total cholesterol changes in antiretroviral-naïve HIV-infected patients at 24 weeks. There was a trend towards a lower total to HDL cholesterol ratio with ATV/r compared with DRV/r, but the clinical significance of this finding is unknown. We found no evidence that ATV/r-induced bilirubin changes at 24 weeks had any impact on the total to HDL cholesterol ratio or other lipid changes. There is a need for longer follow-up to evaluate the persistence of the trend in total to HDL cholesterol ratio, any other long-term differences and any impact of hyperbilirubinaemia on plasma lipids.

## Acknowledgements

This work was supported in part by research grants from Bristol-Myers Squibb and Janssen-Cilag, and Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA G03/173 (RIS-EST11), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Spain (registration number: NCT01274780; registry name: ATADAR; EUDRACT: 2010-021002-38).

We thank all the patients who participated in the study. We gratefully acknowledge the coordinators and monitors



who ensured adequate collection of data and recognize the important contributions of the investigators who enrolled their patients.

This study was presented in part at the 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, 11–15 November 2012 (Abstract O423) and at the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, 3–6 March 2013 (Abstract 772).

*Conflicts of interest:* The following authors have received research funding, consultancy fees, or lecture sponsorships, or served on advisory boards:

E Martínez: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec, and ViiV Healthcare.

P Domingo: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec, and ViiV Healthcare.

E Negredo: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, and ViiV Healthcare.

F Gutiérrez: Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer and Johnson&Johnson.

J Portilla: E Negredo: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, and ViiV Healthcare.

D Podzamczar: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, and ViiV Healthcare.

Jose I Bernardino: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Tibotec, and ViiV Healthcare.

I Santos: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, and Tibotec.

JM Gatell: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Theratechnologies and Tibotec.

*Members of ATADAR Study Group:*

Trial chairs: José M Gatell, Esteban Martínez.

Trial coordinators and monitors: Juan A Arnaiz, Helena Beleta, David Garcia, Judit Pich, Andrea Pejenaute, Nuria Ramos.

Trial statistician: Ignacio Pérez.

Participating centres and investigators:

Hospital Universitario de Alicante, Alicante (P. Arcaina, L. Giner, S. Moya, M. Pampliega, J. Portilla)

Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet (G. Barrera, D. Podzamczar, N. Rozas, M. Saumoy, E. Ferrer)

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (V. Asensi, J.A. Cartón)

Hospital Clínic, Barcelona (J.M. Gatell, A. González-Cordón, I. Pérez, E. Martínez)

Hospital General Universitario de Elche, Elche (M. Masiá, S. Padilla, J.R. Ramos, C. Robledano, F. Gutiérrez).

Hospital Germans Triás i Pujol, IrsiCaixa Foundation, Badalona (J. Puig, E. Negredo)

Hospital Universitario La Paz, Madrid (J.R. Arribas, J.M. Castro, J.I. Bernardino)

Hospital Universitario La Princesa, Madrid (J. Sanz, I. Santos)

Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa (M. Cairó, P. Velli, D. Dalmau)

Hospital Ramon y Cajal, Madrid (A. Lamas, P. Martí-Belda, F. Dronda)

Hospital San Pedro-CIBIR, Logrono (J.R. Blanco)

Hospital de Sant Pau, Barcelona (M. Gutierrez, M. G. Mateo, P. Domingo)

Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (E. Losada, A. Prieto, A. Antela)

Hospital Son Espases, Palma de Mallorca (J. Murillas)

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona (A. Aguilar, J. Peraire, M. Vargas, C. Viladés, F. Vidal)

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (M- Crespo, A. Curran, E. Ribera)

CTU Barcelona, Barcelona (J. A. Arnaiz, H. Beleta, D. Garcia, A. Pejenaute, N. Ramos, J. Pich)

*Contributions:* E Martínez and JM Gatell designed the study. I Pérez undertook the statistical analyses. E Martínez, A González-Cordón, E Ferrer, D Podzamczar, P Domingo, E Negredo, F Gutiérrez, J Portilla, E Ribera, J Murillas, JI Bernardino, I Santos, J Pich, I Pérez, and JM Gatell were involved in the interpretation of data. E Martínez drafted the manuscript. All authors critically reviewed and subsequently approved the final version.

## References

- 1 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013). Available at <http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013-TAR-adulto.pdf> (accessed 11 September 2013).
- 2 European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines (Version 6.1 – November 2012). Available at <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf> (accessed 11 September 2013).
- 3 Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of

- the international antiviral society–USA panel. *JAMA* 2012; 308: 387–402.
- 4 Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med* 2001; 2: 105–113.
  - 5 Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J *et al.* Once-daily ATV/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; 372: 646–655.
  - 6 Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H *et al.* Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22: 1389–1397.
  - 7 Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 2000; 46: 1723–1727.
  - 8 Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res* 2012; 52: 193–205.
  - 9 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
  - 10 Division of AIDS (DAIDS). Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Version 1.0. December 2004 (Clarification dated August 2009). Available at <http://rcc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance>. (accessed 11 September 2013).
  - 11 Demacker PN, Schade RW, Jansen RT, Van 't Laar A. Intra-individual variation of serum cholesterol, triglycerides and high density lipoprotein cholesterol in normal humans. *Atherosclerosis* 1982; 45: 259–266.
  - 12 Egaña-Gorrondo L, Martínez E, Cormand B, Escribà T, Gatell J, Arnedo M. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27: 529–538.
  - 13 Papadopoulos A, Pantazis N, Panagopoulos P *et al.* Effects of first antiretroviral regimen on lipid levels in HIV (+) individuals. *J Chemother* 2012; 24: 38–47.
  - 14 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1–19.
  - 15 Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–1495.
  - 16 Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766–772.
  - 17 Pereira M, Weggemans RM, Jacobs DR Jr *et al.* Within-person variation in serum lipids: implications for clinical trials. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 534–541.
  - 18 Tomaka F, Lefebvre E, Sekar V *et al.* Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted ATV on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers. *HIV Med* 2009; 10: 318–327.
  - 19 Lee FJ, Tong WWY, Richardson R, Sinn K, Mackenzie N, Carr A. Effects of post-prandial lipids and arterial stiffness of ritonavir-boosted ATV versus ritonavir-boosted darunavir in HIV-uninfected adults. *Antivir Ther* 2012; 17 (Suppl 2): A11.
  - 20 Aberg JA, Tebas P, Overton ET *et al.* Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus ATV/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 1184–1195.
  - 21 Skiest D, Cohen C, Khanlou H *et al.* Randomized comparison of darunavir/r versus atazanavir/r on serum lipids in HIV-infected persons on fully suppressive lopinavir/r or fosamprenavir/r with high serum triglycerides: the LARD study. *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, MA, 2011 [Abstract 817].
  - 22 McArdle PF, Whitcomb BW, Tanner K, Mitchell BD, Shuldiner AR, Parsa A. Association between bilirubin and cardiovascular disease risk factors: using Mendelian randomization to assess causal inference. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 16.
  - 23 Dekker D, Dorresteyn MJ, Pijnenburg M *et al.* The bilirubin-increasing drug atazanavir improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 458–463.
  - 24 Hileman C, Longenecker C, Carman T *et al.* Relationship between total bilirubin and endothelial function, inflammation and oxidative stress in HIV-infected adults on stable antiretroviral therapy. *HIV Med* 2012; 13: 609–616.
  - 25 Flammer AJ, Vo NT, Ledergerber B *et al.* Effect of atazanavir versus other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy on endothelial function in HIV-infected persons: randomised controlled trial. *Heart* 2009; 95: 385–390.
  - 26 Murphy RL, Berzins B, Zala C *et al.* Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24: 885–890.



## Trabajo 2

Differential body composition effects of protease inhibitors recommended for initial treatment of HIV infection: a randomized clinical trial.

Martinez E, **Gonzalez-Cordon A**, Ferrer E, Domingo P, Negredo E, Gutierrez F, Portilla J, Curran A, Podzamczar D, Ribera E, Murillas J, Bernardino JI, Santos I, Carton JA, Peraire J, Pich J, Deulofeu I, Perez I, Gatell JM; on behalf of the ATADAR Study Group.

*Clinical Infectious Diseases* 2015; 60:811–20.



# Differential Body Composition Effects of Protease Inhibitors Recommended for Initial Treatment of HIV Infection: A Randomized Clinical Trial

Esteban Martínez,<sup>1</sup> Ana Gonzalez-Cordon,<sup>1</sup> Elena Ferrer,<sup>2</sup> Pere Domingo,<sup>3</sup> Eugenia Negredo,<sup>4</sup> Felix Gutierrez,<sup>5</sup> Joaquin Portilla,<sup>6</sup> Adrià Curran,<sup>7</sup> Daniel Podzamczar,<sup>2</sup> Esteban Ribera,<sup>7</sup> Javier Murillas,<sup>8</sup> Jose I. Bernardino,<sup>9</sup> Ignacio Santos,<sup>10</sup> Jose A. Carton,<sup>11</sup> Joaquim Peraire,<sup>12</sup> Judit Pich,<sup>1</sup> Ramon Deulofeu,<sup>1</sup> Ignacio Perez,<sup>1</sup> and Jose M. Gatell<sup>1</sup>; on behalf of the ATADAR Study Group<sup>a</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, <sup>3</sup>Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, <sup>4</sup>Lluita Contra la SIDA Foundation, Hospital Germans Trías i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, <sup>5</sup>Hospital Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, <sup>6</sup>Hospital Universitario de Alicante, Universidad de Alicante, <sup>7</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>8</sup>Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, <sup>9</sup>Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, and <sup>10</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, <sup>11</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, and <sup>12</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

**Background.** It is unclear whether metabolic or body composition effects differ between protease inhibitor-based regimens recommended for initial treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection.

**Methods.** ATADAR is a phase 4, open-label, multicenter, randomized clinical trial. Stable antiretroviral-naïve HIV-infected adults were randomly assigned to atazanavir/ritonavir 300/100 mg or darunavir/ritonavir 800/100 mg in combination with tenofovir/emtricitabine daily. Predefined endpoints were treatment or virological failure, drug discontinuation due to adverse effects, and laboratory and body composition changes at 96 weeks.

**Results.** At 96 weeks, 56 (62%) atazanavir/ritonavir and 62 (71%) darunavir/ritonavir patients remained free of treatment failure (estimated difference 8.2%; 95% confidence interval [CI], −.6 to 21.6) and 71 (79%) atazanavir/ritonavir and 75 (85%) darunavir/ritonavir patients remained free of virological failure (estimated difference 6.3%; 95% CI, −.5 to 17.6). Seven patients discontinued atazanavir/ritonavir and 5 discontinued darunavir/ritonavir due to adverse effects. Total and high-density lipoprotein cholesterol similarly increased in both arms, but there was a greater increase in triglycerides in the atazanavir/ritonavir arm. At 96 weeks, body fat (estimated difference 2862.2 gr; 95% CI, 726.7 to 4997.7;  $P = .0090$ ), limb fat (estimated difference 1403.3 gr; 95% CI, 388.4 to 2418.2;  $P = .0071$ ), and subcutaneous abdominal adipose tissue (estimated difference 28.4 cm<sup>2</sup>; 95% CI, 1.9 to 55.0;  $P = .0362$ ) increased more in the atazanavir/ritonavir arm than in darunavir/ritonavir arm. Body fat changes in the atazanavir/ritonavir arm were associated with higher insulin resistance.

**Conclusions.** We found no major differences between atazanavir/ritonavir and darunavir/ritonavir in efficacy, clinically relevant side effects, or plasma cholesterol fractions. However, atazanavir/ritonavir led to higher triglycerides and more total and subcutaneous fat than darunavir/ritonavir. Also, fat gains with atazanavir/ritonavir were associated with insulin resistance.

**Clinical Trials Registration.** NCT01274780.

**Keywords.** HIV protease inhibitors; antiretroviral therapy; plasma lipids; body composition.

Received 26 June 2014; accepted 30 October 2014; electronically published 10 November 2014.

<sup>a</sup>See ATADAR Study Group members listed in the appendix.

Correspondence: Esteban Martínez, MD, PhD, Senior Consultant & Associate Professor of Medicine, Infectious Diseases Unit, Hospital Clínic, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain (esteban@fundorsoriano.es).

**Clinical Infectious Diseases**® 2015;60(5):811–20

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/ciu898

Both ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) and ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) plus TDF/FTC are protease inhibitor–based regimens recommended as first-line therapy for human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients based on major contemporary clinical guidelines [1–3]. Each regimen has demonstrated better overall tolerability than ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) plus TDF/FTC [4, 5].

Short-term low-dose ritonavir (100 mg/day) has been reported to induce dyslipidemia [6] but not insulin resistance [7]. Although 100 mg/day of ritonavir is used in first-line therapy with both protease inhibitors, ritonavir plasma levels have been reported to be higher with ATV than with DRV [8, 9]. Antiretroviral-naïve patients who started TDF/FTC-based therapy gained significantly more limb fat with ATV/r than with efavirenz [10, 11] or LPV/r [12] at 96 weeks. Potential body fat effects of DRV/r are not well known. Unlike DRV/r, ATV/r induces hyperbilirubinemia, which may cause jaundice in some patients [13], but it could also promote favorable metabolic effects due to its antioxidative properties [14].

A pilot 48-week study with approximately 30 patients per arm was conducted to compare lipid, biomarkers, and body fat effects of DRV/r vs ATV/r in combination with TDF/FTC in antiretroviral-naïve patients. It was concluded that both regimens had a similar metabolic profile [15]. ATADAR is a multicenter, randomized, open-label clinical trial comparing the effects of ATV/r with TDF/FTC or DRV/r with TDF/FTC on metabolism, body composition, overall tolerability, and efficacy in a larger number of antiretroviral-naïve HIV-infected patients followed for 96 weeks. The main study hypothesis was that lipid changes in both regimens would be similar and would be lower than those reported with LPV/r. In a planned interim analysis at 24 weeks, total cholesterol increased to 7.2 and 11.5 mg/dL and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol increased to 5.5 and 3.9 mg/dL in the ATV/r and DRV/r arms, respectively [16]. Longer follow-up was necessary to determine whether plasma lipids and other predefined parameters of interest might ultimately differ between both regimens. Here, we report the final planned 96-week results of the ATADAR study.

## METHODS

### Study Design

ATADAR was a 96-week, phase 4, open-label, multicenter, randomized clinical trial performed in 16 Spanish medical centers. Entry criteria and study design have been detailed elsewhere [15]. Briefly, stable antiretroviral-naïve HIV-infected adults with plasma HIV RNA  $\geq 1000$  copies/mL were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either atazanavir 300 mg with ritonavir 100 mg or darunavir 800 mg with ritonavir 100 mg plus the fixed-dose combination TDF/FTC as once-daily antiretroviral

regimens. After randomization, patients were assessed at least at baseline, 4, 12, and every 12 weeks until 96 weeks. No specific physical or dietary recommendations were given.

Virological failure was defined as confirmed plasma HIV RNA  $\geq 50$  copies/mL at 24 weeks or later. Genotypic resistance testing was done with the ViroSeq HIV genotyping system according to the manufacturer's instructions (Applied Biosystems, Foster City, California). Progression to AIDS was defined according to the 1993 classification of the Centers for Disease Control and Prevention [17].

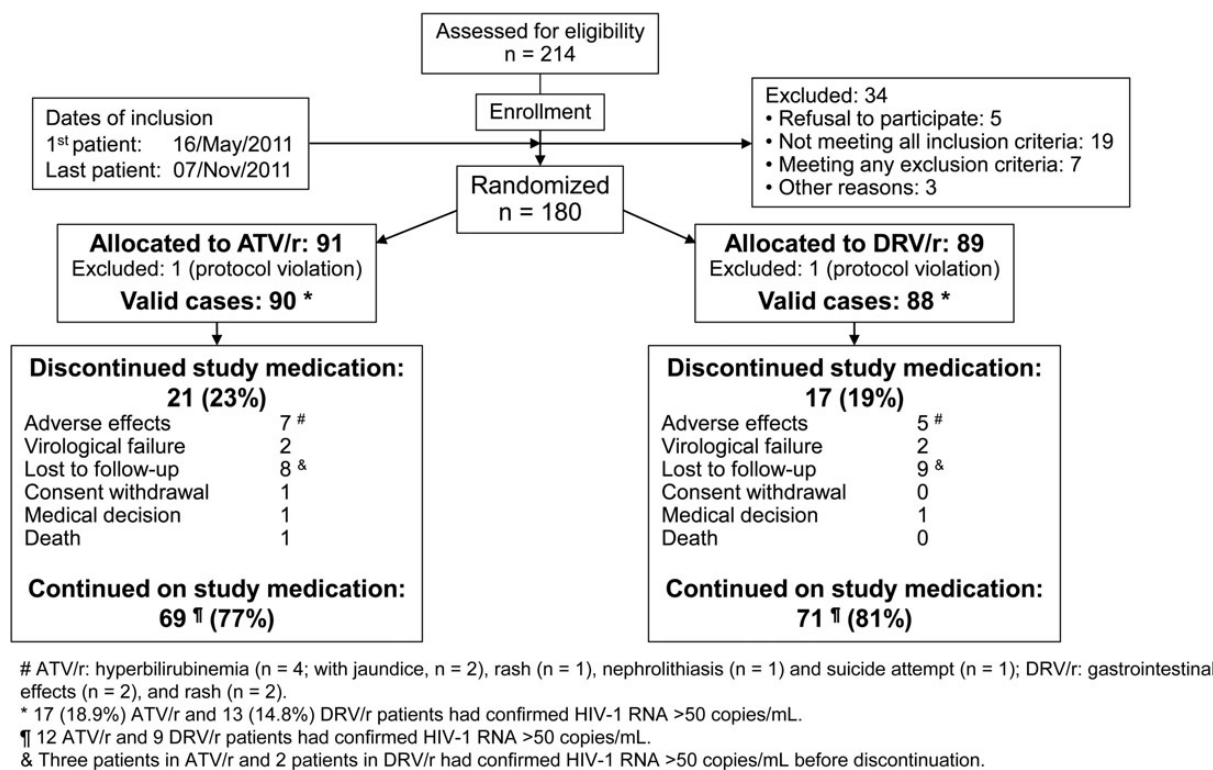
### Study Assessments

At each visit, clinical data were collected and blood samples were obtained after at least an 8-hour overnight fast. Analyses of complete blood count and CD4 cell counts; plasma HIV RNA; plasma lipids including total, low-density lipoprotein (LDL), and HDL cholesterol and triglycerides; creatinine; and total bilirubin were performed at each site using similar pre-established methods throughout the follow-up period. Plasma glucose, creatinine, total bilirubin, total and HDL cholesterol, and triglycerides were measured using commercial enzymatic kits. LDL cholesterol was calculated using the Friedewald equation whenever triglycerides were  $<400$  mg/dL [18]; otherwise, it was measured directly. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation with serum creatinine standardized to reference methods [19].

Plasma glucose and insulin were measured at baseline and 24, 48, and 96 weeks using an immunoradiometric method. Insulin resistance was estimated with the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) [20]. Inflammation (high-sensitivity C-reactive protein [hsCRP] and interleukin-6 [IL-6]) and oxidation (malondialdehyde [MDA] and oxidized LDL [LDL<sub>ox</sub>]) markers were centrally measured in  $-80^{\circ}\text{C}$  frozen plasma samples collected at baseline and 48 weeks. hsCRP was determined by particle-enhanced immunonephelometry (Dade Behring, Marburg, Germany). IL-6 was measured using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) assay (Quantikine HS, human IL-6 immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, Minnesota). MDA was measured by high-performance liquid chromatography [21]. LDL<sub>ox</sub> was determined by ELISA using the monoclonal 4E6 antibody (Mercodia AB, Uppsala, Sweden).

At baseline and 48 and 96 weeks, weight and height were measured and whole body dual-X absorptiometry (DXA) scans were performed to assess body fat, fat-free mass, and bone mineral content; abdominal computed tomography (CT) scans were performed to assess subcutaneous (SAT), visceral (VAT), and total (TAT) abdominal adipose tissues. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (in kilograms) by the square of height (in meters). The ratio of leg





**Figure 1.** Trial profile for the ATADAR study up to week 96. Abbreviations: ATV/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; HIV, human immunodeficiency virus.

fat percentage-to-BMI was used as a measure of the regional distribution of subcutaneous fat relative to a measure of generalized adiposity [22]. DXA and CT imaging were performed locally following previously standardized scanning protocols for each patient on the same radiographic machine and with identical parameters each time. All scans were centrally read at the end of the study by 1 radiologist unaware of scanning date and assigned therapy.

Safety was assessed through the reporting of clinical adverse events and laboratory abnormalities. The severity of adverse events was evaluated according to the Division of AIDS toxicity table [23].

### Statistical Analysis

The primary endpoint of the ATADAR study was the change in total cholesterol at 24 weeks [15]. For the purpose of the final 96-week analysis, the predefined secondary endpoints included the following: proportion of patients free of treatment failure or virological failure at 96 weeks; proportion of patients with study drug discontinuation due to adverse effects at 96 weeks; changes in lipids, insulin sensitivity (HOMA-IR), total bilirubin, eGFR (CKD-EPI), and CD4 cell counts at 48 and 96 weeks; changes in inflammatory and oxidation markers at 48 weeks; and changes in DXA- and CT-derived body composition parameters at 48

and 96 weeks. Further analyses were also planned to assess the relationship between baseline HIV-1 RNA and risk of virological failure, ATV/r-related hyperbilirubinemia and risk of other potential ATV/r-related toxicities, and insulin resistance and body fat changes.

All randomized patients, except those who violated entry criteria and those who never started study medication, were included in the analysis. In the treatment failure analysis, failure was considered in all patients who had progression to AIDS, died, had virological failure, discontinued study medication, withdrew consent, or were lost to follow-up. In the virological failure analysis, failure was defined by progression to AIDS, death, or virological failure during treatment, whereas patients who withdrew consent, were lost to follow-up, or switched or stopped study medication were censored. Switches in the background regimen were not considered treatment failures as long as plasma HIV-1 RNA remained at <50 copies/mL. Changes from baseline in total cholesterol and other laboratory parameters were analyzed by repeated measures analysis of covariance adjusted for clustering within each center. ATADAR fulfilled CONSORT 2010 Statement criteria [24].

Statistical analysis was performed with Stata 9.2 (StataCorp, College Station, Texas).  $\chi^2$  or Fisher exact tests were used to compare proportions between treatment arms. The Student *t*



test or Mann–Whitney *U* test were used for comparisons of continuous variables between arms. Ninety-five percent confidence intervals (95% CIs) for treatment differences were also calculated. Correlations between continuous variables were explored using Pearson correlation tests. Linear regression was used to adjust for baseline variables. All comparisons were made with use of a 2-sided alpha level of 0.05.

## RESULTS

### Baseline Characteristics

Two hundred and fourteen patients were assessed for eligibility; 180 underwent randomization and 178 (ATV/r, *n* = 90; DRV/r, *n* = 88) received at least 1 dose of study drugs and were included in the analysis (Figure 1). Baseline characteristics are listed in Table 1. No participant received lipid-lowering therapy at baseline.

### Efficacy

Fifty-six (62%) ATV/r and 62 (70%) DRV/r patients remained free of treatment failure (estimated difference 8.2%; 95% CI, −.6 to 21.6; *P* = .25), and 71 (79%) ATV/r and 75 (85%) DRV/r patients remained free of virological failure (estimated difference 6.3%; 95% CI, −.5 to 17.6; *P* = .27) at 96 weeks. One patient died (lung cancer) and another developed a new CDC-C event (non-Hodgkin lymphoma) in the ATV/r arm, while there were no deaths or CDC-C events in the DRV/r arm. Patients who developed virological failure had mean (standard deviation [SD]) higher baseline plasma HIV RNA than those who did not (5.3 [0.5] vs 4.7 [0.7] in the ATV/r arm, *P* = .0005; 5.3 [1.0] vs 4.7 [0.7] in the DRV/r arm, *P* = .013). At 96 weeks, mean (SD) CD4 cells per cubic millimeter increased in both arms (+284 [219] ATV/r vs +298 [182] DRV/r; *P* = .64).

### Viral Resistance Testing

HIV-1 RNA could be amplified in 6 of 17 patients experiencing virological failure in the ATV/r arm, and 4 had mutations detected: patient 1: V245M; patient 2: E35D, K43KN, D60E, I93L; patient 3: A71V, E35D, M36I, I62V, I93L; and patient 4: V241V. HIV-1 RNA could be amplified in 5 of 13 patients experiencing virological failure in the DRV/r arm, and 4 had mutations detected: patient 1: I15V; patient 2: E35D, L63P; patient 3: E35D, L63P; and patient 4: I13V, M36IM, I62IV, L63HQ. None of these mutations were associated with virological resistance.

### Overall Safety

There were more patients in the ATV/r than in the DRV/r arm who experienced at least 1 related adverse event (*n* = 52 [57%] vs 37 [41%]; *P* = .038), at least 1 serious adverse event (*n* = 24 [26%] vs 7 [8%]; *P* = .002), and at least 1 grade 3–4 adverse event (*n* = 40 [44%] vs 12 [14%]; *P* < .0001). However, the number of patients with at least 1 adverse event that led to

**Table 1. Baseline Characteristics**

Characteristic	Atazanavir/ ritonavir ( <i>n</i> = 90)	Darunavir/ ritonavir ( <i>n</i> = 88)
Age, years	35 (8)	37 (9)
Male gender ( <i>n</i> , %)	78 (87%)	78 (89%)
Hepatitis C coinfection ( <i>n</i> , %)	8 (9)	6 (7)
Plasma HIV-1 RNA, log copies/mL	4.8 (0.7)	4.8 (0.8)
Plasma HIV-1 RNA ≥100.000 copies/mL ( <i>n</i> , %)	32 (35.6)	29 (33)
CD4 cells per mm <sup>3</sup>	328 (205)	341 (171)
CD4 >200 cells per mm <sup>3</sup> ( <i>n</i> , %)	65 (72.2)	73 (85.9)
CD8 cells per mm <sup>3</sup>	1052 (729)	1094 (618)
CD4:CD8 ratio	0.37 (0.25)	0.38 (0.20)
Total cholesterol, mg/dL	158 (33)	158 (31)
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	97 (28)	98 (29)
HDL cholesterol, mg/dL	39 (11)	39 (12)
Total-to-HDL cholesterol ratio	4.5 (2.0)	4.4 (1.8)
Triglycerides, mg/d	106 (59)	108 (66)
Framingham score	3.8 (3.5)	4.3 (3.9)
Homeostatic model assessment of insulin resistance	2.4 (1.7)	2.5 (1.3)
Total bilirubin, mg/dL	0.54 (0.12)	0.58 (0.13)
Estimated glomerular filtration rate (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	110 (24)	106 (18)
High-sensitivity C reactive protein (mg/dL)	0.3 (0.3)	0.3 (0.3)
Interleukin 6 (pg/mL)	2.9 (2.9)	2.7 (3.3)
Malondialdehyde (nmol/L)	955.6 (805.3)	791.8 (468.2)
Oxidized low-density lipoprotein (mU/L)	17.2 (6.6)	16.4 (6.8)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.0 (3.3)	23.0 (3.1)
Body fat, gr	15 837 (8245)	14 588 (7250)
Body fat-free mass, gr	51 324 (8492)	50 829 (7718)
Bone mineral content, gr	2736 (485)	2751 (458)
Limb fat, gr	6239 (3559)	5893 (3623)
Trunk fat, gr	8273 (4624)	7929 (4749)
Ratio of leg fat percentage/BMI	0.95 (0.38)	0.91 (0.42)
Subcutaneous abdominal adipose tissue, cm <sup>2</sup>	166.0 (105.2)	153.4 (103.4)
Visceral adipose tissue, cm <sup>2</sup>	70.1 (54.7)	71.8 (54.5)
Total abdominal adipose tissue, cm <sup>2</sup>	236.1 (135.9)	225.2 (141.3)

Data are expressed as mean (standard deviation) unless otherwise stated.

Abbreviations: BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; HIV, human immunodeficiency virus.

discontinuation (*n* = 7 [7.8%] vs 5 [5.7%]; *P* = .25) was similar. Hyperbilirubinemia was computed in 15 (63%) of 24 patients with at least 1 serious adverse event, 27 (68%) of 40 patients with at least 1 grade 3–4 adverse event, and 4 (57%) of 7 patients with

**Table 2. Lipid Changes at 48 and 96 Weeks**

Lipid Change	48 Weeks			96 Weeks		
	ATV/r (n = 78)	DRV/r (n = 80)	P Value	ATV/r (n = 72)	DRV/r (n = 74)	P Value
Total cholesterol (mg/dL)	+9.64 (34.05)	+11.37 (28.17)	.9441	+11.31 (35.96)	+14.63 (29.18)	.7134
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	-2.88 (25.36)	+4.89 (26.95)	.0913	+1.86 (29.44)	+8.22 (25.70)	.1711
HDL cholesterol (mg/dL)	+5.20 (10.42)	+4.67 (7.40)	.5339	+4.80 (10.50)	+4.90 (10.91)	.8211
Total-to-HDL cholesterol ratio	-1.20 (6.59)	-0.02 (1.26)	.9145	-0.82 (6.60)	-0.29 (1.06)	.5188
Triglycerides (mg/dL)	+41.04 (81.97)	+17.13 (63.46)	.0480	+38.89 (71.74)	+15.65 (69.53)	.0567

Data are mean (standard deviation).

Abbreviations: ATV/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; HDL, high-density lipoprotein cholesterol.

at least 1 adverse event that led to discontinuation in the ATV/r arm. There was no association between plasma bilirubin elevation and nonbilirubin adverse events in patients allocated to ATV/r.

### Lipids and Framingham Score Assessments

Lipid changes at 48 and 96 weeks are shown in Table 2. No patient received lipid-lowering therapy during the study. At 48 and 96 weeks, total and HDL cholesterol increased significantly and the total-to-HDL cholesterol ratio tended to decrease in each arm, without significant differences between arms. Increases in triglycerides were higher in the ATV/r arm than in the DRV/r arm at 48 weeks (estimated difference 22.4 mg/dL; 95% CI, .2 to 44.6;  $P = .048$ ) and 96 weeks (estimated difference 21.5 mg/dL; 95% CI, -7 to 43.8;  $P = .058$ ). There were no differences between arms in mean (SD) changes in the Framingham score at 48 weeks (-0.04 [1.5] vs. .05 [2.1];  $P = .76$ ) and 96 weeks (0.07 [2.0] vs. 0.46 [2.2];  $P = .25$ ).

### Chemistry Parameters Other Than Plasma Lipids and Biomarkers

Table 3 shows changes in insulin resistance (HOMA-IR), eGFR, and bilirubinemia at 48 and 96 weeks and changes in hsCRP, IL-6,

MDA, and LDLox at 48 weeks. HOMA-IR showed a trend toward a higher increase in the ATV/r arm relative to the DRV/r arm at 96 weeks (estimated difference 0.7; 95% CI, -0.1 to 1.5;  $P = .093$ ). Both arms showed significant eGFR decreases at 48 and 96 weeks, but there were no significant differences between arms. As expected, bilirubin significantly increased in the ATV/r arm at 48 and 96 weeks, and differences between arms were very significant. There were no significant differences between arms in hsCRP, IL-6, MDA, and LDLox changes at 48 weeks.

Supplementary Table 1 shows correlations between changes in plasma lipids and changes in bilirubin in each arm at 48 and 96 weeks. In the ATV/r arm, changes in bilirubin at 96 weeks were significantly associated with changes in total or HDL cholesterol at 96 weeks. Supplementary Table 2 shows correlations between changes in biomarkers and changes in lipids or bilirubin in each arm at 48 weeks. Changes in LDLox were significantly associated with changes in total cholesterol in both arms.

### Body Composition

Changes in body composition are shown in Table 4. Body fat increased more in the ATV/r arm than in the DRV/r arm at

**Table 3. Changes in Chemistry Parameters Other Than Plasma Lipids at 48 and 96 Weeks, and Changes in Biomarkers at 48 Weeks**

Laboratory Parameter Change	48 Weeks			96 Weeks		
	ATV/r (n = 78)	DRV/r (n = 80)	P Value	ATV/r (n = 72)	DRV/r (n = 74)	P Value
Homeostatic model assessment of insulin resistance	+0.34 (4.96)	+0.73 (9.21)	.5711	+0.88 (2.68)	-0.25 (2.94)	.0928
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-10.01 (20.37)	-6.18 (12.29)	.1544	-8.63 (22.29)	-7.27 (13.80)	.6962
Total bilirubin (mg/dL)	+1.60 (2.62)	-0.05 (0.25)	<.0001	+1.50 (2.47)	+0.00 (0.28)	<.0001
High-sensitivity C reactive protein (mg/dL)	-0.04 (0.51)	-0.22 (0.76)	.1174	NA	NA	
Interleukin 6 (pg/mL)	+14.43 (104.04)	+4.30 (25.10)	.5796	NA	NA	
Malondialdehyde (nmol/L)	-99.19 (963.97)	+20.55 (609.22)	.4103	NA	NA	
Oxidized low-density lipoprotein (mU/L)	-0.22 (6.34)	-0.03 (7.09)	.8294	NA	NA	

Data are mean (standard deviation).

Abbreviations: ATV/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; NA, not available.

**Table 4. Changes in Body Composition at 48 and 96 Weeks**

Body Composition Parameter Change	48 Weeks			96 Weeks		
	ATV/r (n = 88)	DRV/r (n = 84)	P Value	ATV/r (n = 78)	DRV/r (n = 80)	P Value
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	+0.79 (1.76)	+0.30 (2.22)	.1467	+1.25 (1.84)	+0.67 (2.36)	.1347
Body fat (gr)	+1726.27 (4715.87)	+416.33 (4483.85)	.0610	+3373.10 (6763.66)	+1096.38 (5286.11)	.0090
Body fat-free mass (gr)	+1029.39 (2839.39)	+536.99 (2830.61)	.2986	+893.52 (4260.24)	+660.80 (2903.28)	.7076
Bone mineral content (gr)	-198.55 (506.96)	-111.67 (448.72)	.2854	-79.77 (168.39)	-80.15 (242.93)	.9900
Limb fat (gr)	+707.22 (2036.37)	-16.99 (3319.34)	.1161	+1235.04 (2823.91)	-168.29 (2863.19)	.0071
Trunk fat (gr)	+990.16 (2825.16)	+240.35 (4620.34)	.1876	+1565.72 (2706.83)	+541.46 (4614.61)	.1001
Subcutaneous abdominal adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	+17.76 (73.58)	+7.09 (72.02)	.2626	+38.81 (74.95)	+14.94 (71.43)	.0362
Visceral adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	+16.46 (45.84)	+14.44 (44.31)	.7997	+38.53 (66.21)	+30.14 (60.02)	.4719
Total abdominal adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	+34.22 (92.02)	+21.53 (86.55)	.3465	+77.34 (106.65)	+45.09 (98.83)	.0621

Data are mean (standard deviation).

Abbreviations: ATV/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir.

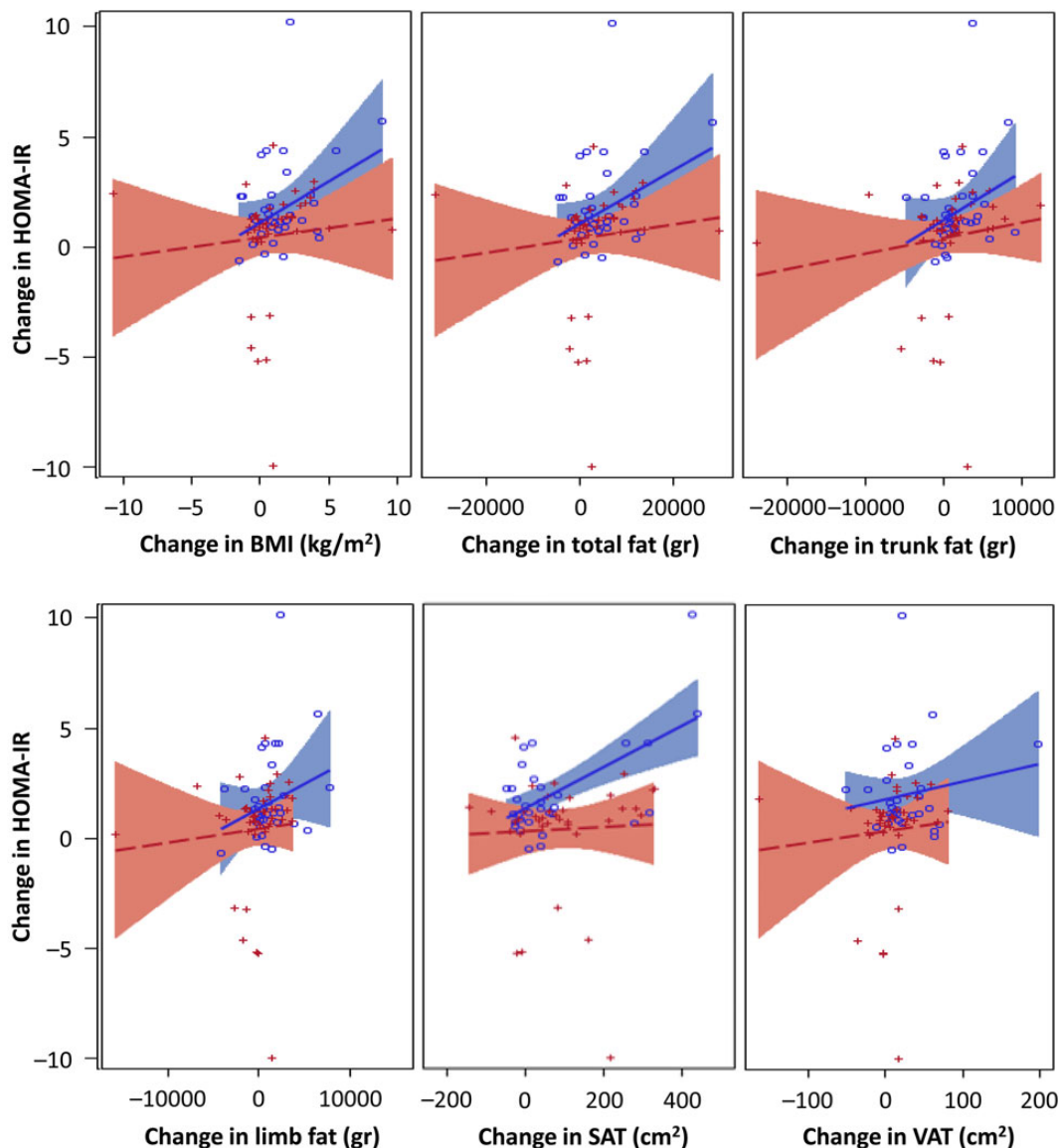
48 weeks (estimated difference 1432 gr; 95% CI, -67 to 2932;  $P = .061$ ) and 96 weeks (estimated difference 2862 gr; 95% CI, 727 to 4998;  $P = .009$ ). There were no significant differences in BMI, body fat-free mass, or bone mineral content changes between arms at 48 and 96 weeks. Both limb and trunk fat increased in the ATV/r arm (but not in the DRV/r arm) at 48 and 96 weeks. Limb fat (but not trunk fat) change was significantly higher in the ATV/r arm than in the DRV/r arm at 96 weeks (estimated difference 1403 gr; 95% CI, 388 to 2418;  $P = .007$ ). SAT increased more significantly in the ATV/r arm than in the DRV/r arm at 96 weeks (estimated difference 28.4 cm<sup>2</sup>; 95% CI, 1.9 to 55.0;  $P = .037$ ). Mean (SD) ratio of leg fat percentage-to-BMI at 96 weeks was 0.91 (0.36) in the ATV/r arm and 1.05 (0.42) in the DRV/r arm ( $P$  between arms = .048). Although VAT and TAT significantly increased in both arms at 48 and 96 weeks, differences between arms were not significant. We were unable to detect any influence of gender, age, fat mass, BMI, CD4 cell count, or HIV-1 RNA at baseline on subcutaneous or total fat gain.

There were no correlations between changes in limb fat and changes in bilirubin in both arms at 48 and 96 weeks (Supplementary Table 3). Figure 2 shows correlations between changes in HOMA-IR and changes in BMI and body fat parameters derived from DXA and CT scans at 96 weeks. There were significant correlations between changes in HOMA-IR and changes in BMI, body fat, and SAT in the ATV/r arm. These correlations remained significant after adjustment for baseline variables including gender, age, fat mass, BMI, CD4 cell count, and HIV-1 RNA. There were no correlations between HOMA-IR changes and changes in BMI and body fat parameters in the DRV/r arm.

## DISCUSSION

In general, major outcomes were similar in both study arms and there was little to differentiate ATV/r vs DRV/r for use in first-line HIV treatment in terms of differences in efficacy or clinically relevant side effects. The proportions of patients remaining free of treatment failure at 96 weeks in the ATADAR study (62%, ATV/r; 71%, DRV/r) were roughly similar to those reported according to the Food and Drug Administration snapshot in the recently published AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 5257 trial (63%, ATV/r; 73%, DRV/r) [25]. As expected [26], there was no evidence of primary resistance mutations to protease inhibitors in patients who developed virological failure. A substantial proportion of adverse events in the ATV/r arm were related to hyperbilirubinemia, although they were of minor clinical relevance because there was no association between plasma bilirubin elevation and nonbilirubin adverse events in patients allocated to ATV/r and because the number of adverse events that led to discontinuation was similarly low in both arms. While the proportion of patients who discontinued DRV/r in ATADAR (6%) was similar to that in ACTG 5257 (5%), the proportion of patients who discontinued ATV/r in ATADAR (8%) was half that seen in ACTG 5257 (16%) [25]. Rates of ATV/r discontinuation due to adverse events in other major randomized clinical trials [4, 27, 28] were closer to those in ATADAR than to those in ACTG 5257. ATZ-related hyperbilirubinemia is a cosmetic effect that is reversible upon drug discontinuation [29]; however, persistently high bilirubinemia or development of jaundice may make some patients or doctors consider ATV/r discontinuation.

We found no significant differences in total, LDL, HDL, and total-to-HDL cholesterol ratio changes at 48 and 96 weeks



**Figure 2.** Pearson correlations between changes in insulin resistance (homeostatic model assessment of insulin resistance [HOMA-IR]) and changes in body mass index (BMI) or body fat parameters in each arm at 96 weeks. Atazanavir/ritonavir arm (in blue): BMI change (coefficient 0.35,  $P = .04$ ), total body fat change (coefficient 0.35;  $P = .05$ ), limb fat change (coefficient 0.29;  $P = .11$ ), trunk fat change (coefficient 0.34;  $P = .05$ ), subcutaneous abdominal adipose tissue (SAT) change (0.67,  $P = .0001$ ), and visceral adipose tissue (VAT) change (coefficient 0.21;  $P = .28$ ). Darunavir/ritonavir arm (in red): BMI change (coefficient 0.08,  $P = .65$ ), total body fat change (coefficient 0.08;  $P = .63$ ), limb fat change (coefficient 0.07;  $P = .68$ ), trunk fat change (coefficient 0.14;  $P = .40$ ), SAT change (0.01,  $P = .96$ ), and VAT change (coefficient 0.08;  $P = .66$ ).

between the ATV/r and DRV/r arms. However, triglycerides tended to rise more in the ATV/r arm at 96 weeks. This finding was also reproduced in a planned intensive lipid substudy with a subpopulation of ATADAR patients in which the higher increase of triglycerides in the ATV/r arm was consistently associated with increases in small and dense LDL particles and a greater prevalence of LDL intermediate and B phenotypes as compared with the DRV/r arm [30]. We also found higher

insulin resistance in the ATV/r arm relative to the DRV/r arm at 96 weeks, a finding consistent with that of increased plasma triglycerides [31]. We did not see significant changes in inflammation or oxidation markers at 48 weeks. Changes in bilirubin were not associated with changes in inflammation or oxidation biomarkers.

We found consistent differences between arms in several fat parameters. Patients assigned to ATV/r experienced greater



increases in body fat than patients assigned to DRV/r. Although an increase in BMI and body fat following the initiation of effective antiretroviral therapy may reflect the “return-to-health” phenomenon in underweight patients [32], the observed difference in body fat between arms suggests differential drug effects because baseline BMI was normal and the 96-week BMI change was not different between arms. In our study, the ratio of leg fat percentage-to-BMI decreased in the ATV/r arm while it increased in the DRV/r arm, with significant differences between arms at 96 weeks. The lower the ratio of leg fat percentage-to-BMI, the more evident the phenotype of lipoatrophy in patients treated with thymidine analogues, although values reported in lipoatrophic patients ( $\leq 0.65$ ) [33] were far lower than those measured in ATADAR participants at 96 weeks ( $\geq 0.91$ ). Patients assigned to ATV/r experienced greater increases in triglycerides and HOMA-IR at 96 weeks than those assigned to DRV/r, thus supporting a potential association between body fat gain and insulin resistance. We found that changes in BMI, total body fat, and SAT were significantly related to HOMA-IR in the ATV/r arm after adjustment for baseline variables. In this context, it was surprising that limb fat and SAT, which reflect the same subcutaneous fat compartment, consistently increased more in the ATV/r arm than in the DRV/r arm, while VAT increased similarly in both arms. Subcutaneous fat in the limbs has been traditionally associated with beneficial metabolic effects [34,35], while VAT has been considered a major culprit in development of insulin resistance. However, recent evidence suggests that an increase in SAT can also have a significant metabolic impact in persons in whom VAT is not necessarily increased [36,37]. Increases in trunk fat, predominantly SAT, have been reported in other studies that switched from LPV/r [38] or twice-daily ritonavir-boosted protease inhibitors [39] to ATV/r at 48 and 96 weeks, respectively. Moreover, ATV/r was shown to exert multiple effects on cultured adipocytes compared with a relatively neutral impact of DRV/r [40].

Our study had limitations. The sample size was estimated for detecting differences in total cholesterol but not in other parameters. Although increases in triglycerides and insulin resistance tended to be greater in the ATV/r arm than in the DRV/r arm at 96 weeks, differences between arms were not significant and therefore should be interpreted with caution. We found consistent differences in several body fat parameters, but their ultimate clinical meaning is not completely clear. The ATADAR study did not include adipose tissue biopsies, and in vivo studies of adipose tissue could have been helpful.

In conclusion, no major differences between ATV/r and DRV/r were found for efficacy, clinically relevant side effects, or plasma cholesterol fractions after 96 weeks. However, ATV/r-based therapy led to higher triglycerides and higher total fat and subcutaneous fat than DRV/r-based therapy, and fat

gains with ATZ/r were associated with insulin resistance. Further studies are needed to confirm our observations and to determine their clinical relevance.

## Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online (<http://cid.oxfordjournals.org>). Supplementary materials consist of data provided by the author that are published to benefit the reader. The posted materials are not copyedited. The contents of all supplementary data are the sole responsibility of the authors. Questions or messages regarding errors should be addressed to the author.

## Notes

**Acknowledgments.** We pay tribute to the memory of Ignacio Pérez, beloved friend and insightful researcher, who died after completion of ATADAR study. We thank all the patients who participated in the study. We gratefully acknowledge the coordinators and monitors who ensured adequate collection of data and recognize the important contributions of the investigators who enrolled their patients.

**Contributions.** E. M. and J. M. G. designed the study. I. P. undertook the statistical analyses. E. M., A. G.-C., E. F., D. P., P. D., E. N., F. G., J. P., A. C., E. R., J. M., J. I. B., I. S., J. P., I. P., and J. M. G. were involved in the interpretation of data. E. M. drafted the manuscript. All authors critically reviewed and subsequently approved the final version.

**Financial support.** This is an Investigator Sponsored Research study. It was supported in part by research grants from Bristol-Myers Squibb and Janssen-Cilag, Instituto de Salud Carlos III (PI12/01217), and Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA G03/173 (RIS-EST11), Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain (registration number: NCT01274780; registry name: ATADAR; EUDRACT: 2010-021002-38). Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, and Ministerio de Ciencia e Innovación had no role in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

**Potential conflicts of interest.** The following authors have received research funding, consultancy fees, lecture sponsorships or served on advisory boards: E. M.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec, and ViiV Healthcare. P. D.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec, and ViiV Healthcare. E. N.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, and ViiV Healthcare. F. G.: Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer and Johnson & Johnson. J. P.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, and ViiV Healthcare. D. P.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, and ViiV Healthcare. J. I. B.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Tibotec, and ViiV Healthcare. I. S.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, and Tibotec. E. R.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Tibotec, and ViiV Healthcare. J. M. G.: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Theratechnologies and Tibotec. All other authors report no potential conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

## References

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. (Last updated: 5/1/2014). Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 24 October 2014.
2. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 7.2, June 2014. Available at: [http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601\\_EACS%20EN7.02.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf). Accessed 24 October 2014.
3. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). Available at: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>. Accessed 24 October 2014.
4. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* **2008**; 372:646–55.
5. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* **2008**; 22:1389–97.
6. Samaras K, Richardson R, Carr A. Postprandial lipid effects of low-dose ritonavir vs. raltegravir in HIV-uninfected adults. *AIDS* **2010**; 24:1727–31.
7. Taylor SA, Lee GA, Pao VY, et al. Boosting-dose ritonavir does not alter peripheral insulin sensitivity in healthy HIV-seronegative volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2010**; 55:361–4.
8. Tomaka F, Lefebvre E, Sekar V, et al. Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers. *HIV Med* **2009**; 10:318–27.
9. Boffito M, Jackson A, Amara A, et al. Pharmacokinetics of once-daily darunavir-ritonavir and atazanavir-ritonavir over 72 hours following drug cessation. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**; 55:4218–23.
10. Puls R, Srasuebkul P, Petoumenos K, Emery S, Cooper DA. Anthropometric and metabolic outcomes in a 48-week randomized, open-label study of three different combination antiretroviral regimens as initial therapy for HIV infection. *Antivir Ther* **2009**; 14(suppl 2):A8.
11. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* **2011**; 53:185–96.
12. Moyle GJ, Hardy H, Farajallah A, DeGrosky M, McGrath D. Comparison of body composition changes between atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir each in combination with tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve patients with HIV-1 infection. *Clin Drug Investig* **2014**; 34:287–96.
13. Bentué-Ferrer D, Arvieux C, Tribut O, Ruffault A, Bellissant E. Clinical pharmacology, efficacy and safety of atazanavir: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2009**; 5:1455–68.
14. Dekker D, Dorresteyn MJ, Pijnenburg M, et al. The bilirubin-increasing drug atazanavir improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2011**; 31:458–63.
15. Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retrovir* **2012**; 28:1184–95.
16. Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E, et al. Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. *HIV Med* **2014**; 15:330–8.
17. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* **1992**; 41:1–19.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* **1972**; 18:499–502.
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* **2009**; 150:604–12.
20. 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* **1985**; 28:412–9.
21. Fukunaga K, Yoshida M, Nakazono N. A simple highly sensitive and reproducible quantification method for plasma malondialdehyde by high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatography* **1998**; 12:300–3.
22. Nolan D, Hammond E, James I, McKinnon E, Mallal S. Contribution of nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor therapy to lipotrophy from the population to the cellular level. *Antiv Ther* **2003**; 8:617–26.
23. Division of AIDS (DAIDS). Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Version 1.0. December 2004 (Clarification dated August 2009). Available at: <http://rcc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance>. Accessed 24 October 2014.
24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* **2010**; 63:e1–37.
25. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* **2014**; 161:461–71.
26. Kuritzkes DR. Drug resistance in HIV-1. *Curr Opin Virol* **2011**; 1:582–9.
27. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* **2011**; 154:445–56.
28. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* **2012**; 379:2429–38.
29. McDonald C, Uy J, Hu W, et al. Clinical significance of hyperbilirubinemia among HIV-1-infected patients treated with atazanavir/ritonavir through 96 weeks in the CASTLE study. *AIDS Patient Care STDS* **2012**; 26:259–64.
30. Saumoy M, Ordoñez-Llanos J, Martinez E, et al. Atherogenic properties of lipoproteins in HIV patients starting atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir: metabolic ATADAR sub-study. *J Antimicrob Chemother* **2014** (accepted for publication on October 24 2014).
31. Lin N, Fu J, Koonen DP, Kuivenhoven JA, Snieder H, Hofker MH. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis* **2014**; 233:130–8.
32. Jones CY, Hogan JW, Snyder B, et al. Overweight and human immunodeficiency virus (HIV) progression in women: associations HIV disease progression and changes in body mass index in women in the HIV epidemiology research study cohort. *Clin Infect Dis* **2003**; 37(suppl 2):S69–80.
33. Hammond E, McKinnon E, Nolan D. Human immunodeficiency virus treatment-induced adipose tissue pathology and lipotrophy: prevalence and metabolic consequences. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:591–9.
34. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**; 96:E1756–60.
35. Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Santoro A. HIV-associated lipodystrophy: impact of antiretroviral therapy. *Drugs* **2013**; 73:1431–50.
36. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* **2013**; 5:2019–7.

37. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnel CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot. *Diab Care* **2009**; 32:1068–75.
38. Ferrer E, del Rio L, Martinez E, et al. Impact of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on body fat redistribution in virologically suppressed HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retrovir* **2011**; 27:1061–5.
39. Moyle G, Andrade-Villanueva J, Girard PM, et al. A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. *Antivir Ther* **2012**; 17:689–700.
40. Capel E, Auclair M, Caron-Debarle M, Capeau J. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. *Antivir Ther* **2012**; 17:549–56.

## APPENDIX

### Members of the ATADAR Study Group.

Trial chairs: Esteban Martínez, José M Gatell.

Trial coordinators and monitors: Juan A Arnaiz, Helena Beleta, David Garcia, Judit Pich, Andrea Pejenaute, Nuria Ramos.

Trial statistician: Ignacio Pérez.

Participating centers and investigators: Hospital Universitario de Alicante, Alicante (P. Arcaina, L. Giner, S. Moya, M.

Pampliega, J. Portilla). Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet (G. Barrera, D. Podzamczar, N. Rozas, M. Saumoy, E. Ferrer). Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (V. Asensi, J.A. Cartón). Hospital Clínic, Barcelona (J.M. Gatell, A. González-Cordón, I. Pérez, E. Martínez). Hospital General Universitario de Elche, Elche (M. Masiá, S. Padilla, J.R. Ramos, C. Robledano, F. Gutiérrez). Hospital Germans Trías i Pujol, IrsiCaixa Foundation, Badalona (J. Puig, E. Negredo). Hospital Universitario La Paz, Madrid (J.R. Arribas, J.M. Castro, J.I. Bernardino). Hospital Universitario La Princesa, Madrid (J. Sanz, I. Santos). Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa (M. Cairó, P. Velli, D. Dalmau). Hospital Ramon y Cajal, Madrid (A. Lamas, P. Martí-Belda, F. Drona). Hospital San Pedro-CIBIR, Logrono (J.R. Blanco). Hospital de Sant Pau, Barcelona (M. Gutierrez, M. G. Mateo, P. Domingo). Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (E. Losada, A. Prieto, A. Antela). Hospital Son Espases, Palma de Mallorca (J. Murillas). Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona (A. Aguilar, J. Peraire, M. Vargas, C. Viladés, F. Vidal). Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (M. Crespo, A. Curran, E. Ribera). CTU Barcelona, Barcelona (J. A. Arnaiz, H. Beleta, D. Garcia, A. Pejenaute, N. Ramos, J. Pich).

**Supplementary Table 1.** Correlations between changes in plasma lipids and changes in bilirubin in each arm at 48 and 96 weeks. Data in each box are: coefficient, P-value, number of patients

a) Pearson correlation between changes in plasma lipids and changes in bilirubin in DRV/r arm at 48 and 96 weeks.

	Lipid changes at 48 weeks				
	Total cholesterol (mg/dL)	LDL cholesterol (mg/dL)	HDL cholesterol (mg/dL)	Total-to-HDL cholesterol ratio	Triglycerides (mg/dL)
Total bilirubin changes at 48 weeks (mg/dL)	0.1566 P=0.1738 n=77	0.0133 P=0.9109 n=73	0.2635 P=0.0206 n=77	-0.2242 P=0.0500 n=77	0.0726 P=0.5303 n=77

	Lipid changes at 96 weeks				
	Total cholesterol (mg/dL)	LDL cholesterol (mg/dL)	HDL cholesterol (mg/dL)	Total-to-HDL cholesterol ratio	Triglycerides (mg/dL)
Total bilirubin changes at 96 weeks (mg/dL)	0.1185 P=0.3396 n=67	0.1205 P=0.3468 n=63	0.1172 P=0.3450 n=67	-0.1867 P=0.1303 n=67	-0.1484 P=0.2308 n=67

b) Pearson correlation between changes in plasma lipids and changes in bilirubin in ATV/r arm at 48 and 96 weeks.

	Lipid changes at 48 weeks				
	Total cholesterol (mg/dL)	LDL cholesterol (mg/dL)	HDL cholesterol (mg/dL)	Total-to-HDL cholesterol ratio	Triglycerides (mg/dL)
Total bilirubin changes at 48 weeks (mg/dL)	0.0124 P=0.9191 n=70	-0.0324 P=0.7949 n=67	0.1593 P=0.1879 n=70	-0.1427 P=0.2387 n=70	-0.0833 P=0.4932 n=70

	Lipid changes at 96 weeks				
	Total cholesterol (mg/dL)	LDL cholesterol (mg/dL)	HDL cholesterol (mg/dL)	Total-to-HDL cholesterol ratio	Triglycerides (mg/dL)
Total bilirubin changes at 96 weeks (mg/dL)	0.2560 P=0.0411 n=64	0.2068 P=0.1039 n=63	0.2594 P=0.0385 n=64	-0.0067 P=0.9578 n=64	0.0902 P=0.4783 n=64



**Supplementary Table 2.** Correlations between changes in biomarkers and changes in lipids or bilirubin in each arm at 48 weeks. Data in each box are: coefficient, P-value, number of patients

a) Pearson correlation between changes in biomarkers and changes in plasma lipids or bilirubin in DRV/r arm at 48 weeks.

	Biomarker changes at 48 weeks			
	hsCRP (mg/dL)	IL-6 (pg/mL)	MDA (mmol/L)	LDLox (mU/L)
Total bilirubin changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.1393 P=0.2804 n=70	0.3070 P=0.0930 n=70	0.1656 P=0.1985 n=70	0.1202 P=0.3216 n=70
Total cholesterol changes at 48 weeks (mg/dL)	0.0004 P=0.9973 n=72	-0.0037 P=0.8374 n=72	0.0345 P=0.7902 n=72	0.3192 P=0.0063 n=72
LDL cholesterol changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.0605 P=0.6518 n=66	-0.2106 P=0.2821 n=66	-0.0859 P=0.5142 n=66	0.2054 P=0.0980 n=66
HDL cholesterol changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.1047 P=0.4182 n=70	0.1178 P=0.5280 n=70	-0.0146 P=0.9101 n=70	0.2837 P=0.0173 n=70
Total-to-HDL cholesterol ratio changes at 48 weeks	-0.0695 P=0.5912 n=70	-0.2831 P=0.1228 n=70	-0.0610 P=0.6380 n=70	0.0282 P=0.8165 n=70
Triglycerides changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.0467 P=0.7142 n=72	-0.2010 P=0.2619 n=72	-0.1274 P=0.3239 n=72	0.0446 P=0.7101 n=72

b) Pearson correlation between changes in biomarkers and changes in plasma lipids or bilirubin in ATV/r arm at 48 weeks.

	Biomarker changes at 48 weeks			
	hsCRP (mg/dL)	IL-6 (pg/mL)	MDA (mmol/L)	LDLox (mU/L)
Total bilirubin changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.0520 P=0.7035 n=65	-0.3197 P=0.0573 n=65	0.1742 P=0.1832 n=65	0.1396 P=0.2674 n=65
Total cholesterol changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.1379 P=0.3064 n=66	-0.0615 P=0.7217 n=66	0.3559 P=0.0049 n=66	0.4454 P=0.0002 n=66
LDL cholesterol changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.0284 P=0.8402 n=62	0.1095 P=0.5378 n=62	0.2556 P=0.0504 n=62	0.5104 P<0.0001 n=62
HDL cholesterol changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.1899 P=0.1571 n=66	-0.1279 P=0.4573 n=66	0.2298 P=0.0872 n=66	0.0957 P=0.4445 n=66
Total-to-HDL cholesterol ratio changes at 48 weeks	0.0889 P=0.5147 n=70	-0.0492 P=0.7789 n=70	-0.0388 P=0.7688 n=70	0.2487 P=0.0457 n=70
Triglycerides changes at 48 weeks (mg/dL)	-0.0704 P=0.6060 n=72	0.0365 P=0.8326 n=72	0.1231 P=0.3488 n=72	0.1369 P=0.2768 n=72

**Supplementary Table 3.** Pearson correlations between changes in bilirubin and changes in body mass index or body fat parameters in each arm at 48 and 96 weeks. Data in each box are: coefficient, P-value, study week.

	DRV/r		ATV/r	
	Bilirubin changes (n=84)	Bilirubin changes (n=80)	Bilirubin changes (n=88)	Bilirubin changes (n=78)
BMI changes (kg/m <sup>2</sup> )	-0.0516 P=0.6671 48 weeks	0.0086 P=0.9475 96 weeks	0.0867 P=0.4820 48 weeks	0.1868 P=0.1939 96 weeks
Total body fat changes (gr)	0.0973 P=0.4160 48 weeks	0.0562 P=0.6673 96 weeks	0.0458 P=0.7106 48 weeks	0.1177 P=0.4157 96 weeks
Limb fat changes (gr)	0.1103 P=0.3597 48 weeks	-0.0377 P=0.7747 96 weeks	0.0286 P=0.8182 48 weeks	0.0366 P=0.8027 96 weeks
Trunk fat changes (gr)	0.0410 P=0.7340 48 weeks	-0.0640 P=0.6271 96 weeks	0.0928 P=0.4552 48 weeks	0.2238 P=0.1221 96 weeks
SAT changes (cm <sup>2</sup> )	0.0280 P=0.8279 48 weeks	-0.0327 P=0.8129 96 weeks	-0.0201 P=0.8833 48 weeks	0.0577 P=0.7100 96 weeks
VAT changes (cm <sup>2</sup> )	0.1213 P=0.3438 48 weeks	-0.0453 P=0.7425 96 weeks	0.0468 P=0.7322 48 weeks	-0.0564 P=0.7162 96 weeks

### **Trabajo 3**

Subclinical cardiovascular disease in patients starting contemporary protease inhibitors.

**González-Cordón A**, Doménech M, Camafort M, Martínez-Rebollar M, Torres B, Laguno M, Rojas J, Loncà M, Blanco JL, Mallolas J, Gatell JM, de Lazzari E, Martínez E.

*HIV Medicine* 2018; 19:497–503.





## SHORT COMMUNICATION

# Subclinical cardiovascular disease in patients starting contemporary protease inhibitors

A González-Cordón,<sup>1</sup> M Doménech,<sup>2</sup> M Camafort,<sup>3,4</sup> M Martínez-Rebollar,<sup>1</sup> B Torres,<sup>1</sup> M Laguno,<sup>1</sup> J Rojas,<sup>1</sup> M Loncà,<sup>1</sup> JL Blanco,<sup>1</sup> J Mallolas,<sup>1</sup> JM Gatell,<sup>1</sup> E de Lazzari<sup>1</sup> and E Martínez <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Cardiovascular, Nutrition and Aging Group, Hypertension and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>3</sup>Hypertension and Vascular Risk Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain and <sup>4</sup>CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

## Objectives

The aim of the study was to assess changes in and factors associated with anatomical [carotid artery intima-media thickness (CIMT)] and functional (arterial stiffness) markers of subclinical cardiovascular disease progression in antiretroviral-naïve patients starting triple combination antiretroviral therapy containing contemporary protease inhibitors.

## Methods

This was a planned substudy of the ATADAR (Metabolic Effects of Atazanavir/Ritonavir Versus Darunavir/Ritonavir in Combination With Tenofovir/Emtricitabine in naïve HIV-1 Infected Patients) clinical trial (ClinicalTrials.gov identifier NCT01274780). ATADAR is a multicentre, randomized, open-label clinical trial comparing the effects of ritonavir-boosted atazanavir and darunavir, both with tenofovir/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. Common CIMT and aortic augmentation index (Aix@75) were measured at baseline and after 12 months of follow-up. Antiretroviral treatment, traditional cardiovascular risk factors and HIV-related factors were assessed as potential predictors of CIMT and Aix@75 changes using linear regression analysis.

## Results

Thirty-three patients were included in this pilot study. While CIMT significantly increased in the pooled population [median (interquartile range (IQR)) 68 (–13, 128)  $\mu\text{m}$ ;  $P = 0.0511$ ], Aix@75 did not [median (IQR) 1 (–6, 5)%;  $P = 0.8964$ ]. Patients on darunavir showed a trend to faster CIMT progression than those on atazanavir [median change (IQR) 117 (–2, 143) *vs.* –6 (–58, 89)  $\mu\text{m}$ , respectively;  $P = 0.0917$ ]. However, after adjustment in the multivariate analysis, a higher baseline Framingham score was the only factor associated with CIMT progression (coefficient 16.02; 95% confidence interval –1.04, 33.08;  $P = 0.064$ ). Aix@75 change was not associated with any baseline factor.

## Conclusions

CIMT was a more sensitive marker of subclinical vascular disease progression than arterial stiffness in antiretroviral-naïve patients starting antiretroviral therapy with contemporary protease inhibitors. Classical risk factors but not antiretroviral therapy were associated with faster CIMT progression.

**Keywords:** antiretroviral naïve patients, arterial stiffness, cardiovascular disease, carotid intima-media thickness, protease inhibitors

Accepted 6 March 2018

## Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is an increasing cause of morbidity among persons living with HIV. Traditional cardiovascular risk factors such as smoking, hypertension, and dyslipidaemia are more prevalent in HIV-infected

people than in the general population, but factors directly linked to HIV infection such as immune depression, chronic inflammation and immune activation play an additional role [1–4]. Some antiretroviral drugs have been linked to a higher risk of CVD. Exposure to first-generation protease inhibitors and to lopinavir/ritonavir was independently associated with CVD [5]. Although currently used protease inhibitors such as darunavir and atazanavir have a lower impact on plasma lipids, data on their impact on CVD dramatically differs between them. Atazanavir is considered safe from a cardiovascular perspective, but more conflicting data on the cardiovascular profile of darunavir have been presented [6–8].

Large populations with a long follow-up are needed for studies with clinical CVD outcomes such as acute myocardial infarction, stroke and cardiovascular death. Assessment of subclinical vascular progression may be more sensitive than diagnosing clinical CVD outcomes. Carotid artery intima-media thickness (CIMT) has been commonly used as an anatomical surrogate marker of CVD in the general and HIV-infected populations [9–15]. Different arterial stiffness and wave reflection measures have been proposed as functional vascular risk markers [16–18].

We conducted a randomized clinical trial (ATADAR study; ClinicalTrials.gov number NCT01274780) comparing ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) *vs.* ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. Although there were no major differences between treatments in plasma cholesterol fractions, efficacy, or clinically relevant adverse events [19,20], the ATV/r group showed a more atherogenic lipid profile [21], more fat gain and more insulin resistance [20] than the DRV/r group. The ATADAR study also included an exploratory substudy assessing the effects of initiating protease inhibitor-based therapy on anatomical and functional measurements of subclinical vascular disease. We aimed to gain further insights into the following issues: (1) the yield of different techniques assessing subclinical vascular disease progression in HIV-infected patients starting contemporary protease inhibitor-based therapy; (2) whether darunavir might have more deleterious subclinical CVD effects than atazanavir; and (3) the factors associated with worse subclinical vascular disease outcomes.

## Methods

### Study design

ATADAR-CV is a substudy of ATADAR, a multicentre, phase 4, open-label, randomized, clinical study that compared the effects of DRV/r *vs.* ATV/r in combination with

TDF/FTC on plasma lipids and other metabolic parameters, body composition, overall tolerability, and efficacy in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. Entry criteria and study design have been detailed elsewhere [19,20]. Randomization was stratified by total to high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ratio. Diabetes mellitus was an exclusion criterion. The protocol was approved by the local Ethics Committee (Reference AC-10-053), and written informed consent was obtained from all patients before enrolment. Participants from the coordinating centre (Hospital Clinic, Barcelona) were invited to participate in the ATADAR-CV substudy.

At each visit, clinical data were collected and blood samples obtained after at least an 8-h overnight fast. Cardiovascular risk factors were assessed and the estimated 10-year cardiovascular risk was calculated with the Framingham score [6]. At annual visits, weight and height were measured; additionally, whole-body dual-X absorptiometry (DXA) scans and abdominal computed tomography (CT) scans to assess body composition were performed.

### Carotid artery ultrasonography

CIMT was measured on both carotid arteries using an ultrasound scanner equipped with a linear 10-MHz probe (MyLab 50; Esaote, Genova, Italy) and implemented with a previously validated radio frequency-based tracking of the arterial wall that allows a real-time determination of common carotid far-wall thickness (QIMT<sup>®</sup>, Esaote, Genova, Italy). Far-wall CIMT was automatically measured on the far wall of the common carotid artery (CCA), at 1 cm from the bulb. A plaque was defined as an area with localized CIMT > 1.5 mm, following the Mannheim consensus [22]. Carotid artery ultrasonography was performed at baseline and after 12 months of follow-up.

### Central and brachial blood pressure measurements

Measurement of brachial cuff blood pressure (BP) was performed following a standardized procedure using an oscillometric BP monitor (Omron HEM-705CP; Hoofddorp, the Netherlands). Central BP was determined noninvasively by pulse wave analysis (PWA) by tonometry using the SphygmoCor system (AtCorMedical, Sydney, NSW, Australia) on the same arm as used for brachial BP measurements. The central systolic, diastolic and pulse pressures were calculated using a validated transfer function [23]. The collected data included the augmentation index (AIx), which is the supplementary increase in systolic BP as determined by the reflected pressure waves, according to the formula  $AIx = (AP/PP) \times 100$ , where

AP is the pressure difference between the shoulder of the wave and the peak systolic pressure and PP is the pulse pressure. Data are automatically normalized to 75 bpm (AIX@HR75). Central BP was assessed at baseline and after 12 months of follow-up.

#### Ambulatory blood pressure monitoring and renal damage

Additionally, 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed at month 12. We used a BP monitor (SPACELABS model 90207; Spacelabs Inc., Issaquah, WA, USA) validated by the British Hypertension Society [24] and followed standardized procedures. Urine protein creatinine ratio (uPCR) and albumin creatinine ratio (uACR) were also assessed in a spot urine sample at this visit.

#### Statistical analysis

For carotid artery ultrasonography, the primary endpoint was right CCA IMT progression. Treatment group comparisons used an intention-to-treat analysis. Associations between CCA IMT progression and traditional cardiovascular risk factors, HIV-related factors and other laboratory markers were assessed using a linear regression model. A stepwise procedure was used to identify a final multiple model.

For arterial stiffness, AIX@75 change was assessed. Associations between AIX@75 and treatment arm, traditional cardiovascular risk factors, HIV-related factors and other laboratory markers were assessed using a linear regression model. A stepwise procedure was used to identify a final multiple model.

Central pulse pressure (CPP), augmentation pressure (AP), and systolic and diastolic BP at baseline and at 12 months were assessed. A potential association with treatment arm was evaluated using the rank-based Wilcoxon test for independent and matched observations, respectively. Median day and night systolic and diastolic BP and uPCR and uACR were also compared between treatment groups using the Wilcoxon rank sum test.

All tests were two-tailed and the confidence level was set at 95%. The statistical software used was STATA (Release 13; StataCorp., College Station, TX, USA).

## Results

### Baseline characteristics

The 33 participants included in the ATADAR-CV substudy were representative of the whole population enrolled in

the ATADAR study [19,20] except for having a higher proportion of male patients (100% *vs.* 85%, respectively;  $P = 0.0168$ ) and a higher median total to HDL cholesterol ratio (4.9 *vs.* 4.1, respectively;  $P = 0.0181$ ). Baseline characteristics for participants in the substudy are reported in Table S1. No significant differences were seen between the two study groups regarding general characteristics, metabolic parameters or traditional cardiovascular risk factors, except for a slight difference in fasting glucose. The median (interquartile range (IQR)) Framingham risk score was 3 (2, 4)% in the whole study group, 2 (2, 6)% in the DRV/r group and 3 (2, 4)% in the ATV/r group.

### Carotid intima media thickness and plaques

Median (IQR) right CCA-IMT at baseline was 500 (451, 524)  $\mu\text{m}$  and 527 (489, 586)  $\mu\text{m}$  in the DRV/r and ATV/r groups, respectively ( $P = 0.0562$ ) (Table 1). The median CCA-IMT progression was 68 (–13, 128)  $\mu\text{m}$  ( $P = 0.0511$ ) in the whole study population. Patients on DRV/r showed a trend to faster progression than those on ATV/r, with median (IQR) changes of 117 (–2, 143) *vs.* –6 (–58, 89)  $\mu\text{m}$ , respectively ( $P = 0.0917$ ).

Linear regression analysis was conducted to assess associations between CCA-IMT progression and traditional cardiovascular risk factors, HIV-related factors and other laboratory markers (Table 2). The only baseline factors associated with CCA-IMT progression in the univariate analysis were higher Framingham score [coefficient 16.02; 95% confidence interval (CI) –1.04, 33.08;  $P = 0.064$ ] and higher oxidized low-density lipoprotein (LDL) (coefficient 7.15; 95% CI –0.84, 15.15;  $P = 0.0770$ ). After a stepwise selection, Framingham score was the only independent predictor of CIMT progression. For each increase of one point in the Framingham score, CIMT would be increased 16 times. Baseline plasma bilirubin or bilirubin change was not associated with CIMT progression. No participant showed carotid artery plaques at baseline. At month 12, one patient in the DRV/r arm showed a new 2.3-mm right carotid artery plaque.

### Central and brachial blood pressure measurements

Baseline median (IQR) AIX@75 was 7 (1, 10) and 10 (5, 17)% in the DRV/r and ATV/r groups, respectively ( $P = 0.3326$ ) (Table 1). The median (IQR) AIX@75 change was 1 (–6, 5)% ( $P = 0.8964$ ) in the whole study group, without differences between groups. No associations between AIX@75 changes and baseline characteristics or traditional cardiovascular risk factors were found (Table 2).

Median (IQR) CPP was 34 (29, 39) and 35 (31, 37) mmHg at baseline in the DRV/r and ATV/r groups,



**Table 1** Cardiovascular parameters at baseline and month 12 and change from baseline to month 12

Characteristic	Darunavir/ritonavir ( <i>n</i> = 16)	Atazanavir/ritonavir ( <i>n</i> = 17)	Overall ( <i>n</i> = 33)	<i>P</i> -value
Right CCA IMT, baseline ( $\mu\text{m}$ )	500 (451, 524)	527 (489, 587)	505 (470, 543)	0.0562
Right CCA IMT, month 12 ( $\mu\text{m}$ )	549 (520, 611)	529 (499, 638)	536 (502, 611)	0.7442
Right CCA IMT, progression ( $\mu\text{m}$ )	117 (–2, 143)	–6 (–58, 89)	68 (–13, 128)	0.0917
Alx@75, baseline (%)	7 (1, 10)	10 (5, 17)	9 (3, 15)	0.3326
Alx@75, month 12 (%)	6 (3, 16)	13 (5, 21)	9 (4, 18)	0.3835
Alx@75, change (%)	1 (–5, 3)	2 (–7, 6)	1 (–6, 5)	0.8947
Central SBP, baseline (mmHg)	106 (101, 110)	106 (99, 113)	106 (100, 112)	0.8178
Central SBP, month 12 (mmHg)	109 (105, 116)	112 (103, 121)	110 (105, 119)	0.5492
Central SBP, change (mmHg)	5 (–1, 10)	5 (–4, 9)	5 (–1, 9)	0.7410
CPP, baseline	34 (29, 39)	35 (31, 37)	35 (30, 39)	0.8001
CPP, month 12	33 (31, 41)	37 (30, 39)	36 (31, 39)	0.8699
CPP, change	5 (–2, 7)	0 (–5, 6)	2 (–5, 6)	0.3901
AP, baseline	4 (2, 4)	5 (3, 6)	4 (2, 6)	0.3279
AP, month 12	6 (2, 6)	4 (4, 9)	4 (3, 8)	0.9126
AP, change	2 (–1, 2)	–1 (–2, 5)	1 (–2, 2)	0.6179

Data are expressed as median (interquartile range).

CCA IMT, common carotid artery intima media thickness; Alx@75, augmentation index normalized for a heart rate of 75 bpm; SBP, systolic blood pressure; CPP, central pulse pressure; AP, augmentation pressure.

respectively (Table 1). The median CPP change was 2 (–5, 6), without differences between groups. The median (IQR) AP was 4 (2, 4) and 5 (3, 6) mmHg at baseline in the DRV/r and ATV/r groups, respectively, without differences between treatment groups at baseline or during follow-up.

#### Ambulatory blood pressure monitoring and renal damage

There were no significant differences between groups in median day and night systolic and diastolic BP measurements by 24-h ABPM.

There was a slight difference in uACR between the DRV/r and ATV/r groups [3 (2, 4) *vs.* 7 (3, 8) mg/g creatinine, respectively; *P* = 0.0113] (Table S2).

## Discussion

In antiretroviral-naïve HIV-infected patients starting contemporary protease inhibitor-based therapy, CIMT was more discriminative than arterial stiffness in detecting progression of subclinical vascular disease after 12 months of follow-up. CIMT measurement independently predicts future cardiovascular events and it modestly improves reclassification of risk estimates in the general population without known cardiovascular disease [9]. In recent years, CIMT has been evaluated in observational studies focused on the HIV-infected population, although studies are heterogeneous in methods and results.

In our population, no significant Alx@75 progression was observed in the whole group and no relationship to treatment group or any baseline factor was noted either.

Measurements of arterial stiffness as pulse wave velocity and wave reflection as Alx have been shown to correlate with cardiovascular events and with cardiovascular risk factors both in general and in HIV-infected populations [16–18,25]. Some studies found increased arterial stiffness in HIV-infected patients relative to the HIV-negative population, but other studies did not find differences after adjustment for traditional risk factors [18,25].

We observed that right CIMT showed a trend to progress faster in participants randomized to DRV/r compared with those in the ATV/r arm. These results are in accordance with those of study A5260s, a substudy of AIDS Clinical Trial Group (ACTG) Study A5257 [26] that compared the effects of three antiretroviral regimens in HIV-naïve patients. CIMT progressed more slowly in participants initiating ATV/r than in those initiating DRV/r, with intermediate changes associated with raltegravir, all in combination with TDF/FTC [14]. These data are consistent with information from the D.A.D. (Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs) cohort study suggesting an association between cumulative use of darunavir and an increased risk of CVD [8].

Various studies have compared lipid and other metabolic effects of ATV and DRV. No clear differences between ATV and DRV in changes in total and HDL cholesterol have been consistently observed in those studies [19,20,27]. However, in the ATADAR study, ATV/r use led to a worse lipid profile [21], more body fat, and more insulin resistance [as defined by the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA)] than DRV/r use [20]. Cohort data suggest that ATV exposure may be associated with a reduced risk of stroke and heart attack compared not only with other protease inhibitors

**Table 2** Common carotid artery intima media thickness progression and augmentation index progression associations with individual factors

Characteristic	Common carotid artery intima media thickness progression						Augmentation index progression		
	Simple linear regression model			Multiple model			Simple linear regression model		
	Unadjusted coefficient	95% CI	P-value	Adjusted coefficient	95% CI	P-value	Unadjusted coefficient	95% CI	P-value
Treatment: ATV/r (vs. DRV/r)	-55.76	-139.65, 28.12	0.1823				-1.65	-10.09, 6.79	0.6876
Current smoker: yes (vs. no)	28.42	-59.14, 115.97	0.5079				28.42	-59.14, 115.97	0.9073
Age (years)	3.16	-2.52, 8.84	0.2610				0.12	-0.50, 0.74	0.6844
CD4 cell count (cells/ $\mu$ L)	-0.12	-0.35, 0.10	0.2701				-0.01	-0.03, 0.01	0.2010
HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> copies/mL)	30.13	-44.76, 105.02	0.4138				-3.27	-10.45, 3.91	0.3539
SBP (mmHg)	0.59	-2.92, 4.09	0.7311				0.14	-0.19, 0.47	0.3985
Fasting total cholesterol (mg/dL)	0.55	-0.78, 1.88	0.4025				0.05	-0.09, 0.19	0.4596
Fasting LDL cholesterol (mg/dL)	0.69	-0.83, 2.20	0.3562				0.07	-0.09, 0.22	0.3908
Fasting HDL cholesterol (mg/dL)	0.23	-3.50, 3.96	0.8987				-0.04	-0.38, 0.31	0.8228
Total to HDL cholesterol ratio	12.47	-25.63, 50.57	0.5052				1.30	-2.38, 4.99	0.4689
Baseline glucose (mg/dL)	0.69	-5.40, 6.77	0.8170				-0.29	-0.85, 0.27	0.2933
HOMA	17.17	-12.89, 47.24	0.2494				0.47	-2.34, 3.29	0.7285
Total bilirubin (mg/dL)	16.57	-189.29, 222.43	0.8692				-0.41	-19.38, 18.56	0.9642
Bilirubin change	-11.42	-38.37, 15.53	0.3898				1.55	-1.36, 4.46	0.2803
High-sensitivity C reactive protein (mg/dL)	-13.77	-58.08, 30.53	0.5265				-0.54	-5.04, 3.97	0.8062
Malondialdehyde (nmol/L)	-0.05	-0.14, 0.03	0.2140				-0.00	-0.01, 0.01	0.6130
Oxidized LDL (mU/L)	7.15	-0.84, 15.15	0.0770				0.55	-0.35, 1.45	0.2178
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	-7.14	-26.63, 12.36	0.4566				-1.00	-2.91, 0.91	0.2868
Body fat (g)	-0.00	-0.01, 0.00	0.4485				0.00	-0.00, 0.00	0.8638
Limb fat (g)	-0.01	-0.02, 0.01	0.4394				0.00	-0.00, 0.00	0.8509
Trunk fat (g)	-0.00	-0.02, 0.01	0.4638				0.00	-0.00, 0.00	0.8845
Subcutaneous abdominal adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	-0.07	-0.55, 0.40	0.7500				0.01	-0.04, 0.05	0.8034
Visceral adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	0.32	-0.70, 1.34	0.5195				0.02	-0.07, 0.12	0.6296
Framingham score	16.02	-1.04, 33.08	0.0644	16.02	(-1.04, 33.08)	0.0644	1.1	-0.70, 2.89	0.2167

Coefficients represent the increment in outcome for one unit change in the independent variable, unless otherwise stated.

ATV/r, atazanavir/ritonavir; DRV/r, darunavir/ritonavir; CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; HOMA, homeostatic model assessment of insulin resistance.

but also with other regimens [7,8,28]. Better vascular parameters found with ATV use could be mediated at least in part by bilirubin, a potent antioxidant. Higher bilirubin levels have been associated with a cardiovascular protective effect in both HIV-infected and uninfected individuals [14,29–31].

In our study, we adjusted for multiple baseline factors (including HIV- and antiretroviral-related factors) that could have an influence on subclinical vascular disease progression and found that Framingham risk score, not antiretroviral treatment, was the only independent factor associated with faster CIMT progression. This finding suggests that, in the population studied, even with a low risk for CVD, traditional risk factors may have a stronger impact on CIMT progression than HIV infection or antiretroviral treatment. Some observational studies have shown an increased CIMT in HIV-infected patients relative to HIV-uninfected individuals [10,11,32], although other studies have found a stronger association of CIMT with traditional cardiovascular risk factors than with HIV serostatus, [10,12,15] consistent with our results. Most studies have been cross-sectional; only a few have

assessed longitudinal progression of CIMT [14,32]. In cross-sectional studies, the effects of HIV may be less prominent than those of other traditional risk factors. Studies of CIMT progression may allow more insight into the direct effects of HIV infection [13].

Our study has some limitations. The small sample size may have limited our ability to find differences and to identify linear combinations of variables associated with outcomes. Nonetheless, we were able to find a significant overall CIMT progression and we found a significant association with baseline factors.

Our study also has some strengths. It is a substudy of a randomized trial in antiretroviral-naïve HIV-infected patients and therefore is not subject to the potential biases of observational or cohort studies. Also, we adjusted for multiple baseline factors that could have an influence on subclinical vascular progression, including traditional cardiovascular risk factors and HIV- and antiretroviral-related ones.

In conclusion, CIMT was more useful in detecting progression of subclinical vascular disease than arterial stiffness measurement in naïve HIV-infected patients who

initiated a protease inhibitor-based therapy. Patients starting DRV showed a trend to faster CIMT progression compared with those starting ATV, but after adjusting for multiple baseline factors in the multiple model analysis, only Framingham risk score was independently associated with a faster CIMT progression. This finding suggests that in this population of relatively young naïve HIV-infected patients with a low cardiovascular risk, traditional risk factors have a stronger impact on subclinical vascular disease progression than HIV or antiretroviral therapy.

## Acknowledgements

We thank all the patients who participated in the study. This substudy was supported in part by research grants from Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA G03/173 (RIS-EST11), Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain. Ministerio de Ciencia e Innovación had no role in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

## Contributions

AG-C and EM designed the study. MD and MC performed carotid ultrasonography and central blood pressure measurements. EL undertook the statistical analyses. AG-C, MD, MC, MM-R, BT, ML, JR, ML, JLB, JM, JMG, EL and EM were involved in the interpretation of data. AG-C drafted the manuscript. All authors critically reviewed and subsequently approved the final version.

## References

- 1 Smit M, Brinkman K, Geerlings S *et al.* Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**: 810–818.
- 2 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**: 2506–2512.
- 3 Schouten J, Wit FW, Stolte IG *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**: 1787–1797.
- 4 Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K *et al.* Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis* 2010; **51**: 435–447.
- 5 Worm SW, Sabin C, Weber R *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis* 2010; **201**: 318–330.
- 6 European AIDS Society (EACS). *EACS Guidelines*. Version 8.2 2017. Brussels, EACS, 2017.
- 7 Monforte A, Reiss P, Ryom L *et al.* Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013; **27**: 407–415.
- 8 Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2018; **31**: 8–13.
- 9 Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ *et al.* Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; **308**: 796–803.
- 10 Hultén E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2009; **95**: 1826–1835.
- 11 Grunfeld C, Delaney JAC, Wanke C *et al.* Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; **23**: 1841–1849.
- 12 Hanna DB, Post WS, Deal JA *et al.* HIV infection is associated with progression of subclinical carotid atherosclerosis. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 640–650.
- 13 Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW *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**: jah3-e000422.
- 14 Stein JH, Ribaldo HJ, Hodis HN *et al.* A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS* 2015; **29**: 1775–1783.
- 15 Pacheco AG, Grinsztejn B, Fonseca Mde J *et al.* HIV infection is not associated with carotid intima-media thickness in Brazil: a cross-sectional analysis from the INI/ELSA-Brasil Study. *PLoS One* 2016; **11**: e0158999.
- 16 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2588–2605.
- 17 Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 636–646.
- 18 Kooij KW, Schouten J, Wit FW *et al.* Difference in aortic stiffness between treated middle-aged HIV type 1-infected and uninfected individuals largely explained by traditional cardiovascular risk factors, with an additional contribution of prior advanced immunodeficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**: 55–62.

- 19 Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E *et al.* Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. *HIV Med* 2014; 15: 330–338.
- 20 Martinez E, Gonzalez-Cordon A, Ferrer E *et al.* Differential body composition effects of protease inhibitors recommended for initial treatment of HIV infection: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 811–820.
- 21 Saumoy M, Ordóñez-Llanos J, Martínez E *et al.* Atherogenic properties of lipoproteins in HIV patients starting atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir: a substudy of the ATADAR randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1130–1138.
- 22 Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, B. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 290–296.
- 23 Chen CH, Nevo E, Fetics B *et al.* Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827–1836.
- 24 O'Brien E, Parati G, Stergiou G *et al.* European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–1768.
- 25 Monteiro P, Miranda-Filho DB, Bandeira F *et al.* Is arterial stiffness in HIV-infected individuals associated with HIV-related factors? *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 818–826.
- 26 Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ *et al.* Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1. *Ann Intern Med* 2014; 161: 461.
- 27 Aberg JA, Tebas P, Overton ET *et al.* Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 1184–1195.
- 28 Lafleur J, Bress AP, Rosenblatt L *et al.* Cardiovascular outcomes among HIV-infected veterans receiving atazanavir. *AIDS* 2017; 31: 2095–2106.
- 29 Chow D, Kohorn L, Souza S *et al.* Atazanavir use and carotid intima media thickness progression in HIV: potential influence of bilirubin. *AIDS* 2016; 30: 672–674.
- 30 Estrada V, Monge S, Gómez-Garre MD *et al.* Relationship between plasma bilirubin level and oxidative stress markers in HIV-infected patients on atazanavir- vs. efavirenz-based antiretroviral therapy. *HIV Med* 2016; 17: 653–661.
- 31 Kunutsor SK, Bakker SJL, Gansevoort RT, Chowdhury R, Dullaart RPF. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population significance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 716–724.
- 32 Currier JS, Kendall MA, Henry WK *et al.* Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007; 21: 1137–1145.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site:

**Table S1** Baseline characteristics by treatment group  
**Table S2** Ambulatory blood pressure monitoring and Urine protein/albumin



## Trabajo 4

Switching from boosted protease inhibitors to dolutegravir in HIV-infected patients with high cardiovascular risk: 48-week effects on subclinical cardiovascular disease.

**González-Cordón A**, Assoumoul, Camafort M, Domenech M, Guaraldi G, Domingo P, Rusconi S, Raffi F, Katlama C, Masia M, Bernardino JI, Saumoy M, Pozniak A, Gatell JM, and Martinez E, on behalf of NEAT 022 Study Group.

*Submitted. Artículo en revisión.*



## Switching from boosted protease inhibitors to dolutegravir in patients with high cardiovascular risk: 48-week effects on subclinical cardiovascular disease

A. González-Cordón<sup>1</sup>, L. Assoumou<sup>2</sup>, M. Camafort<sup>1</sup>, M. Domenech<sup>1</sup>, G. Guaraldi<sup>3</sup>, P. Domingo<sup>4</sup>, S. Rusconi<sup>5</sup>, F. Raffi<sup>6</sup>, C. Katlama<sup>7</sup>, M. Masia<sup>8</sup>, J.I. Bernardino<sup>9</sup>, M. Saumoy<sup>10</sup>, A. Pozniak<sup>11,12</sup>, J.M. Gatell<sup>1</sup>, and E. Martinez<sup>1</sup>, on behalf of NEAT 022 Study Group

*Centres:* <sup>1</sup>Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>French Institute of Health and Medical Research, Paris, France, <sup>3</sup>University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, <sup>4</sup>Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain, <sup>5</sup>University of Milan, Ospedale L. Sacco, Milan, Italy, <sup>6</sup>Department of Infectious Diseases, University Hospital of Nantes and CIC 1413, INSERM, Nantes, France, <sup>7</sup>Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, <sup>8</sup>Hospital General Universitario de Elche, Elche, Spain, <sup>9</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, <sup>10</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain, <sup>11</sup>Chelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom, <sup>12</sup>London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

### Abstract

**Objectives:** We hypothesized that switching from boosted protease inhibitor (PIr) to dolutegravir (DTG) in virologically suppressed HIV-infected adults with high cardiovascular risk would have a favorable impact on progression of subclinical cardiovascular disease.

**Methods:** NEAT022 is a European, multicenter, open-label, randomized, non-inferiority trial. HIV-infected adults >50 years or with Framingham score >10% were eligible if plasma HIV-RNA was <50 copies/mL for >24 weeks on a PI/r-based regimen. Patients were randomized 1:1 to switch from PI/r to DTG or to continue prior regimen. Common carotid intima media thickness (CIMT) and pulse wave velocity (PWV) were measured following a blinded standardized procedure at baseline and at week 48 in a sub-group of patients.

**Results:** Of 415 patients enrolled in NEAT022, 100 participated in the ultrasonography and 56 in the arterial stiffness sub-studies. Population characteristics did not differ between arms and from those of the main study. At week 48, patients switching to DTG had lower mean progression of both right (+4 vs. +14.6  $\mu\text{m}$ ) and left (-6.1 vs. +1.6  $\mu\text{m}$ ) CIMT and also smaller increase in mean PWV (0.18 vs. 0.39 m/s) than patients continuing on PI/r, but differences were not statistically significant. CIMT and PWV changes were generally consistent across Framingham score, age, and country.

**Conclusion:** Switching PI/r to DTG in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk showed consistent favorable, although not statistically significant effects on subclinical cardiovascular disease progression compared with continuing PI/r through 48 weeks. These results highlight the importance of identifying patients who can benefit from switching from PI/r to DTG.



## Introduction

Effective antiretroviral therapy has changed the natural course of HIV infection from a fatal condition to a chronic manageable disease. HIV-infected patients have a longer life expectancy and their major medical problems have shifted from AIDS-related conditions to non-AIDS comorbidities [1,2]. Atherosclerotic cardiovascular disease has emerged as an increasing cause of morbidity among HIV-infected adults [3–6]. Multiple studies across different settings have shown a risk of cardiovascular disease in HIV-infected adults 1.5- or 2-fold higher than that of the general population [3,6–8]. Traditional cardiovascular risk factors such as smoking, dyslipidemia, diabetes and hypertension are more prevalent in HIV-infected persons than in the general population [9,10]. Factors directly linked to HIV infection such as immune suppression, chronic inflammation, and immune activation may also play a role [4,11–13]. Although antiretroviral therapy has a doubtless overall benefit on HIV infection, some antiretroviral drugs have been linked to a higher risk of cardiovascular disease (CVD). Exposure to first-generation protease inhibitors [14] and to lopinavir/ritonavir [15] was associated with an increased risk of cardiovascular disease but only in part due to drug effects on plasma lipids. More recently, darunavir/ritonavir has also been associated with an increase in cardiovascular disease by an unknown mechanism [16].

Because incidence of cardiovascular events is relatively low, studies with clinical endpoints need thousands of patients with many years of follow-up. Assessment of subclinical cardiovascular disease progression may be more sensitive to assess cardiovascular disease progression, using various techniques. Carotid artery intima-media thickness (CIMT) has been commonly used as an anatomical surrogate marker of cardiovascular disease in the general [17–19] and HIV-infected populations [20–26]. Increased pulse wave velocity (PWV) is associated with arterial stiffness and has been proposed as a marker of microvascular structure and function that may contribute to tissue damage, particularly in susceptible high flow organs such as the heart, brain and kidneys [27–30].

The NEAT022 study has shown that switching the ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r) component of the antiretroviral regimen to dolutegravir (DTG) in virologically suppressed HIV-infected adults with high cardiovascular risk was non-inferior and significantly improved the lipid profile after 48 weeks of follow-up [31]. Patients switched to DTG had a reduction of the LDL cholesterol of 7.7% (approximately 0.3 mmol per L) from baseline values after 48 weeks. This level of LDL cholesterol reduction in the general population is associated with a significant reduction in the relative risk of major cardiovascular events in all baseline strata of

cardiovascular risk [32,33]. As 60% of study participants switched away from regimens containing ritonavir-boosted lopinavir or darunavir which are both independently associated with an increased CVD risk in Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study through mechanisms other than dyslipidaemia [15,16], there might have been additional favorable effects of the switching strategy on cardiovascular disease risk. Moreover, switching from a PI/r regimen to an integrase inhibitor regimen may have additional potential benefits in reducing inflammation [34,35], immune activation [36] and residual viral replication [37,38]. In the NEAT022 study, there were only 3 major cardiovascular events in 48 weeks [31]. Although the study was not powered to detect differences in cardiovascular events, there might be measurable anatomical or functional benefits on subclinical cardiovascular disease. We hypothesized that switching from PI/r to DTG in virologically suppressed HIV-infected patients with high cardiovascular risk would have an impact on the progression of subclinical cardiovascular disease.

## Methods

### Patients

NEAT022 was an open-label, randomized, non-inferiority trial conducted in 32 clinical sites in 6 European countries. Briefly, eligible patients were HIV-1-infected adults older than 50 years or older than 18 years with a Framingham CVD risk score more than 10% at 10 years [39,40]. They had to be on a stable triple antiretroviral regimen consisting on a PI/r plus two nucleoside (tide) reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs) and have a plasma HIV RNA below 50 copies per mL for at least the previous 6 consecutive months. Patients with prior evidence of primary viral resistance to backbone nucleos(t)ides or previous episodes of documented virological failures were excluded. Eligible participants were randomly assigned (1:1) to either switch the PI/r component to DTG 50mg/day maintaining the two NtRTIs unchanged or to continue with the same PI/r-based triple therapy regimen for 48 weeks after which all patients in the PI/r–continuation arm were switched to DTG [31]. Of 415 patients randomized in NEAT022, 100 participated in the CIMT ultrasonography sub-study and 56 in the arterial stiffness sub-study, in 11 clinical sites. Ultrasonography of common CIMT and arterial stiffness were measured locally following a standardized procedure at baseline and at week 48. These evaluations were performed blinded from ART regimen received by the patient, by a different investigator from the enrolling clinician. The trial was conducted in accordance to the Good Clinical Practice and ethical principles of the declaration of Helsinki. The subclinical cardiovascular disease substudy protocol was reviewed and approved by the ethics committees of participating hospitals. All

participants gave their written informed consent before undergoing study procedures. The study was registered on ClinicalTrials.gov NCT02098837 and EudraCT 2013-003704-39.

#### Carotid intima media thickness

Carotid intima media thickness (CIMT) measurement was performed on both common carotid arteries using a commercially validated ultrasound scanner equipped with a linear 7-10 MHz probe following a standardized procedure. Far-wall IMT (CIMT) was automatically measured on the far wall of the common carotid artery, at one centimeter from the bulb to avoid inter-individual variability. We defined a plaque as an area with localized carotid thickness >1.5 mm as measured from the intima-lumen interface to the media-adventitia interface. All these procedures followed the Mannheim consensus [41].

#### Arterial stiffness

Measurement of brachial cuff blood pressure (BP) was performed prior to central hemodynamic assessment. After resting for a period of 5 minutes in the seated position, brachial BP was recorded as a mean of two readings in the nondominant arm using an oscillometric BP monitor. Pulse wave analysis was used to determine central BP by noninvasively tonometry using 2 validated devices, SphygmoCor system (AtCorMedical, Sydney, Australia) or Complior device (Alam Medical, France) on the same arm used for brachial BP measurements. The central systolic, diastolic and pulse pressures were calculated using manufacturer's instructions. The collected data included the augmentation index (AIx), which is the supplementary increase in systolic BP as determined by the reflected pressure waves, according to the following formula  $AIx = (AP/PP) \times 100$ , where AP is the pressure difference between the shoulder of the wave and the peak systolic pressure and PP is the pulse pressure. Because of their dependence on heart rate, the data are automatically normalized to 75 b.p.m. (AIx@HR75). Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was then obtained using ECG-gated pulse waveforms over the carotid and femoral arteries in supine position. PWV was calculated as the distance between recording sites measured over the surface of the body, divided by the time interval between the feet of the pressure waves. PWV measurements were collected in duplicate and averaged. Only high-quality recordings, defined as an in-device quality index of >80% were accepted for analysis. Central BP and PWV were assessed at baseline and at week 48.

### Statistical analysis

Sample size estimation was based on CIMT progression, as there are no reliable data on arterial stiffness progression. Based on the CIMT changes from baseline in A5260s [25], a sub-study of the randomized clinical trial A5257 evaluating PI/r versus raltegravir, an integrase inhibitor [42], we estimated that the pooled changes in the PI/r arm would be 11.4  $\mu\text{m}/\text{year}$  with a standard deviation of 0.92  $\mu\text{m}$ . We assumed that DTG would obtain similar results of CIMT changes to that observed with raltegravir in A5260s, i.e. 10.7  $\mu\text{m}$  per year. Therefore, we hypothesized a difference in CIMT changes of at least 0.7  $\mu\text{m}$  per year between the DTG arm and the PI/r arm. With 38 patients per arm, the study would have more than 90% power to detect a between treatment difference of 0.7  $\mu\text{m}$  per year in the mean change from baseline in the CIMT, with a standard deviation of 0.92  $\mu\text{m}$ , a type I error of 0.05, and a two-tailed test.

The mean change and mean percentage change from baseline in right and left common CIMT ( $\mu\text{m}$ ) at week 48 were compared between the 2 arms (DTG versus PI/r) using the non-parametric Mann Whitney test. The mean change and mean percentage change from baseline in arterial stiffness parameters (PWV (m/s) and  $\text{Alx@HR75}$  (%)) at week 48 were compared between the 2 arms using the non-parametric Mann Whitney test. Subgroups analyses were also conducted to study the treatment effect across groups: PI/r drugs at screening (darunavir, atazanavir, other PI), cardiovascular risk score and age (age<50yr and CVS risk>10%, age $\geq$ 50yr and CVS risk>10%, age $\geq$ 50yr and CVS risk $\leq$ 10%), 10-year Framingham cardiovascular risk score (<15% vs  $\geq$ 15%) and participating country (France, Italy, and Spain) for all parameters. Differences in outcomes between intervention arms were also assessed by t-tests and interaction between randomisation arms and strata were assessed by an analysis of variance. The 95% two-sided confidence interval of the difference in the change from baseline in parameters at week 48 between randomisation arms (DTG containing regimen – PI/r containing regimen) were calculated.

For CIMT and arterial stiffness, two analyses were done: one with local measurements and one with centralized measurements. There was a high degree of concordance between both assessments (**Figure 1**). Therefore, we used local readings for this study given the higher sample size relative to central readings.

## **Results**

### Carotid intima media thickness (CIMT)

Population characteristics in the CIMT sub-study (**Supplementary Table 1**) did not differ between arms and reflected those of the main study: >50 years 88%, Framingham score  $\geq$ 10%

72%, men 80%, Caucasian 89%, median undetectable viral load 4.2 years, current smokers 55%, diabetes 5%, family history of cardiovascular disease 36%, hypertension 26%, and lipid-lowering therapy 32%.

**Figure 2** shows the mean change and mean percentage change from baseline in right and left common CIMT at week 48. The mean absolute progression was lower in both right (4.0 vs. 14.6  $\mu\text{m}$ ) and left (-6.1 vs. 1.6  $\mu\text{m}$ ) common CIMT in patients switched to DTG as compared with patients continuing on PI/r, respectively. There was also a lower mean percentage change from baseline in both right (3% vs. 3.2%) and left (0.4% vs. 0.6%) common CIMT in patients switched to DTG as compared with patients continuing on PI/r. However, because of the high dispersion of the results, none of these differences were statistically significant.

**Table 1** shows the subgroup analysis for change from baseline in right common CIMT at week 48. Patients with a Framingham score  $\geq 15\%$  (vs.  $< 15\%$ ), treated with other PIs than darunavir or atazanavir (almost all patients meeting this assertion were treated with lopinavir/ritonavir), those with an age  $< 50$  years and a Framingham score  $> 10\%$ , and those from France or Italy (vs. Spain) showed more favorable right common CIMT changes with DTG switch at 48 weeks, although the differences were not statistically significant.

At baseline, 38.5% patients in the DTG arm and 43.8% in the PI/r arm had carotid plaques detected without differences between arms. At week 48, the percentages raised to 40.4% and 45.8%, respectively. The change from baseline in the proportion of patients with carotid plaques at week 48 showed no differences between the two groups (Supplementary Figure 1).

#### Arterial stiffness

Population characteristics in the arterial stiffness sub-study (**Supplementary Table 2**) did not differ between arms and reflected also those of the main study:  $> 50$  years 89%, Framingham score  $\geq 10\%$  70%, men 86%, Caucasian 84%, median undetectable viral load 3.9 years, current smokers 52%, diabetes 9%, family history of cardiovascular disease 51%, hypertension 32%, and lipid-lowering therapy 25%.

Some PWV measurements, most of them from a single site, showed significant outlier results, and were not included in the final analysis. So finally there were 32 pair measures for PWV analysis. **Figure 3** shows the mean change and mean percentage change from baseline in PWV and  $\text{Alx@HR75}$  at week 48. Mean PWV change and mean percentage PWV change showed smaller increase in patients switched to DTG compared with patients continuing on PI/r, 0.18 vs. 0.39 m/s and 4.47 vs. 5.77% respectively, although none of these differences was statistically significant. There were higher mean  $\text{Alx@HR75}$  (1.59 vs. -0.36) and a higher mean

percent Alx@HR75 (43.99% vs. 5.86%) change in patients switched to DTG as compared with patients continuing on PI/r, although none of these differences were statistically significant.

**Table 2** shows the subgroup analysis for change from baseline in PWV at week 48. Patients treated with atazanavir (vs. darunavir) showed more favorable PWV changes with DTG switch at 48 weeks.

## Discussion

This sub-study of the NEAT 022 study was unable to detect significant changes over 48 weeks between arms in subclinical cardiovascular disease progression as measured by both ultrasonography and arterial stiffness. The main reason for these negative results was the lack of power. Due to the scarcity of reliable arterial stiffness data, sample size in this sub-study was based on 1-year CIMT changes in A5260s [25], a sub-study of the randomized clinical trial A5257 that compared first-line atazanavir/r, darunavir/r and raltegravir, in combination with emtricitabine-tenofovir disoproxil[42]. In contrast with the NEAT022 sub-study, patients in the A5260s sub-study were antiretroviral-naïve and had a low cardiovascular risk [25]. Although the magnitude of mean CIMT changes in the A5260s and NEAT022 sub-studies was similar, the variability in CIMT measurements was much higher in the NEAT022 sub-study than that reported in the A5260s sub-study and this fact could not be anticipated. With a sample size of 52 in the DTG arm and 48 in the PI/r arm, we would have needed a difference in means of 81  $\mu\text{m}$  in right common CIMT changes to have more than 80% power with the observed standard deviations of 137 in the DTG arm and 148 in the PI/r arm. With the observed difference of 10.6  $\mu\text{m}$ , we have only 6% power to detect it.

Relative to remaining on PI/r, switching the PI/r component to DTG in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk showed consistent favorable although not significant effects on absolute and percent CIMT progression in both common carotid arteries. In contrast to CIMT changes with DTG switch, the changes in Alx@HR75 and PWV were not consistent. While both absolute and relative PWV showed a smaller increase in patients switching to DTG relative to patients remaining on PI/r, both absolute and relative Alx@HR75 values increased in patients switching to DTG relative to patients remaining on PI/r which is inconsistent with the lower increases in PWV and CIMT seen in those patients. Increases in both PWV and Alx@HR75 indicate worse subclinical cardiovascular status; however, they do not measure exactly the same. PWV is considered the non-invasive gold standard measure of arterial stiffness. Although Alx is frequently referred as an arterial stiffness measure, it is the result of several arterial factors, including, but not limited to arterial stiffness [29]. Altogether these

data suggest that AIx may be less reliable than PWV as an indicator of subclinical cardiovascular disease progression in virologically-suppressed HIV-infected patients with high cardiovascular risk.

It is also remarkable that the subgroup analyses showed that patients switching to DTG had more favorable CIMT changes when Framingham Score (rather than age) was higher or when the PI switched was other than darunavir or atazanavir, a proxy of lopinavir/ritonavir. A high Framingham score gives an estimate of the risk of developing cardiovascular disease and points out who is most likely to benefit from prevention. Although there is an independent influence of age on the risk of cardiovascular disease, its influence is heavily dependent on the burden of established risk factors carried from middle age on. Lopinavir/ritonavir is associated with higher lipid values than atazanavir/ritonavir [43] or darunavir/ritonavir [44]; in addition, lopinavir/ritonavir has been associated with a further lipid-independent higher risk of cardiovascular disease [15]. However, atazanavir and darunavir have also shown a differentiated cardiovascular profile [16,45]. Furthermore, there have been some reports from observational studies that have found an association between integrase inhibitors use and body weight gain [46,47]. Beyond the lipid effects, integrase inhibitors may have non-lipid interactions on other factors impacting cardiovascular health of the HIV infected population.

Most studies evaluating the possible impact of drug switching strategies on cardiovascular health focus on metabolic changes, mostly through lipid levels measurements. But few randomized studies have more direct cardiovascular disease endpoints such as subclinical atherosclerosis [25,26]. Our study evaluated subclinical atherosclerosis with both anatomical and functional parameters. Although changes were not statistically significant, the observed tendencies in CIMT and PWV were in agreement with the improvement in lipid profile after 48 weeks of follow-up observed after switching from a PI/r to DTG [31].

This sub-study had some limitations. We found consistent but not significant favorable CIMT and PWV changes in older patients with high cardiovascular risk switching from PI/r to DTG. Longer follow-up with a higher number of patients would be necessary to detect significant effects. Reporting negative results from well-designed studies can help other scientists adjust their research plans to focus their time and resources [48]. There were multiple centers with different operators performing the CIMT and arterial stiffness measurements, but the protocols of procedures were standardized and there was a high correlation between local and central readings.

In summary, switching the PI/r to DTG in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk showed consistent favorable but not significant effects on CIMT progression and PWV changes compared to remaining on PI/r at 48 weeks. The trends seen in this study add further support to the benefit of switching HIV-infected patients with high cardiovascular risk off PI/r and to the safe cardiovascular profile of DTG. Further analyses of biomarkers related to inflammation, immune activation, coagulability and insulin resistance will help to better characterize the cardiovascular impact of switching from PI/r to DTG in virologically suppressed HIV-infected patients with high cardiovascular risk.

### **Acknowledgements**

We thank the patients who have participated and their families. NEAT022 trial was supported by NEAT-ID Foundation, a not for profit private foundation to promote research and education projects in the HIV field. NEAT022 trial was also supported by SSAT and ViiV Healthcare. We thank the NEAT022 study participants and their partners, families, care givers, and the staff of all the centres taking part in the study. We also thank the European AIDS Treatment Group for collaboration. Spanish centres and Spanish investigators were partially supported by the project RD12/0017 integrated in the Plan Nacional I+D+i and cofunded by ISCIII – Subdirección General de Evaluación and European Regional Development Fund (ERDF). We also acknowledge the Spanish HIV HGM biobank supported by the Spanish Instituto de Salud Carlos III, which is integrated in the Spanish AIDS research network (RIS).

(\*) NEAT 022 study investigators: Belgium: Linos Vandekerckhove, Els Caluwé, Stephane De Wit, Coca Necsoi, Eric Florence, and Maartje Van Frankenhuijsen; France: François Raffi, Clotilde Allavena, Véronique Reliquet, David Boutoille, Morane Cavellec, Elisabeth André-Garnier, Audrey Rodallec, Thierry Le Tourneau, Jérôme Connault, Jean-Michel Molina, Samuel Ferret, Miresta Previlon, Yazdan Yazdanpanah, Roland Landman, Véronique Joly, Adriana Pinto Martinez, Christine Katlama, Fabienne Caby, Nadine Ktorza and Luminita Schneider; Germany: Christoph Stephan, Timo Wolf, Gundolf Schüttfort, Juergen Rockstroh, Jan-Christian Wasmuth, Carolynne Schwarze-Zander, Christoph Boesecke, Hans-Jurgen Stellbrink, Christian Hoffmann, Michael Sabranski, Stephan Esser, Robert Jablonka, Heidi Wiehler, Georg Behrens, Matthias Stoll, and Gerrit Ahrenstorff; Italy: Giovanni Guaraldi, Giulia Nardini, Barbara Beghetto, Antonella D'Arminio Montforte, Teresa Bini, Viola Cogliandro, Massimo Di Pietro, Francesco Maria Fusco, Massimo Galli, Stefano Rusconi, Andrea Giacomelli, and Paola Meraviglia; Spain: Esteban Martinez, Ana González-Cordón, Berta Torres, Pere Domingo, Gracia Mateo, Mar



Gutierrez, Joaquin Portillo, Esperanza Merino, Sergio Reus, Vicente Boix, Mar Masia, Félix Gutiérrez, Sergio Padilla, Bonaventura Clotet, Eugenia Negro, Anna Bonjoch, José L. Casado, Sara Bañón-Escandell, Jose Saban, Africa Duque, Daniel Podzamczar, Maria Saumoy, Laura Acerete, Juan Gonzalez-Garcia, José Ignacio Bernardino, José Ramón Arribas, and Victor Hontañón; United Kingdom: Graeme Moyle, Nicole Pagani, Margherita Bracchi, Jaime Vera, Amanda Clarke, Tanya Adams, Celia Richardson, Alan Winston, Borja Mora-Peris, Scott Mullaney, Laura Waters, Nahum de Esteban, Ana Milinkovic, Sarah Pett, Julie Fox, Juan Manuel Tiraboschi, Margaret Johnson, Mike Youle, Chloe Orkin, Simon Rackstraw, James Hand, Mark Gompels, Louise Jennings, Jane Nicholls and Sarah Johnston.

Funding provided by NEAT-ID Foundation, St Stephen AIDS Trust (SSAT), ViiV Healthcare, and by the project RD12/0017 integrated in the Plan Nacional I+D+i and co-funded by ISCIII-Subdirección General de Evaluación and European Regional Development Fund (ERDF) for the Spanish participating centers.

Presented in part as an Oral Communication at the 16th European AIDS Conference, October 25-27, 2017, Mylan, Italy.

## References

- 1 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. *N Engl J Med* 1998; **338**:853–860.
- 2 The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV-1–Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996–2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis* 2010; **50**:1387–1396.
- 3 Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, *et al.* Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation* 2018; **138**:1100–1112.
- 4 Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* 2012; **20**:101–5.
- 5 Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, *et al.* Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**:810–8.
- 6 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.
- 7 Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, *et al.* Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **33**:506–12.
- 8 Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, *et al.* Trends in Cardiovascular Disease Mortality Among Persons With HIV in New York City, 2001–2012. *Clin Infect Dis* 2016; **63**:1122–1129.
- 9 Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d’Arminio Monforte A, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; **17**:1179–93.
- 10 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**:1787–1797.
- 11 Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2012; **205** Suppl:S375–82.
- 12 Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, *et al.* Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study.

- Clin Infect Dis* 2010; **51**:435–447.
- 13 Sabin CA, Ryom L, De Wit S, Mocroft A, Phillips AN, Worm SW, *et al.* Associations between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS* 2013; **27**:2735–48.
  - 14 DAD study group. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007; **356**:1723–1735.
  - 15 Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, *et al.* Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis* 2010; **201**:318–330.
  - 16 Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, *et al.* Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV* 2018; **5**:e291–e300.
  - 17 Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, *et al.* Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; **379**:2053–2062.
  - 18 Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; **7**:1025–1038.
  - 19 Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, *et al.* Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; **308**:796–803.
  - 20 Grunfeld C, Delaney JAC, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, *et al.* Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; **23**:1841–9.
  - 21 Hanna DB, Post WS, Deal JA, Hodis HN, Jacobson LP, Mack WJ, *et al.* HIV Infection Is Associated With Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Clin Infect Dis* 2015; **61**:640–50.
  - 22 Hsue PY, 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**:jah3–e000422.
  - 23 Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of

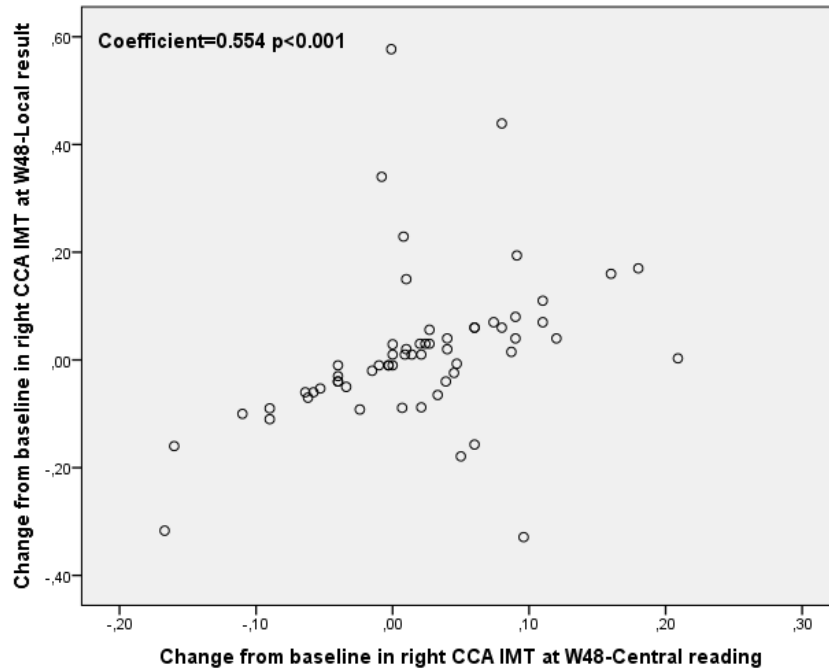
- observational studies. *Heart* 2009; **95**:1826–35.
- 24 Krikke M, Arends JE, Van Lelyveld S, Hoepelman A, Visseren F. Greater carotid intima media thickness at a younger age in HIV-infected patients compared with reference values for an uninfected cohort. *HIV Med* 2017; **18**:275–283.
- 25 Stein JH, Ribaud HJ, Hodis HN, Brown TT, Tran TTT, Yan M, *et al.* A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS* 2015; **29**:1775–83.
- 26 González-Cordón A, Doménech M, Camafort M, Martínez-Rebollar M, Torres B, Laguno M, *et al.* Subclinical cardiovascular disease in patients starting contemporary protease inhibitors. *HIV Med* 2018; **19**:497–503.
- 27 Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**:636–46.
- 28 Kooij KW, Schouten J, Wit FWNMNM, van der Valk M, Kootstra NA, Stolte IG, *et al.* Difference in aortic stiffness between treated middle-aged HIV type 1-infected and uninfected individuals largely explained by traditional cardiovascular risk factors, with an additional contribution of prior advanced immunodeficiency. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**:55–62.
- 29 Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, *et al.* Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *Hypertension* 2015; **66**:698–722.
- 30 Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; **121**:505–11.
- 31 Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, *et al.* Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS* 2017; **31**:2503–2514.
- 32 Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, *et al.* Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. *JAMA* 2016; **316**:1289–97.
- 33 Cholesterol Treatment Trialists. The effects of lowering LDL cholesterol with statin

- therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; **380**:581–590.
- 34 Martínez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, Gutierrez F, Podzamczar D, Antela A, *et al.* Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS* 2012; **26**:2315–2326.
- 35 Silva EF, Charreau I, Gourmel B, Mourah S, Kalidi I, Guillon B, *et al.* Decreases in Inflammatory and Coagulation Biomarkers Levels in HIV-Infected Patients Switching from Enfuvirtide to Raltegravir: ANRS 138 Substudy. *J Infect Dis* 2013; **208**:892–897.
- 36 Hileman CO, Kinley B, Scharen-Guivel V, Melbourne K, Szwarcberg J, Robinson J, *et al.* Differential Reduction in Monocyte Activation and Vascular Inflammation With Integrase Inhibitor–Based Initial Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis* 2015; **212**:345–354.
- 37 Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, *et al.* HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* 2010; **16**:460–5.
- 38 Hatano H, Strain MC, Scherzer R, Bacchetti P, Wentworth D, Hoh R, *et al.* Increase in 2–Long Terminal Repeat Circles and Decrease in D-dimer After Raltegravir Intensification in Patients With Treated HIV Infection: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis* 2013; **208**:1436–1442.
- 39 Copenhagen HIV Program (CHIP). Risk Assessment Tool System (RATS). <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores> (accessed 6 Dec2018).
- 40 Framingham Heart Study. A project of the National Heart Lung and Blood Institute and Boston University. General Cardiovascular Disease (10-year risk) Prediction Using Lipids. <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/> (accessed 6 Dec2018).
- 41 Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, B. *Cerebrovasc Dis* 2012; **34**:290–6.
- 42 Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, *et al.* Efficacy and Tolerability of 3 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor–Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naive Volunteers Infected With HIV-1. *Ann Intern Med* 2014;

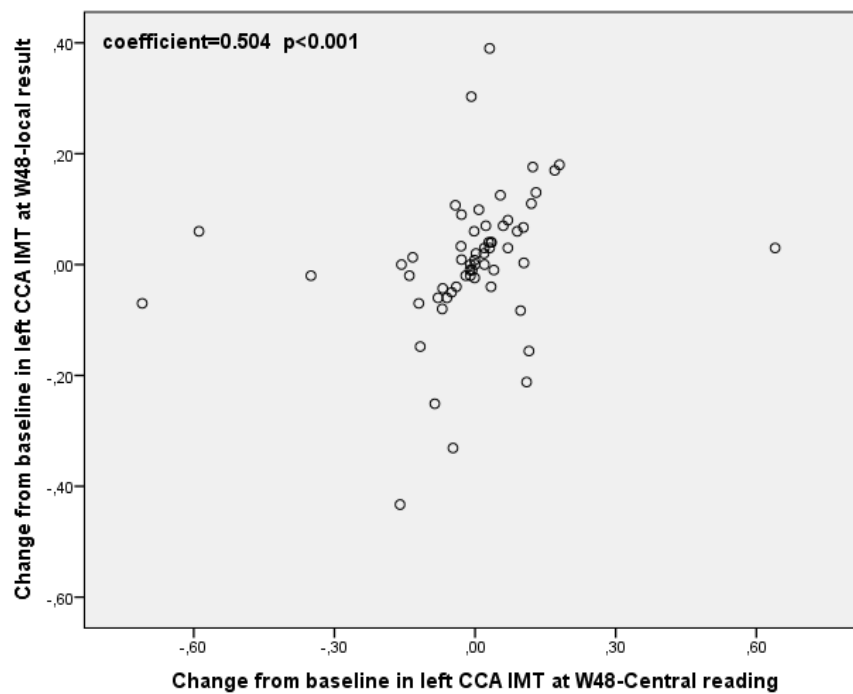
- 161:461.**
- 43 Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **53**:323–32.
- 44 Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard P-M, *et al.* Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; **23**:1679–1688.
- 45 Chow D, Shikuma C, Ritchings C, Guo M, Rosenblatt L. Atazanavir and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* 2016; **5**:473–489.
- 46 Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Mokhtari S, *et al.* Dolutegravir and weight gain. *AIDS* 2017; **31**:1499–1500.
- 47 Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, *et al.* Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; **76**:527–531.
- 48 Weintraub PG. The Importance of Publishing Negative Results. *J Insect Sci* 2016; **16**:109.

Figure 1. Correlation between local and central readings in right and left common carotid intima media thickness, pulse wave velocity, and augmentation index.

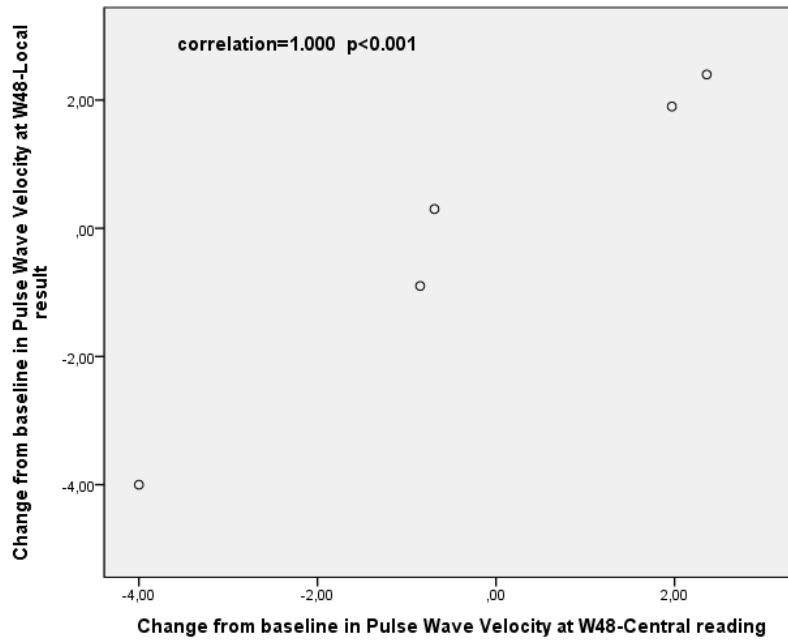
**Right common CIMT**



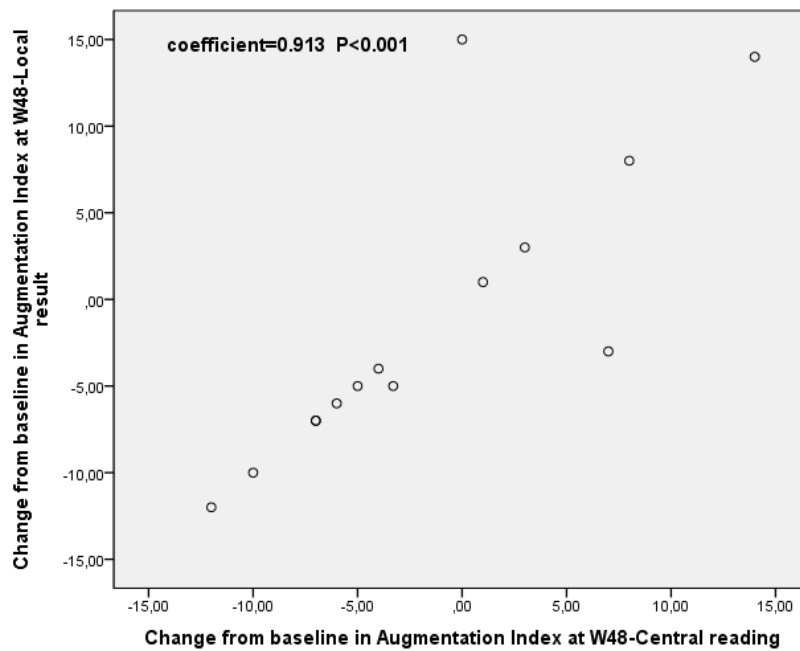
**Left common CIMT**



**Pulse wave velocity (PWV)**



**Augmentation index (AIx@HR75)**



**Figure 2. Mean change and mean percentage change from baseline in right and left common carotid intima media thickness (CIMT).**

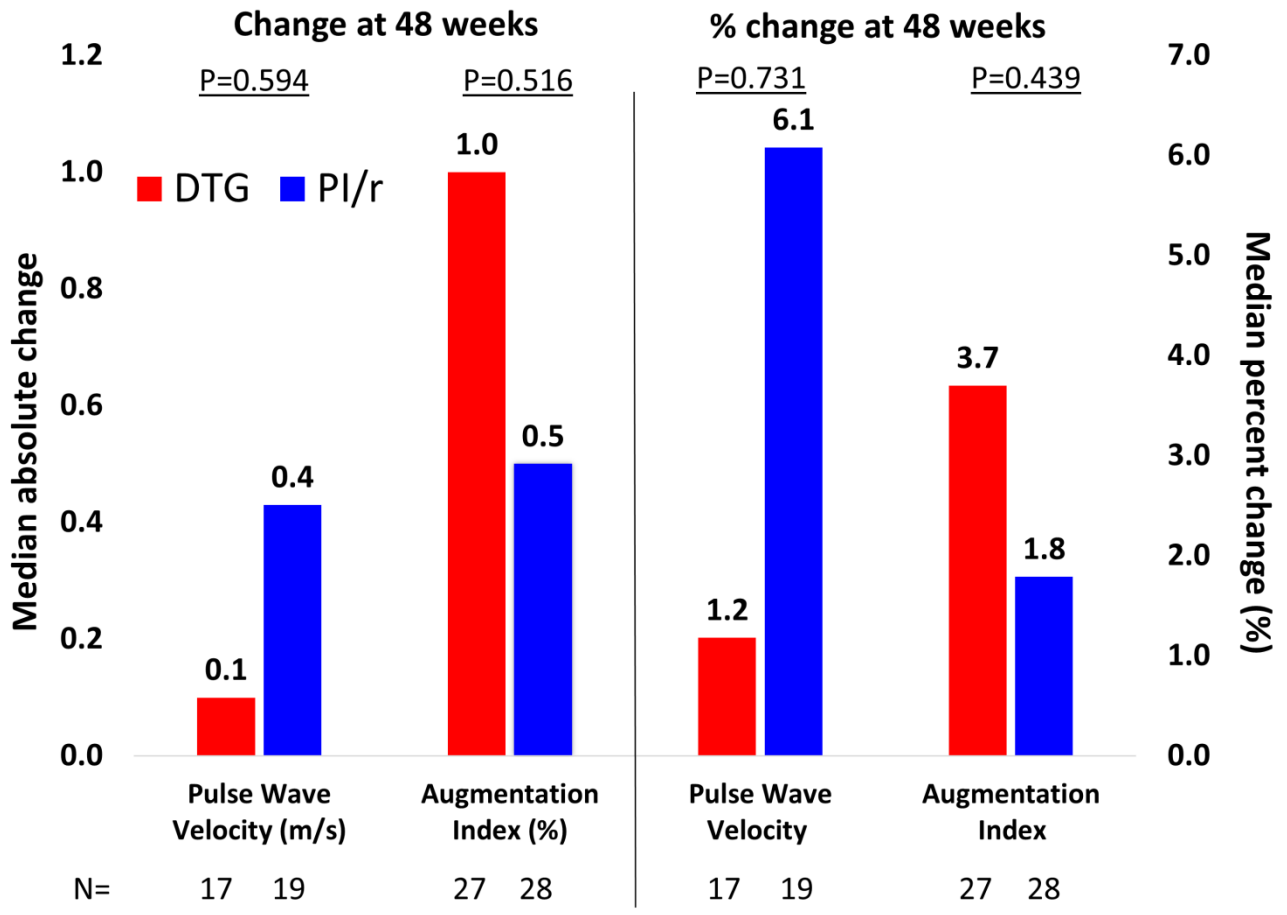


**Table 1. Subgroup analysis for change from baseline in Right CCA IMT ( $\mu\text{m}$ ) at week 48 (Total N=100)**

Subgroup	Percentage in group	DTG mean (SE)	PI/r mean (SE)	Mean difference (95% CI)	P Value for interaction
<b>All participants</b>	100	+4.0 (19.7)	+14.6 (20.5)	-10.6 (-67.2;+45.8)	
<b>Framingham Cardiovascular risk score</b>					0.446
<15%	59	-1.5 (24.2)	-9.1 (24.2)	+7.6 (-61.1; +76.4)	
$\geq$ 15%	41	+9.4 (35.0)	+47.3 (37.7)	-37.9 (-141.9 ; +66.2)	
<b>PI/r regimen</b>					0.603
Darunavir	54	+16.3 (34.2)	+18.7 (33.5)	-2.4 (-98.5; +93.6)	
Atazanavir	33	-1.0 (16.3)	-7.8 (21.5)	+6.8 (-41.2; +61.9)	
Others	13	-59.3 (72.7)	+32.3 (48.5)	-91.6 (-283.9; +100.8)	
<b>Age and Framingham Cardiovascular (CVS) risk</b>					0.527
Age $\geq$ 50yr and CVS $\leq$ 10%	28	+15.1 (38.6)	-24.8 (35.9)	+39.9 (-68.5;+148.2)	
Age $\geq$ 50yr and CVS $>$ 10%	60	+7.4 (23.1)	+33.2 (23.8)	-25.8 (-92.2; +40.6)	
Age $<$ 50yr and CVS $>$ 10%	12	-27.4 (77.5)	+28.3 (109.5)	-55.6 (-354.5; +243.3)	
<b>Country</b>					0.830
France	18	-8.2 (21.8)	+37.1 (27.3)	-45.3 (-119.5; +28.8)	
Italy	27	-12.8 (33.1)	-4.6 (34.3)	-8.2 (-106.5; +90.0)	
Spain	53	+22.2 (34.2)	-18.0 (32.3)	+4.2 (-90.1; +98.6)	

PI/r= ritonavir boosted protease inhibitors. DTG= dolutegravir. SE= Standard error

Figure 3. Mean change and mean percentage change from baseline in pulse wave velocity



No significant changes were observed in each arm

(PWV) and augmentation index (Aix@HR75).

**Table 2. Subgroup analysis for change from baseline in Pulse Wave Velocity (m/s) at week 48 (Total N=36)**

Subgroup	Percentage in group	DTG mean (SE)	PI/r mean (SE)	Mean difference (95% CI)	P Value for interaction
<b>All participants</b>	100	+0.18 (0.42)	+0.39(0.40)	-0.21 (-1.37;+0.96)	
<b>Framingham Cardiovascular risk score</b>					0.765
<15%	57.6	+0.09 (0.50)	+0.47 (0.43)	-0.38 (-1.77;+1.01)	
≥15%	42.4	+0.09 (0.86)	+0.08 (0.86)	+0.01 (-2.6;+2.7)	
<b>PI/r regimen</b>					<b>0.012</b>
Darunavir	40.0	+1.53(0.78)	-0.12 (0.58)	+1.65 (-0.48;+3.78)	
Atazanavir	45.7	-0.36 (1.96)	+1.26 (0.63)	-1.62 (-3.24 ;+0.00)	
Others*	14.3				
<b>Age and Framingham Cardiovascular (CVS) risk</b>					0.795
Age≥50yr and CVS≤10%	38.9	+0.49 (0.54)	+0.46 (0.47)	+0.03(-1.53;+1.60)	
Age≥50yr and CVS>10%	58.3	+0.04 (0.64)	+0.33 (0.61)	-0.29 (-2.15; +1.57)	
Age<50yr and CVS>10%**	2.8				
<b>Country</b>					0.101
France	30.6	-0.52 (0.70)	+0.89 (0.76)	-1.41 (-3.75; +0.93)	
Italy	41.7	-0.26 (0.34)	+0.19 (0.32)	-0.45 (-1.47; +0.57)	
Spain***	27.8	+2.00 (1.18)	+0.23 (0.96)	+1.77 (-1.75; +5.28)	

PI/r= ritonavir boosted protease inhibitors. DTG= dolutegravir. SE= Standard error

\*Not estimated because there are only 1 patient in the DTG arm and 6 in the PI/r arm

\*\*Not estimated because there are only 1 patient in the DTG arm and 1 in the PI/r arm

\*\*\*Included 1 patient from Germany and 1 from UK

**Supplementary Table 1. Characteristics of the population included in the common carotid intima media thickness (CIMT) sub-study (N=100).**

	<b>DTG (n=52)</b>	<b>PI/r (n=48)</b>	<b>Total (n=100)</b>
<b>Age, years, median(IQR)</b>	53 (51 – 57)	54 (52 – 56)	54 (51 – 57)
<b>Age &gt; 50 years</b>	<b>44(84.6)</b>	<b>44(92.7)</b>	<b>88(88.0)</b>
<b>Framingham score at 10 years</b>			
<10%	13 (25.0)	15 (31.3)	28 (28.0)
10-15%	17 (32.7)	14 (29.2)	31 (31.0)
15-20%	12 (23.1)	8 (16.7)	20 (20.0)
>20%	10 (19.2)	11 (22.9)	21 (21.0)
<b>Male gender</b>	41 (78.8)	39 (81.3)	80 (80.0)
<b>White race</b>	<b>45(86.5)</b>	<b>44(91.7)</b>	<b>89(89.0)</b>
<b>Mode of HIV transmission</b>			
Male homosexual sexual intercourse	22 (42.3)	23 (47.9)	45 (45.0)
Heterosexual sexual intercourse	20 (38.5)	16 (33.3)	36 (36.0)
Other	10 (19.2)	9 (18.8)	19 (19.0)
<b>CD4+ count (cells per µL)</b>	672 (571 – 928)	610 (427 – 878)	657 (552 – 920)
<b>HIV RNA &gt;50 copies/mL</b>	<b>1(2.9)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>1(1.0)</b>
<b>Hepatitis C IgG antibodies</b>	<b>10 (19.2)</b>	<b>11 (24.4)</b>	<b>21 (21.0)</b>
<b>Time since undetectable viral load (&lt; 50 copies per mL); years</b>	<b>3.6 (1.7 – 6.8)</b>	<b>5.7 (2.8 – 8.9)</b>	<b>4.2 (2.2 – 8.2)</b>
<b>Backbone nucleos(t)ides</b>			
Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine	<b>34 (65.4)</b>	<b>27 (56.3)</b>	<b>61 (61.0)</b>
Abacavir /Lamivudine	<b>16 (30.8)</b>	<b>19 (39.6)</b>	<b>35 (35.0)</b>
Other	<b>2 (3.8)</b>	<b>2 (4.2)</b>	<b>4 (4.0)</b>
<b>PI/r at baseline</b>			
Lopinavir	26 (50.0)	27 (56.3)	53 (53.0)
Darunavir	21 (40.4)	12 (25.0)	33 (33.0)
Atazanavir	5 (9.6)	9 (18.7)	14 (14.0)
<b>Current Smokers</b>	<b>30 (57.7)</b>	<b>25 (52.1)</b>	<b>55 (55.0)</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>2 (3.8)</b>	<b>3 (6.3)</b>	<b>5 (5.0)</b>
<b>Family history of cardiovascular disease</b>	<b>21 (40.4)</b>	<b>15 (31.3)</b>	<b>36 (36.0)</b>
<b>Receiving lipid lowering agents</b>	<b>16(30.8)</b>	<b>16(33.3)</b>	<b>32 (32.0)</b>
<b>High blood pressure <sup>a</sup></b>	<b>13(25.0)</b>	<b>13(27.1)</b>	<b>26(26.0)</b>
<b>Daily exercise</b>	<b>9(17.3)</b>	<b>10(20.8)</b>	<b>19(19.0)</b>
<b>Cardiovascular risk factors <sup>b</sup></b>			
0	<b>13 (25.0)</b>	<b>10 (20.8)</b>	<b>23 (23.0)</b>
1	<b>16 (30.8)</b>	<b>18 (37.5)</b>	<b>34 (34.0)</b>
2	<b>14 (26.9)</b>	<b>14 (29.2)</b>	<b>28 (28.0)</b>
≥3	<b>9 (17.3)</b>	<b>6 (12.5)</b>	<b>15(15.0)</b>
<b>Fasting plasma lipids (mmol/L)</b>			
Total cholesterol	<b>5.3(4.4-5.6)</b>	<b>5.2(4.4-5.8)</b>	<b>5.2(4.4-5.6)</b>
Triglycerides	<b>1.7(1.1-2.3)</b>	<b>1.6(1.1-2.2)</b>	<b>1.7(1.1-2.3)</b>
Non-HDL cholesterol	<b>4.0(3.5-4.4)</b>	<b>3.9(3.3-4.6)</b>	<b>4.0(3.3-4.5)</b>
LDL-cholesterol	<b>3.2(2.5-3.7)</b>	<b>3.1(2.6-3.6)</b>	<b>3.2(2.6-3.7)</b>
HDL-cholesterol	<b>1.2(0.9-1.4)</b>	<b>1.1(1.0-1.4)</b>	<b>1.1(1.0-1.4)</b>
Total Cholesterol/HDL cholesterol ratio	<b>4.4(3.4-5.6)</b>	<b>4.3(3.5-5.7)</b>	<b>4.3(3.5-5.7)</b>
<b>eGFR (mL/minute)</b>	<b>94(81-98)</b>	<b>94(76-101)</b>	<b>94(81-100)</b>

Data are n (%) or median (IQR)

a Defined by systolic blood pressure >140mmHg or diastolic blood pressure > 110 mmHg or receiving anti-hypertensive treatment addition

b An addition of male patients with age more than 50 years or female patients with age more than 60 years, current or past smoker within the last 3 years, HDL CHOLESTEROL less than 1 mmol/L, high blood pressure, diabetes mellitus, family history of cardiovascular diseases. HDL CHOLESTEROL levels above 1.5 mmol/L, implicates a subtraction of one risk factor.

eGFR=estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI method<sup>54</sup>). PI/r= ritonavir boosted protease inhibitors. DTG= dolutegravir

**Supplementary Table 2. Characteristics of the population included in the arterial stiffness sub-study (N=56).**

	<b>DTG (n=27)</b>	<b>PI/r (n=29)</b>	<b>Total (n=56)</b>
<b>Age, years, median(IQR)</b>	55 (53 – 59)	54 (52 – 56)	54 (52 – 58)
<b>Age &gt; 50 years</b>	26(96.3)	27(96.6)	56(88.9)
<b>Framingham score at 10 years</b>			
<10%	9 (33.3)	8 (27.6)	17 (30.4)
10-15%	6 (22.2)	7 (24.1)	13 (23.2)
15-20%	6 (22.2)	5 (17.2)	11 (19.6)
>20%	6 (22.2)	9 (31.0)	15 (26.8)
<b>Male gender</b>	21 (77.8)	25 (86.2)	46 (86.1)
<b>White race</b>	22(81.5)	25(86.2)	47(83.9)
<b>Mode of HIV transmission</b>			
Male homosexual sexual intercourse	8 (29.6)	15 (51.7)	23 (41.1)
Heterosexual sexual intercourse	13 (48.1)	8 (27.6)	21 (37.5)
Other	6 (22.2)	6 (20.7)	12 (21.4)
<b>CD4+ count (cells per µL)</b>	654 (547 – 938)	731 (482 – 1024)	658 (547 – 970)
<b>HIV RNA &gt;50 copies/mL</b>	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
<b>Hepatitis C IgG antibodies</b>	4 (15.4)	6 (21.4)	10 (18.5)
<b>Time since undetectable viral load (&lt; 50 copies per mL); years</b>	3.5 (2.2 – 6.3)	4.3 (2.9 – 8.8)	3.9 (2.4 – 6.9)
<b>Backbone nucleos(t)ides</b>			
Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine	18 (66.7)	15 (51.7)	33 (58.9)
Abacavir /Lamivudine	8 (29.6)	13 (44.8)	21 (37.5)
Other	1 (3.7)	1 (3.4)	2 (3.6)
<b>PI/r at baseline</b>			
Lopinavir	10 (37.0)	14 (48.3)	24 (42.9)
Darunavir	15 (55.6)	9 (31.0)	24 (42.9)
Atazanavir	1 (3.7)	6 (20.7)	7 (12.5)
<b>Current Smokers</b>	14 (51.9)	15 (51.7)	29 (51.8)
<b>Diabetes mellitus</b>	1 (3.7)	4 (13.8)	5 (8.9)
<b>Family history of cardiovascular disease</b>	14 (53.8)	13 (48.1)	27 (50.9)
<b>Receiving lipid lowering agents</b>	6(22.2)	8(27.6)	14(25.0)
<b>High blood pressure <sup>a</sup></b>	7(25.9)	11(37.9)	18(32.1)
<b>Daily exercise</b>	4(16.7)	7(28.0)	11(22.4)
<b>Cardiovascular risk factors <sup>b</sup></b>			
0	7 (25.9)	7 (24.1)	14 (25.0)
1	7 (25.9)	7 (24.1)	14 (25.0)
2	8 (29.6)	8 (27.6)	16 (28.6)
≥3	5 (18.5)	7 (24.1)	12 (21.4)
<b>Fasting plasma lipids (mmol/L)</b>			
Total cholesterol	5.2(4.3-5.6)	5.1(4.2-5.8)	5.2(4.2-5.8)
Triglycerides	1.6(1.1-2.3)	1.6(1.2-2.2)	1.6(1.2-2.2)
Non-HDL cholesterol	3.9(3.0-4.7)	3.8(3.2-4.6)	3.8(3.0-4.6)
LDL-cholesterol	3.1(2.3-3.7)	3.0(2.2-3.6)	3.0(2.3-3.7)
HDL-cholesterol	1.1(0.9-1.4)	1.1(1.0-1.4)	1.1(1.0-1.4)
Total Cholesterol/HDL cholesterol ratio	4.4(3.4-6.0)	4.0(3.3-5.6)	4.2(3.3-5.7)
<b>eGFR (mL/minute)</b>	94(81-98)	99(90-106)	96(82-103)

Data are n (%) or median (IQR)

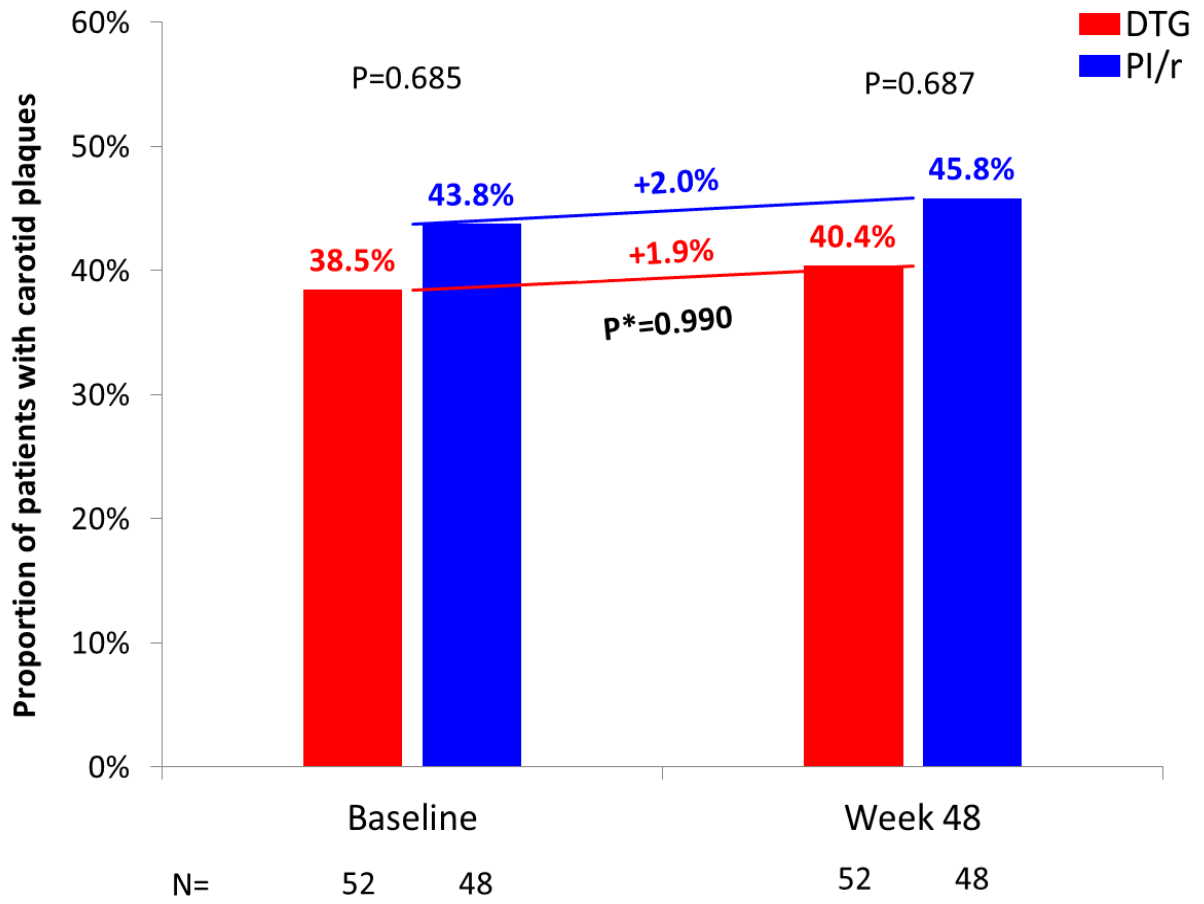
a Defined by systolic blood pressure >140mmHg or diastolic blood pressure > 110 mmHg or receiving anti-hypertensive treatment addition

b An addition of male patients with age more than 50 years or female patients with age more than 60 years, current or past smoker within the last 3 years, HDL CHOLESTEROL less than 1 mmol/L, high blood pressure, diabetes mellitus, family history of cardiovascular diseases. HDL CHOLESTEROL levels above 1.5 mmol/L, implicates a subtraction of one risk factor.

eGFR=estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI method<sup>54</sup>). PI/r= ritonavir boosted protease inhibitors. DTG= dolutegravir

**Supplementary Figure 1. Carotid plaques**

Change from baseline in the proportion of patients with carotid plaques at week 48 between the 2 groups, using a GEE model



GEE: Generalized estimating equation





## Trabajo 5

48-week changes in biomarkers in subjects with high cardiovascular risk switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to dolutegravir: the NEAT022 study.

**González-Cordón A**, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, Fox J, Stellbrink H-J, Guaraldi G, Masia M, Gompels M, De Wit S, Florence E, Esser S, Raffi F, Gatell JM, Pozniak AL, and E Martinez on behalf of NEAT022 Study Group.

*Artículo en preparación.*



## **48-week changes in biomarkers in subjects with high cardiovascular risk switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to dolutegravir: the NEAT022 study**

González-Cordón A, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, Fox J, Stellbrink H-J, Guaraldi G, Masia M, Gompels M, De Wit S, Florence E, Esser S, Raffi F, Gatell JM, Pozniak AL, and E Martinez on behalf of NEAT022 Study Group.

### **Background**

Switching from ritonavir-boosted protease inhibitors (PI/r) to dolutegravir (DTG) in subjects with a high cardiovascular risk resulted in a better lipid profile at 48 weeks than continuing PI/r. Whether this strategy may have an impact on biomarkers involved in the pathogenesis of cardiovascular disease in HIV-infected subjects is unknown.

Forty-eight-week NEAT022 study results have shown a 7.7% reduction of LDL cholesterol (approximately 0.3 mmol/L), a change associated with a significant reduction in the relative risk of major CV events in the general population. Mechanisms other than lipids including inflammation, endothelial dysfunction, insulin resistance, and macrophage accumulation of cholesterol have also been suggested as contributing to the negative impact of ritonavir-boosted protease inhibitors on cardiovascular health. Some of these mechanisms are interrelated and to which extent PI/r may affect them through lipid abnormalities is currently unclear.

We aimed to assess whether switching from PI/r to dolutegravir in HIV-infected adults with sustained virological suppression in plasma induced significant changes in several cardiovascular biomarkers. Secondly, we aimed to know whether there was any association between changes in plasma lipids and changes in cardiovascular biomarkers.

### **Materials and methods**

NEAT022 was an open-label, randomized, non-inferiority trial conducted in 32 clinical sites in 6 European countries. Briefly, eligible patients were HIV-1-infected adults older than 50 years or older than 18 years with a Framingham CVD risk score more than 10% at 10 years. They had to be on a stable triple antiretroviral regimen consisting on a PI/r plus two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs) and have a plasma HIV RNA below 50 copies per mL for at least the previous 6 consecutive months. Patients with prior evidence of primary viral resistance to backbone nucleos(t)ides or previous episodes of documented virological failures were excluded. Eligible participants were randomly assigned (1:1) to either switch the PI/r

component to DTG 50mg/day maintaining the two NtRTIs unchanged or to continue with the same PI/r-based triple therapy regimen for 48 weeks after which all patients in the PI/r-continuation arm were switched to DTG.

Of 415 patients randomized in NEAT022, 313 participated in the biomarkers sub-study, in 32 clinical sites. The trial was conducted in accordance to the Good Clinical Practice and ethical principles of the declaration of Helsinki. The biomarker substudy protocol was reviewed and approved by the ethics committees of participating hospitals. All participants gave their written informed consent before undergoing study procedures. The study was registered on ClinicalTrials.gov NCT02098837 and EudraCT 2013-003704-39.

### Biomarkers

We planned to assess markers associated with: Inflammation [high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), interleukin 6 (IL-6)], endothelial dysfunction [intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), E-selectin, and P-selectin], monocyte immune activation [soluble CD14 (sCD14), soluble CD163 (sCD163)], oxidation [malondialdehyde (MDA), oxidized low-density lipoprotein (Ox-LDL)], insulin resistance [insulin, adiponectin], hypercoagulability [fibrinogen, D-dimer], myocardial injury [high-sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT)], heart failure [N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP)], kidney glomerular injury [cystatin C] and kidney tubular injury [urine beta-2 microglobulin-creatinine ratio]. Biomarker's laboratory method and characteristics are collected in **Table 1**.

### Statistical analysis

The median percentage change from baseline in biomarkers and lipid parameters were compared between the 2 arms (DTG arm versus PI/r arm) using the non-parametric Mann Whitney test. As more than 50% of participants had undetectable value at baseline for IL-6 and NT-proBNP variables, we restricted the analysis only on those with detectable values at baseline and compared the percent changes baseline to week 48 between the 2 groups. Non-parametric Spearman correlation test was used to assess the association between the percent changes in biomarkers and lipid fractions. All p-values were two-sided with a significant level at 0.01 to account for the multiplicity of tests. Analyses were performed with International Business Machines SPSS Statistics version 24 (IBM, Armonk, New York, USA) and STATA SE version 13 (ATATA Corp, College Station, Texas, USA).

## Results

Of 415 randomised patients in NEAT022 study, 313 (147 DTG, 166 PI/r) remained on their allocated therapy for 48 weeks and had samples available. Population baseline characteristics in biomarkers sub-study did not differ between arms and reflected those of the main study: >50 years 88%, Framingham score  $\geq 10\%$  75%, men 88%, Caucasian 88%, median undetectable viral load 4.7 years, current smokers 42%, diabetes 7%, family history of cardiovascular disease 44%, hypertension 37%, and lipid-lowering therapy 29% (**Table 2**).

Median percent changes in biomarkers from baseline to week 48 are shown in **Figure 1**. We observed significant decreases in sCD14 ( $-11\%$ ,  $p < 0.001$ ) and adiponectin ( $-11\%$ ,  $p < 0.001$ ) in the DTG group relative to PI/r group. We also observed a trend to decrease in hsCRP ( $-13\%$ ,  $p = 0.069$ ) and oxidised LDL ( $-13\%$ ,  $p = 0.084$ ) in the DTG group relative to PI/r group.

Fasting lipid changes were similar to those observed in the main study (**Figure 2**) with significant decreases in total cholesterol, LDL-cholesterol, total to HDL-cholesterol and triglycerides in the DTG group relative to PI/r group. Relation between biomarkers and lipid changes were explored and a few correlations were found (**Figure 3**). Adiponectin change from baseline to week 48 correlated with changes in total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol. Soluble CD14 changes correlated with triglycerids and total to HDL-cholesterol changes. Selectin E changes correlated with changes in total cholesterol, LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol. As expected, oxidized-LDL changes correlated with changes in total cholesterol, LDL-cholesterol, total to HDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol.

CD4 cell count significantly increased in DTG arm [median (IQR) +32 (-66 to 109) CD4 cell/mm] compared to PI/r arm [-6 (-87 to 73)] from baseline to week 48 ( $p = 0.049$ ). Percent change in soluble CD14 was inversely correlated with percent change in CD4 count (coefficient  $-0.113$ ,  $p = 0.049$ ).

Median (IQR) baseline body mass index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was 25.7 (23.4 to 28.0) in DTG arm and 26.1 (23.5 to 28.2) in PI/r arm ( $p = 0.907$ ). Median (IQR) BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) change from baseline to week 48 was +0.3 (-0.4 to 1.1) in DTG arm and +0.2 (-0.7 to 0.8) in PI/r arm ( $p = 0.121$ ). Percent change in BMI at week 48 showed a trend to higher progression in DTG arm [median (IQR) 1.1 (-1.4 to 4.2)] compared to PI/r arm [0.7 (-2.8 to 3.2)]. Adiponectin at baseline was inversely correlated with baseline BMI (coefficient  $-0.284$ ,  $p < 0.001$ ) and percent change in adiponectin was inversely correlated with percent change in BMI (coefficient  $-0.227$ ,  $p < 0.001$ ).

**Discussion and conclusions**

Switching from a PI/r-containing to a DTG-containing regimen in virologically suppressed HIV-infected adults with a high cardiovascular risk decreased soluble CD14 but also adiponectin at 48 weeks. Soluble CD14 and adiponectin reductions may have opposite decreasing and increasing cardiovascular risk effects in HIV-infected subjects. DTG has a neutral lipid effect and a better lipid profile compared to IP/r. Switching to DTG from IP/r has shown to significantly improve the lipid profile after 48 weeks of follow-up. However, some observational studies suggest a possible relationship between exposure to DTG, and other integrase inhibitors, and weight gain. Data from NEAT022 study also show significant weight gain occurred over the first 48 weeks of switch from PI/r to DTG.

Although the overall cardiovascular impact of the NEAT022 study switching strategy was positive, the decrease in adiponectin was associated with BMI gain and this sub-study highlights the importance of further assessing the potential impact of DTG therapy on the mechanisms involved in body weight.

## Tables and Figures

Table 1. Biomarker's laboratory method and characteristics

Biomarker (units)	Sample	Laboratory method	Manufacturer	Intra-assay variability (%)	Lower limit of detection
hsCRP (mg/dL)	Serum	Immunoturbidimetry	Siemens Healthliner	0.7	0.2
IL-6 (pg/mL)	Serum	Immunanalysis	Diasource	4.3	2
ICAM-1 (ng/mL)	Serum	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	R&D Systems	3.6-5.2	0.031
VCAM-1 (ng/mL)	Serum	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	R&D Systems	2.3-3.6	0.0156
E-selectin (ng/mL)	Serum	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	R&D Systems	5.2-6.6	0.0938
P-selectin (ng/mL)	Serum	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	R&D Systems	4.9-5.6	0.125
sCD14 (ng/mL)	Serum	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	R&D Systems	<6.5	0.0625
sCD163 (ng/mL)	Serum	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	R&D Systems	<4	0.156
MDA (nmol/L)	Serum	High performance liquid chromatography (HPLC)	In-house	7.8	85
Ox-LDL (U/L)	Serum	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Mercodia	8.3	<1 mU/L
Insulin (mUI/L)	Serum	Immunanalysis	Siemens Healthliner	6.9	1
Adiponectin ( $\mu$ g/L)	Serum	Radioimmunanalysis	Deltacion	1.8-6.2	0.001
Fibrinogen (g/L)	Plasma	Coagulometry	Siemens Healthliner	7.1	0.5
D-dimer (ng/mL)	Plasma	Immunoturbidimetry	Siemens Healthliner	7.8	0.15
Hs-cTnT (ng/L)	Plasma	Electroimmunochemiluminescence	Siemens Healthliner	3.6	<17
NT-proBNP (pg/mL)	Plasma	Immunoassay	Bayer	<6	10
Cystatin C (mg/L)	Serum	Immunonephelometry	Siemens Healthliner	6.9	0.12
B2M (mg/g)	Urine	Immunonephelometry	Siemens Healthliner	3.6	<17



Table 2. Patients baseline characteristics

	DTG (n=147)	PI/r (n=166)	Total (n=313)	P-value
<b>Age, years, median (IQR)</b>	54 (51-57)	54 (51-58)	54 (51-58)	0.717
<b>Age &gt; 50 years</b>	128(87.1)	146(88.0)	274(87.5)	0.975
<b>Framingham score at 10 years</b>				0.910
<10%	34(23.1)	44(26.5)	78(24.9)	
10-15%	42(28.6)	41(24.7)	83(26.5)	
15-20%	31(21.1)	37(22.3)	68(21.7)	
>20%	40(27.2)	44(26.5)	84(26.8)	
<b>Male gender</b>	128(87.1)	149(89.8)	277(88.5)	0.482
<b>White race</b>	129(87.8)	147(88.6)	276(88.2)	0.952
<b>Mode of HIV transmission</b>				0.937
Male homosexual sexual intercourse	86(58.5)	97(58.4)	183(58.5)	
Heterosexual sexual intercourse	39(26.5)	42(25.3)	81(25.9)	
Other	22(15.0)	27(16.3)	49(15.7)	
<b>CD4+ count (cells per µL)</b>	622 (476-820)	585 (468-830)	604 (472-825)	0.679
<b>Hepatitis C IgG antibodies</b>	24(16.7)	20(12.3)	44(14.3)	0.328
<b>Time since undetectable viral load (&lt; 50 copies per mL); years</b>	4.2 (2.2-8.1)	5.3 (2.7-8.6)	4.7 (2.4-8.3)	0.172
<b>Backbone nucleos(t)ides</b>				0.963
Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine	95(64.6)	106(63.9)	201(64.2)	
Abacavir /Lamivudine	47(32.0)	55(33.1)	102(32.6)	
Other	5(3.4)	5(3.0)	10(3.2)	
<b>PI/r at baseline</b>				0.399
Darunavir	77(52.7)	87(52.4)	164(52.6)	
Atazanavir	54(37.0)	54(32.5)	108(34.6)	
Other	15(10.3)	25(15.1)	40(12.8)	
<b>Current Smokers</b>	61(41.5)	70(42.4)	131(42.0)	0.909
<b>Diabetes mellitus</b>	11(7.5)	11(6.7)	22(7.1)	0.827
<b>Family history of cardiovascular disease</b>	67(46.2)	67(41.4)	134(43.6)	0.421
<b>Receiving lipid lowering agents</b>	44(29.9)	48(28.9)	92(29.4)	0.901
<b>High blood pressure<sup>a</sup></b>	53(36.3)	63(38.0)	116(37.2)	0.815
<b>Daily exercise</b>	34(23.8)	42(26.1)	76(25.0)	0.693
<b>Cardiovascular risk factors<sup>b</sup></b>				0.463
0	27(18.4)	42(25.3)	69(22.0)	
1	54(36.7)	51(30.7)	105(33.5)	
2	41(27.9)	46(27.7)	87(27.8)	
≥3	25(17.0)	27(16.3)	52(16.6)	
<b>Fasting plasma lipids (mmol/L)</b>				
Total cholesterol	5.2(4.5-5.8)	5.0(4.5-5.6)	5.1(4.5-5.7)	0.243
Triglycerides	1.8(1.2-2.4)	1.6(1.2-2.2)	1.7(1.2-2.3)	0.185
Non-HDL cholesterol	3.9(3.3-4.6)	3.8(3.2-4.4)	3.9(3.3-4.5)	0.126
LDL-cholesterol	3.1(2.5-3.7)	3.1(2.6-3.6)	3.1(2.6-3.6)	0.600
HDL-cholesterol	1.2(0.9-1.4)	1.2(1.0-1.4)	1.2(1.0-1.4)	0.445
Total Cholesterol/HDL cholesterol ratio	4.3(3.6-5.6)	4.1(3.5-5.2)	4.2(3.5-5.4)	0.064
<b>eGFR (mL/minute)</b>	92.1(82.4-99.5)	90.8(77.3-101.3)	91.1(80.6-100.0)	0.907

Notes:  
 Data are n (%) or median (IQR)  
 a Defined by systolic blood pressure >140mmHg or diastolic blood pressure > 110 mmHg or receiving anti-hypertensive treatment addition  
 b An addition of male patients with age more than 50 years or female patients with age more than 60 years, current or past smoker within the last 3 years, HDL CHOLESTEROL less than 1 mmol/L, high blood pressure, diabetes mellitus, family history of cardiovascular diseases. HDL CHOLESTEROL levels above 1.5 mmol/L, implicates a subtraction of one risk factor.  
 eGFR=estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI method54). PI/r= ritonavir boosted protease inhibitors. DTG= dolutegravir

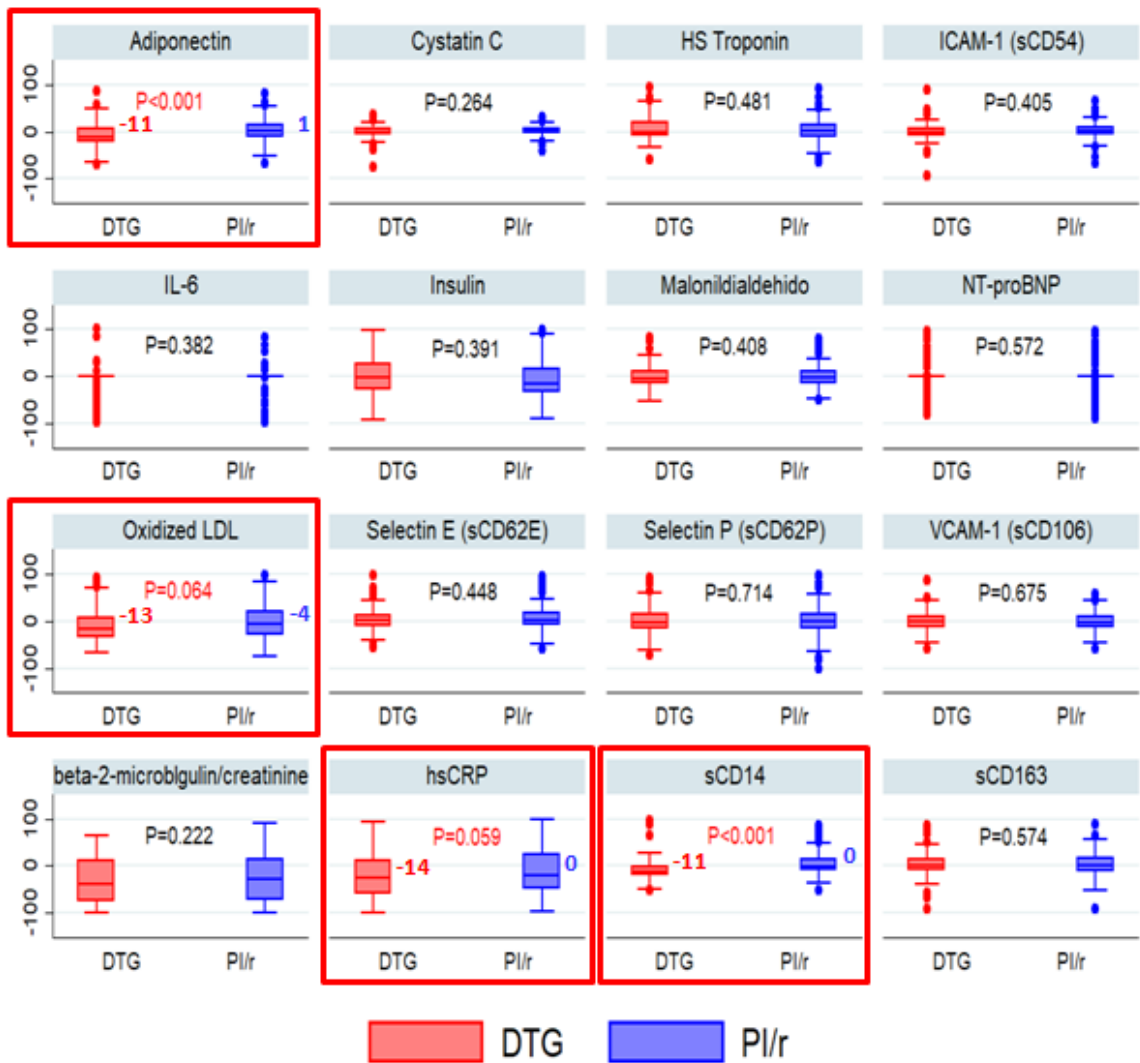


Figure 1. Median percent change in biomarkers from baseline to week 48

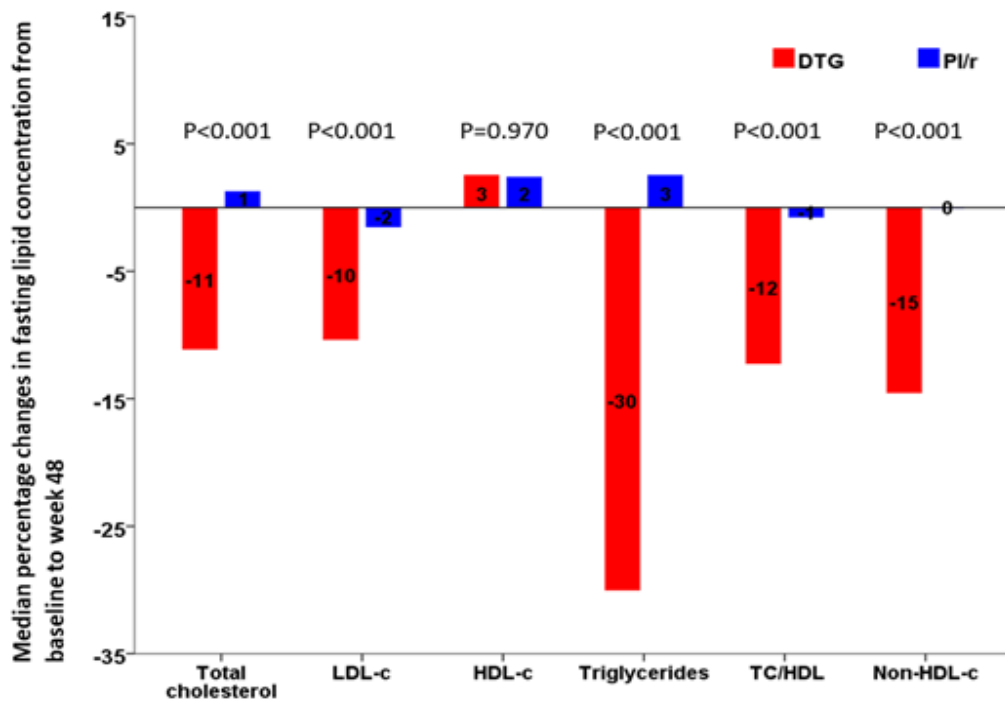


Figure 2. Median percentage changes in fasting lipids from baseline to week 48.

### Significant correlations between biomarkers and lipids fraction

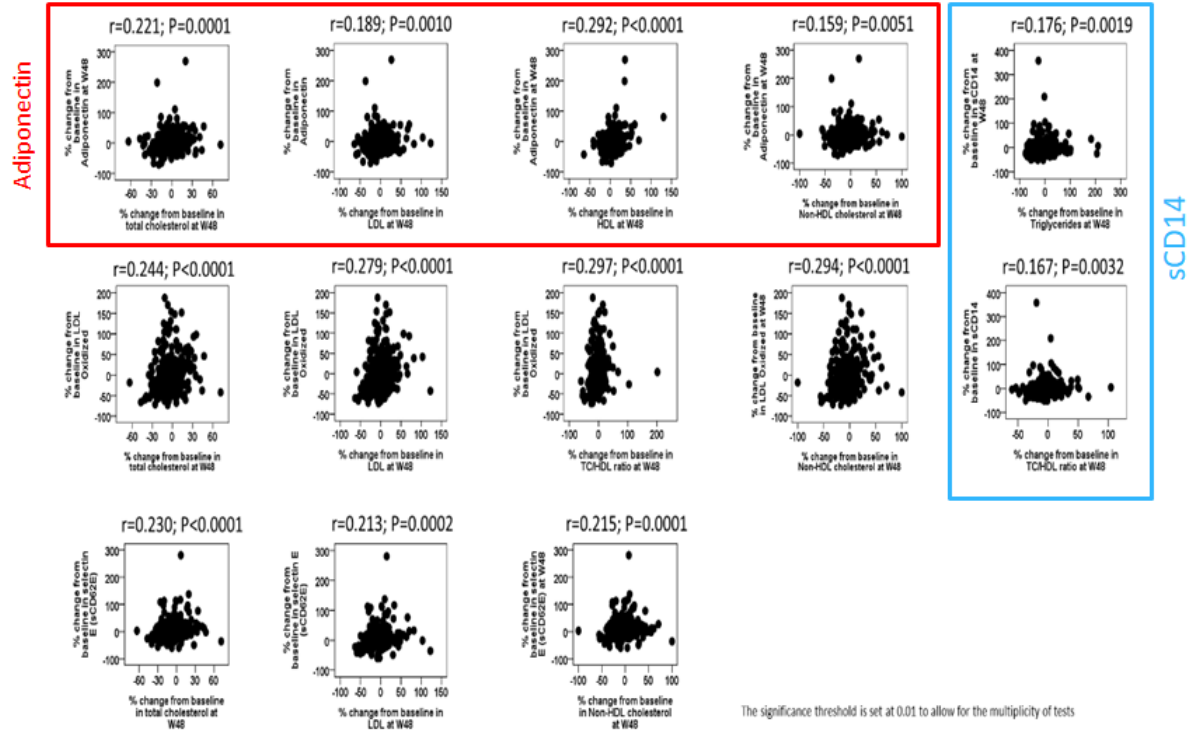


Figure 3. Significant correlations between biomarkers and lipids fractions

## **V. Discusión**



**1. Impacto en el perfil lipídico del tratamiento de inicio con darunavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina vs. atazanavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina. Trabajos 1, Martínez et al HIV Medicine 2014, y 2, Martínez et al CID 2015.**

Los niveles lipídicos aumentaron tras 24 semanas de tratamiento antirretroviral en ambas ramas. Los niveles de colesterol total y colesterol-LDL mostraron un mayor aumento en los pacientes tratados con darunavir/ritonavir (DRV/r) que con atazanavir/ritonavir (ATV/r) pero la diferencia entre ambos no fue estadísticamente significativa. El colesterol-HDL tendió a mostrar un mayor aumento en la rama de ATV/r, sin mostrar diferencias significativas entre las ramas de tratamiento. Sin embargo, como consecuencia de la diferente evolución de los niveles de colesterol total y de colesterol-HDL entre las ramas, el cociente colesterol total/colesterol-HDL mostró una tendencia a una disminución mayor en la rama de ATV/r (diferencia estimada  $-1.02$ ; IC 95%  $-2.35$  a  $0.13$ ;  $P = 0.07$ ).

No se encontraron diferencias significativas en los cambios en colesterol total, LDL, HDL o cociente colesterol total/ HDL en semana 48 ni en semana 96.

No se observaron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos en la semana 24 de tratamiento. Sin embargo, el incremento del nivel de triglicéridos fue mayor en la rama de atazanavir en semana 48 (diferencia estimada  $22.4$  mg/dL; IC 95%  $0.2$  a  $44.6$ ;  $P=0.048$ ) y semana 96 (diferencia estimada  $21.5$  mg/dL; IC 95%  $-0.7$  a  $43.8$ ;  $P= 0.058$ ).

Estos resultados son similares a los del estudio del AIDS Clinical Trial Group (ACTG) A5257 que comparó los efectos de 3 regímenes antirretrovirales diferentes, DRV/r, ATV/r o raltegravir, todos en combinación con tenofovir disoproxil fumarato/ emtricitabina (TDF/FTC), en tratamiento de inicio en pacientes con infección por VIH [328]. Los incrementos de colesterol total, colesterol-LDL y colesterol-HDL en la semana 48 de tratamiento fueron similares en las dos ramas con inhibidores de proteasa (ATV/r y DRV/r) [329], consistente con nuestros resultados y con otros pequeños estudios previos [123,125]. A diferencia de nuestro estudio, no encontraron diferencias en el incremento de triglicéridos entre las dos ramas con inhibidores de proteasa [329]. Los incrementos de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos en ambas ramas con inhibidores de proteasa fueron mayores a los observados con raltegravir.

En nuestro estudio, también se valoró la resistencia a la insulina que fue estimada con el HOMA (homeostatic model assessment, por sus siglas en inglés) y mostró una tendencia a un mayor incremento en la rama de ATV/r a las 96 semanas respecto a la de DRV/r (diferencia

estimada 0.7; IC 95%, -1 to 1.5; P = .093), consistente con el mayor aumento de triglicéridos [330].

Los niveles de bilirrubina aumentaron de forma consistente en la rama de atazanavir en semana 24, 48 y semana 96. Los cambios en bilirrubina en semana 96 correlacionaron de forma significativa con los cambios en colesterol total y colesterol-HDL en la rama de ATV/r. No se observaron cambios significativos en los marcadores de inflamación o de oxidación en semana 48. Los cambios en la bilirrubina no se asociaron con los cambios en marcadores de inflamación u oxidación.

Se realizó un estudio de subfracciones lipídicas en un subgrupo de pacientes [331]. Se analizaron el fenotipo de subfracciones de LDL y la fosfolipasa asociada a lipoproteína A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2, por sus siglas en inglés) puesto que ambos se han asociado a enfermedad cardio y cerebrovascular en población general [332,333]. En este subgrupo también se observó un aumento del colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL sin diferencias entre las ramas en la semana 48 de tratamiento, así como un mayor aumento de triglicéridos en la semana 48 en la rama de ATV/r (P=0.036). En la rama de DRV/r se observó un aumento de tamaño de las partículas de LDL y una disminución de las concentraciones de Apo B, lo que sugiere que el aumento de LDL fue a expensas de partículas de LDL grandes que tienen un menor potencial aterogénico. Por contra, en la rama de ATV/r se observó un mayor aumento de partículas de LDL pequeñas y densas (sd-LDL: small and denser LDL, por sus siglas en inglés) y una mayor prevalencia de fenotipo B de LDL, lo que se asocia con un mayor potencial aterogénico. No se observaron cambios significativos en los niveles de Lp-PLA2 en ninguna de las ramas de tratamiento. No está clara la potencial implicación clínica de las diferencias observadas.

Estos resultados apoyan nuestra hipótesis de que el tratamiento con darunavir o atazanavir no tiene un impacto diferente significativo en los principales parámetros lipídicos. Sin embargo, sí se observaron algunas pequeñas diferencias entre ambos tratamientos. Un mayor aumento de triglicéridos, asociado a resistencia a la insulina, y un cambio a un perfil más aterogénico de las subfracciones lipídicas se observó con atazanavir, aunque no está clara la implicación clínica que estas diferencias pueden tener.

**2. Evolución de la composición corporal en pacientes naïves que inician tratamiento antirretroviral con darunavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina o con atazanavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina. Trabajo 2, Martinez et al, CID 2015.**

La grasa corporal aumentó más en la rama de ATV/r que en la rama de DRV/r en semana 48 y semana 96. No hubo diferencias significativas en el índice de masa corporal (IMC), masa magra corporal o el contenido mineral óseo. El incremento de grasa de extremidades, pero no en tronco, fue significativamente mayor en la rama de ATV/r respecto a la de DRV/r en semana 96 (diferencia estimada 1.403 gr; IC 95% 388 a 2.418;  $p=0.007$ ). El análisis de la grasa abdominal a través de tomografía computerizada (TC) mostró que el tejido adiposo subcutáneo (TAS) abdominal aumentó de forma significativamente mayor en la rama de ATV/r respecto a la de DRV/r en semana 96 (diferencia estimada 28.4 cm<sup>2</sup>; IC 95% 1.9 a 55.0;  $P=0.037$ ), pero no así el tejido adiposo visceral (TAV).

No se observaron correlaciones significativas entre los cambios en la grasa de extremidades, tronco, TAS y TAV, y los cambios en niveles de bilirrubina en semana 48 ni 96. Los pacientes en la rama de ATV/r mostraron mayores aumentos de triglicéridos y de resistencia a la insulina-HOMA en semana 96 respecto a los pacientes en la rama de DRV/r, lo que apoya una potencial asociación entre el aumento de grasa corporal y la resistencia a la insulina. De hecho, se encontraron correlaciones significativas entre los cambios en la resistencia a la insulina-HOMA y los cambios en el IMC, grasa corporal y tejido adiposo subcutáneo, tras ajustar por variables basales, en la rama de ATV/r, pero no en la rama de DRV/r (Figura 2 del segundo artículo de la tesis). Llama la atención que la grasa de extremidades y el tejido adiposo subcutáneo, que reflejan el mismo compartimento graso, aumentaron significativamente más en la rama de ATV/r y, sin embargo, el tejido graso visceral aumento de forma similar en las dos ramas.

Otros estudios también vieron un mayor aumento de la grasa corporal en pacientes tratados con atazanavir en comparación con lopinavir, ya fuera a nivel de tronco [334] como a nivel de tronco (TAV y TAS) y también de extremidades [163].

Sin embargo, los resultados de nuestro estudio contrastan con otros estudios que también han comparado el efecto del tratamiento con darunavir o atazanavir en la distribución de grasa corporal. En el estudio ACTG A5260s observan aumentos significativos de la grasa en extremidades, subcutánea, visceral, grasa en tronco y masa magra a las 96 semanas de tratamiento en todas las ramas de tratamiento, pero sin diferencias significativas entre los dos inhibidores de proteasa, darunavir y atazanavir, ni de estos con raltegravir [335]. Un estudio previo más pequeño tampoco vió diferencias significativas en los cambios de tejido graso entre



los pacientes tratados con darunavir o con atazanavir [125]. Las diferencias en el IMC y la grasa en extremidades basales, además de los diferentes tipos de análisis podrían explicar en parte estas diferencias.

Tradicionalmente se ha asociado la grasa visceral con un mayor impacto metabólico y un mayor riesgo cardiovascular, mientras que la grasa subcutánea se ha considerado que tiene un impacto positivo o cuanto menos neutro [145,158,159]. Por otro lado, algunos estudios sugieren que la grasa subcutánea también podría tener un impacto metabólico significativo, aun en ausencia de aumento de la grasa visceral [160–162]. Sin embargo, una mayoría de estudios encuentran una relación más fuerte con enfermedad cardiovascular del TAV respecto al TAS [158]. En personas que viven con el VIH (PVVIH), datos de la cohorte WIHS (Women's Interagency HIV Study) han encontrado asociación entre TAV y mayor ateromatosis subclínica y también de la presencia de placas carotídeas asociado a un TAS menor [336].

El aumento de la grasa corporal observado con el uso de atazanavir, parece relacionado con el mayor incremento de triglicéridos y mayor resistencia a la insulina, lo que hace pensar en un peor impacto a nivel metabólico en los pacientes tratados con este fármaco en nuestro estudio. Sin embargo, el hecho de que el mayor aumento de grasa corporal se de a expensas de la grasa de extremidades y grasa subcutánea podría implicar un impacto positivo a nivel metabólico y cardiovascular superior que comporte un balance global positivo consistente con el mejor perfil cardiovascular observado en pacientes tratados con atazanavir.

**3. Evolución del grosor de la íntima media carotídea y la función vascular en pacientes naïves que inician tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la proteasa y evaluación de las posibles diferencias entre la pauta basada en darunavir y la basada en atazanavir. Papel de la hiperbilirrubinemia inducida por atazanavir en este contexto. Trabajo 3, González-Cordón et al, HIV Medicine 2018.**

El grosor de la íntima media en arteria carótida común (GIM-ACC) derecha mostró una tendencia a progresar más rápidamente en pacientes en tratamiento con DRV/r comparados con los pacientes con ATV/r. Estos resultados coinciden con los del estudio A5260s, un subestudio del ACTG A5257 [328] que comparaba los efectos de 3 regímenes antirretrovirales diferentes en tratamiento de inicio en pacientes con infección por VIH. El GIM-ACC derecha progresó menos en pacientes que iniciaron ATV/r que en los que iniciaron DRV/r, con cambios intermedios con raltegravir, todos ellos en combinación con TDF/FTC [133].

A pesar de que los inhibidores de proteasa en su conjunto se habían asociado inicialmente con más eventos cardiovasculares [81], los análisis posteriores discriminando los fármacos concretos, muestran que tienen un efecto diferenciado sobre la salud cardiovascular. Datos de la cohorte DAD han mostrado una asociación entre el uso acumulado de darunavir y un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, tanto infarto agudo de miocardio (IAM) como accidente vascular cerebral (AVC), que se mantiene tras realizar diversos ajustes. Sin embargo, esta asociación no se demostró en el caso de atazanavir [130]. Datos de otras cohortes también sugieren que la exposición a atazanavir puede asociarse a un menor riesgo de IAM y AVC comparado con otros inhibidores de proteasa, pero también comparado con otras pautas [126–128]. No se conoce bien la razón de este perfil cardiovascular diferente entre atazanavir y darunavir. A continuación comentamos algunos de los posibles factores implicados.

Tanto nuestros estudios como estudios previos [123,125,329] que han comparado el efecto sobre el perfil lipídico y otros efectos metabólicos de atazanavir y darunavir, no han encontrado diferencias consistentes en los cambios de colesterol total ni de colesterol-LDL entre los dos fármacos. Sin embargo, en el estudio ATADAR, el uso de ATV/r mostró un perfil lipídico peor en el análisis de subfracciones de partículas LDL [331], mayor acúmulo de grasa corporal y más resistencia a la insulina (medida por el HOMA) que el uso de DRV/r (**Trabajo 2, Martínez et al CID 2015**). Paradójicamente, estos resultados apoyarían un perfil metabólico peor de atazanavir respecto a darunavir, lo que no se correlaciona con el mejor perfil cardiovascular que se ha observado con atazanavir.

El uso de atazanavir se acompaña con frecuencia de una elevación de los niveles de bilirrubina. El mejor perfil cardiovascular de atazanavir podría estar relacionado, al menos en parte, con la bilirrubina, considerado un potente antioxidante. Niveles más elevados de bilirrubina se han asociado con un efecto protector a nivel cardiovascular en la población general [134–137] y también en PVVIH [126,131–133]. Estudios en población sin infección por VIH han mostrado mejoría de la función vascular con el uso de atazanavir [124,135]. Sin embargo, en pacientes con infección por VIH virológicamente suprimidos, el cambio a atazanavir desde otro inhibidor de proteasa, no mostró mejoría de la función endotelial [109,110].

En el estudio A5260s encontraron relación entre los niveles de bilirrubina durante el tratamiento y la progresión de grosor de íntima media carotídea (GIMc), pero sólo con determinados puntos de corte y no en todos los diferentes tipos de análisis [133]. Sin embargo, en nuestro estudio no observamos relación entre los niveles de bilirrubina (basales o

progresión durante el tratamiento) y la progresión de GIMc ni con la progresión de marcadores de función vascular. Esta diferencia entre ambos estudios podría deberse, por un lado, al diferente tamaño muestral y, por otro, a diferencias en el tipo de análisis efectuado.

A pesar de que, como hemos comentado, en nuestro estudio el GIM-ACC derecha mostró una tendencia a progresar más rápidamente en pacientes randomizados a DRV/r comparados con los pacientes con ATV/r, tras ajustar por múltiples factores basales, la escala de riesgo cardiovascular de Framingham fue el único factor asociado con una mayor progresión de GIM-ACC, no observándose relación con el tratamiento antirretroviral recibido. Lo que sugiere que, en esta población, a pesar de tener un riesgo cardiovascular bajo, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales tendrían un papel más importante que el tratamiento antirretroviral recibido u otros factores asociados a la infección por VIH en la progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica.

En este estudio, se utilizó el análisis de la onda de pulso por medio del índice de aumento aórtico ajustado por frecuencia cardíaca ( $Alx@75$ ) como marcador de la función vascular. No se observó una variación significativa en el  $Alx@75$  tras 12 meses de seguimiento, ni se encontró asociación con ninguno de los factores basales.

En un subestudio del estudio START que utilizó otro tipo de análisis de la onda del pulso, en este caso la elasticidad de grandes y pequeñas arterias, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo que inició tratamiento antirretroviral de forma inmediata y el grupo de tratamiento diferido, sugiriendo que el tratamiento antirretroviral (TAR) no tiene un impacto significativo en la función vascular de PVVIH jóvenes y con una inmunidad preservada [104], en consonancia con nuestros resultados. Por otro lado, el estudio A5260s no encontró diferencias en otra medida de la función endotelial, la dilatación mediada por flujo (FMD), entre las tres ramas de tratamiento [133].

Estos resultados sugieren que el grosor de la íntima media carotídea es más discriminativo que el índice de aumento aórtico en la evaluación de la progresión de enfermedad cardiovascular subclínica en pacientes con infección por VIH que inician tratamiento antirretroviral con pautas basadas en inhibidores de proteasa actuales. El GIMc y la rigidez arterial evalúan aspectos diferentes de la salud cardiovascular que podrían afectarse de forma diferenciada por los factores dependientes del VIH.

Como se ha comentado en la introducción, los estudios que han evaluado la potencial relación entre una mayor rigidez arterial y la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral han mostrado resultados heterogéneos. Da la impresión de que estudios más antiguos que

recogerían pacientes tratados con los primeros inhibidores de proteasa (IP) o inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN), conocidos por su mayor toxicidad comparado con las opciones actuales, recogen una mayor influencia del TAR en la rigidez arterial en comparación con estudios más recientes.

**4. Impacto de la sustitución de fármacos inhibidores de la proteasa por dolutegravir en la salud cardiovascular, evaluada por la evolución de marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular (ecografía carotídea y rigidez arterial). Trabajo 4, González-Cordón et al. *submitted*.**

Los resultados del estudio NEAT022 han demostrado que el cambio de inhibidores de proteasa potenciados a dolutegravir, manteniendo los análogos de nucleós(t)idos acompañantes, en pacientes virológicamente suprimidos mantiene el control virológico y mejora el perfil lipídico [337]. Se observaron disminuciones significativas ( $p < 0.001$ ) de los niveles de colesterol total ( $-8.7 \pm 13.8\%$  vs.  $0.7 \pm 15.6\%$ ), colesterol-LDL ( $-7.7 \pm 22.3\%$  vs.  $2.0 \pm 23.9\%$ ), colesterol no-HDL ( $-11.3 \pm 17.4\%$  vs.  $0.5 \pm 20.9\%$ ), ratio de colesterol total/colesterol-HDL ( $-7.0 \pm 23.7\%$  vs.  $0.4 \pm 23.1\%$ ) y triglicéridos ( $18.4 \pm 40.7\%$  vs.  $4.2 \pm 41.4\%$ ) en el grupo de pacientes que cambió a dolutegravir respecto al que continuó con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) a la semana 48 de tratamiento.

El subestudio de fracciones lipídicas mostró además una mejoría del perfil aterogénico de las partículas de LDL definido por un aumento en el tamaño de las partículas de LDL, una disminución del contenido de colesterol en las partículas de sd-LDL y un aumento en la prevalencia del fenotipo A de LDL en los pacientes que cambiaron a dolutegravir [338].

Se evaluó la progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica por medio de medidas anatómicas (grosor de la íntima media carotídea) y funcionales (velocidad de la onda de pulso [VOP] y índice de aumento aórtico).

En pacientes con infección por VIH en TAR virológicamente suprimidos, la sustitución del inhibidor de proteasa por dolutegravir mostró cambios en el grosor de la íntima media de arteria carótida común favorables, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativos, probablemente debido a la gran dispersión de datos, mayor a la anticipada en base a estudios previos [133].

El análisis por subgrupos mostró que los pacientes que cambiaron a dolutegravir tuvieron cambios de GIMc más favorables cuando tenían una puntuación en la escala de riesgo cardiovascular de Framingham mayor ( $\geq 10\%$ ) o cuando cambiaban desde un IP diferente a

DRV o ATV (que fue lopinavir/ritonavir en la mayoría de casos). Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, apuntan a dos conclusiones lógicas. Los pacientes con más factores de riesgo cardiovascular tradicionales, y por tanto, mayor puntuación en la escala Framingham, son los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y, por tanto, los que más pueden beneficiarse de intervenciones que mejoren su salud vascular y el grado de ateromatosis subclínica. Por otro lado, como se ha comentado previamente, el perfil cardiovascular de cada uno de los inhibidores de la proteasa es diferente y, por consiguiente, el beneficio que puede aportar su sustitución puede ser también diferente. Lopinavir/r ha mostrado un peor perfil lipídico que atazanavir/ritonavir [339] o darunavir/ritonavir [340], además de haberse asociado a un incremento del riesgo cardiovascular más allá de los cambios lipídicos que asocia [119]. Atazanavir y darunavir parecen tener también perfiles cardiovasculares diferentes, como se ha comentado previamente [126,130]. Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias claras en pacientes que procedían de una u otra pauta de tratamiento.

Los cambios en los marcadores de función vascular mostraron resultados heterogéneos. Por un lado, los pacientes que cambiaron a dolutegravir tuvieron un aumento de la velocidad de la onda de pulso media y porcentaje de variación de VOP media menor que los que permanecieron con un inhibidor de proteasa. Sin embargo, los valores del Alx@75 aumentaron más en los que cambiaron a dolutegravir que en los que continuaron con inhibidor de proteasa, lo que iría en sentido contrario a lo observado en el GIMc y en la VOP. Tanto una mayor VOP como un mayor Alx se asocian con peor salud cardiovascular, aunque no miden exactamente lo mismo. La VOP se considera el “gold standard” en medidas no invasivas de la rigidez arterial. Aunque muchas veces se habla del Alx como una medida de rigidez arterial, en realidad es el resultado de diversos factores arteriales, incluyendo la rigidez arterial, pero también a otros [297]. Estos datos sugerirían que la VOP es un marcador de enfermedad cardiovascular subclínica más útil que el Alx en personas con infección por VIH virológicamente suprimidas con un alto riesgo cardiovascular. En cualquier caso, estas diferencias no alcanzan la significación estadística debido, al menos en parte, a la importante dispersión de resultados de la muestra.

La mayoría de estudios que evalúan el impacto en la salud cardiovascular de estrategias de cambio de TAR se centran en los cambios metabólicos, sobretudo los niveles lipídicos. Pero pocos estudios randomizados evalúan parámetros cardiovasculares más directos como la aterosclerosis subclínica [133] y **Trabajo 3, González-Cordón et al. *HIV Medicine* 2018**. Nuestro

estudio evalúa la aterosclerosis subclínica por medio de parámetros anatómicos y funcionales y eso es un punto fuerte del estudio. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, las tendencias observadas en el GIMc y la VOP son concordantes con la mejoría del perfil lipídico observada a las 48 semanas tras la sustitución de un IP/r por dolutegravir [337,338].

**5. Evolución de diferentes biomarcadores asociados a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en personas infectadas por VIH tras la sustitución de inhibidores de proteasa por dolutegravir. Trabajo 5, González-Cordón et al., en preparación.**

Se evaluó la evolución de biomarcadores asociados al cambio a una pauta de TAR con dolutegravir comparándola con mantener la misma pauta con inhibidores de proteasa potenciados. Se observó que el cambio a dolutegravir se asoció a descensos en el CD14 soluble (sCD14) y en adiponectina y con una tendencia a disminuir de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y LDL-oxidada. El descenso de sCD14, PCRus y LDL-oxidada teóricamente comportaría un beneficio a nivel cardiovascular, sin embargo, el descenso en los niveles de adiponectina, que a su vez correlacionó de forma inversa con el cambio en el IMC, se han asociado con mayor enfermedad cardiovascular subclínica en PVVIH [341] y en población general [342].

Dolutegravir se asocia con un perfil lipídico neutro [343] y se le asume un perfil metabólico y cardiovascular en general mejor a los IP. La sustitución de un IP potenciado por dolutegravir ha demostrado mejorías en los niveles de lípidos [337]. Sin embargo, algunos estudios observacionales apuntan a una posible relación entre dolutegravir, y otros inhibidores de integrasa, y aumento de peso [344,345]. También se han comunicado datos del estudio NEAT022 que asocian la sustitución de un IP/r por dolutegravir con un aumento de peso en el primer año tras el cambio [346].

Es probable que más allá del perfil lipídico de cada fármaco antirretroviral existan otras interacciones a nivel metabólico, de inflamación o de otro tipo, que comporten un impacto diferente en la salud cardiovascular de esta población.

**6. Utilidad de la ecografía carotídea y medidas de rigidez arterial (velocidad de onda de pulso e índice de aumento aórtico) en la evaluación de la ateromatosis subclínica en población con infección por VIH con diferentes pautas antirretrovirales. Caracterización de los factores asociados a una peor evolución de la enfermedad ateromatosa subclínica en esta población. Trabajo 3, González-Cordón et al, HIV Medicine 2018, y 4, González-Cordón et al, *submitted*.**

El grosor de la íntima media carotídea fue más discriminativo que el índice de aumento aórtico o  $Alx@75$  en la evaluación de la progresión de enfermedad cardiovascular subclínica en pacientes con infección por VIH que inician tratamiento antirretroviral con pautas basadas en inhibidores de proteasa actuales.

El GIMc y la velocidad de la onda de pulso fueron más discriminativos que el  $Alx@75$  en pacientes con infección por VIH virológicamente suprimidos en tratamiento antirretroviral con un riesgo cardiovascular elevado que sustituyeron un inhibidor de proteasa por dolutegravir.

El GIMc ofrece una valoración más anatómica o estructural de la ateromatosis subclínica, mientras que la VOP o el  $Alx@75$  ofrecen una valoración más funcional del estado de las arterias, aunque no miden exactamente lo mismo. Los factores de riesgo cardiovascular, la infección por VIH o el TAR pueden impactar de forma diferenciada en el estado estructural de las arterias o en su estado funcional.

Tras ajustar por múltiples factores basales, incluyendo tanto factores de riesgo cardiovascular clásicos, como factores dependientes de la infección por VIH o el TAR, la escala de riesgo cardiovascular de Framingham fue el único factor asociado con una mayor progresión de GIM-ACC en pacientes que iniciaron tratamiento con IP/r. Este resultado sugiere que en la población estudiada, a pesar la edad y un riesgo cardiovascular bajo, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales pueden tener un mayor impacto en la progresión de la ateromatosis subclínica que la infección por VIH o el TAR.

Aunque los cambios de GIMc al cambiar a dolutegravir no fueron estadísticamente significativos, los pacientes con una puntuación en la escala de riesgo cardiovascular de Framingham mayor o que cambiaban desde lopinavir/ritonavir tuvieron cambios de GIMc más favorables, lo que sugiere que los pacientes con mayor riesgo cardiovascular o en tratamiento con antirretrovirales con peor perfil cardiovascular se podrían beneficiar de intervenciones dirigidas a mejorar su salud cardiovascular.

Como se comenta en la introducción, hay estudios observacionales que encuentran un mayor GIMc en PVVIH respecto a población general [245–255], mientras que otros estudios encuentran una asociación del GIMc mayor con factores de riesgo tradicional que con el

serostatus [101,256–264] de forma consistente con nuestros resultados. La mayoría de estos estudios son transversales, sólo algunos han evaluado la progresión de GIMc de forma prospectiva [249,256,257,259,262], como hemos hecho en nuestros estudios (**Trabajo 3, González-Cordón et al, HIV Medicine 2014** y **Trabajo 4, González-Cordón et al *submitted***). En estudios transversales los efectos de la infección por VIH pueden ser menos evidentes que los de factores de riesgo tradicionales. Estudios prospectivos pueden arrojar más información sobre los efectos directos de la infección por VIH [249,259,262].

Por otro lado, la heterogeneidad existente entre los diversos estudios tanto en métodos de medida de GIMc como del tipo de análisis realizado, podrían explicar parte de los diferentes resultados. Por ejemplo, algunos estudios han descrito una mayor asociación de la progresión de GIMc a nivel de la bifurcación carotídea, o bulbo, comparada con otras regiones carotídeas en personas con infección por VIH [245,246,249]. Esto podría explicar parte de las diferencias, puesto que la mayoría de estudios, como el nuestro, se han centrado en la medición del GIM-ACC.

Entre las medidas de rigidez arterial o función vascular, actualmente la prueba de elección es la velocidad de onda de pulso. En el estudio NEAT022 en el que evaluamos tanto la VOP como el Aix, la progresión de VOP arrojó resultados más discriminativos y más consistentes con los cambios en GIMc que la progresión de Aix. Los estudios realizados hasta la fecha muestran resultados heterogéneos al evaluar la rigidez arterial en población con infección por VIH probablemente debido a varios factores. Por un lado, la heterogeneidad de medidas y de análisis realizados, por otro lado, la mayoría de estudios recogen muestras pequeñas. Es posible que se requiera un seguimiento más prolongado de un número de personas mayor para encontrar diferencias significativas.

Por otro lado, los estudios más antiguos que recogerían pacientes tratados con los primeros fármacos antirretrovirales, con una mayor toxicidad conocida comparados con las opciones actuales, parecen recoger una mayor influencia del TAR sobre la rigidez arterial y el GIMc [265,313,324,327] en comparación con estudios más recientes. La menor toxicidad de los fármacos antirretrovirales actuales, el inicio precoz del tratamiento antirretroviral y el mejor control de la infección por VIH en general, probablemente se acompañen de una reducción del impacto de estos factores en la salud cardiovascular de las PVVIH que se traduzca en una disminución de los eventos cardiovasculares que presenten. Sin embargo, no debemos olvidar el importante impacto de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como el tabaquismo, que se amplifica en las PVVIH, en la salud cardiovascular de este



colectivo. Es fundamental insistir en un buen control de los factores de riesgo cardiovasculares y en el abandono del tabaquismo especialmente en esta población.

## **VI. Conclusiones**



- No se encontraron diferencias significativas en los cambios en colesterol total, LDL ni HDL en pacientes naïves tratados con atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir. Se observó un mayor aumento de triglicéridos, asociado a resistencia a la insulina, con atazanavir/ritonavir.
- La grasa corporal aumentó más en los pacientes naïves tratados con atazanavir/ritonavir en comparación a los tratados con darunavir/ritonavir. Se observó un mayor aumento de la grasa de extremidades y del tejido adiposo subcutáneo, pero no del tejido adiposo visceral.
- El grosor de la íntima media carotídea tendió a progresar más rápidamente en pacientes que recibieron darunavir/ritonavir. Sin embargo, la escala de riesgo cardiovascular de Framingham fue el único factor asociado con una mayor progresión tras ajustar por factores basales, lo que sugiere que, en esta población, a pesar de tener un riesgo cardiovascular bajo, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales tendrían un papel más importante que el tratamiento antirretroviral recibido u otros factores asociados a la infección por VIH en la progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica.
- El tratamiento antirretroviral inicial con inhibidores de proteasa potenciados no tuvo un impacto significativo en la evolución de la función vascular, medida a través del análisis de la onda de pulso.
- No encontramos relación entre los niveles de bilirrubina y la progresión de ateromatosis subclínica al inicio del tratamiento antirretroviral. Los niveles de bilirrubina no tuvieron un papel significativo en este contexto.
- En pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral virológicamente suprimidos, la sustitución del inhibidor de proteasa potenciado por dolutegravir no mostró cambios significativos en el grosor de la íntima media carotídea. Sin embargo, se observó una tendencia a cambios favorables en pacientes con mayor riesgo cardiovascular o cuando cambiaban a partir de un inhibidor de proteasa diferente a

darunavir o atazanavir, lo que sugiere que los pacientes con mayor riesgo cardiovascular podrían beneficiarse con esta estrategia de cambio de tratamiento.

- Los cambios en los marcadores de función vascular en pacientes que sustituyen un inhibidor de proteasa mostraron resultados heterogéneos y no significativos.
- El cambio a dolutegravir se asoció a descensos en sCD14, PCRus y LDL-oxidada, lo que teóricamente comportaría un beneficio a nivel cardiovascular, pero también a un descenso de la adiponectina lo que tendría un efecto opuesto. Es probable que más allá del perfil lipídico de cada fármaco antirretroviral existan otras interacciones a nivel metabólico, de inflamación o de otro tipo, que comporten diferentes impactos en la salud cardiovascular de esta población.
- El grosor de la íntima media carotídea y la velocidad de la onda de pulso fueron más discriminativos que el índice de aumento aórtico en pacientes con infección por VIH en diversos escenarios. El grosor de la íntima media carotídea y las medidas de función arterial evalúan aspectos diferentes de la salud cardiovascular que podrían afectarse de forma diferenciada por factores dependientes del VIH o del tratamiento antirretroviral.
- Los resultados encontrados sugieren que en el contexto actual, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales pueden tener un papel fundamental en la progresión de aterosclerosis subclínica más allá de factores relacionados con el VIH y del tratamiento antirretroviral utilizado.

## **VII. Bibliografía**



- 1 Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim* 2015; **1**:15035.
- 2 Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *Lancet* 2018; **392**:685–697.
- 3 Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; **220**:865–7.
- 4 Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; **220**:868–71.
- 5 VIH/sida. WHO. 2018.<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed 26 May2019).
- 6 European Centre for Disease Prevention and Control/ WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 - 2017 data. Copenhagen WHO Reg. Off. Eur. 2018. doi:10.2900/523723
- 7 Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT, *et al.* Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* 2008; **57**:1–12.
- 8 Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczar Palter D, M<sup>a</sup> Miró Meda J. *Guía práctica del SIDA : clínica, diagnóstico y tratamiento.* Antares; 2017. <https://www.casadellibro.com/libro-guia-practica-del-sida-clinica-diagnostico-y-tratamiento-2017/9788488825223/4782683> (accessed 21 Mar2019).
- 9 Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; **8**:311–7.
- 10 Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am* 2000; **14**:809–25, v–vi.
- 11 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. *N Engl J Med* 1998; **338**:853–860.
- 12 The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV-1–Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996–2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis* 2010; **50**:1387–1396.
- 13 Trickey A, May MT, Vehreschild J, Obel N, Gill MJ, Crane H, *et al.* Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy. *PLoS One* 2016; **11**:e0160460.
- 14 Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, *et al.* Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; **23**:1743–1753.
- 15 Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, Rosa A La, Sampson J, Wentworth D, *et al.* Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV for the INSIGHT SMART and ESPRIT study groups. *AIDS* 2010; **24**:697–706.
- 16 Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, *et al.* Serious



- Fatal and Nonfatal Non–AIDS-Defining Illnesses in Europe. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**:262–270.
- 17 Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, *et al.* Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation* 2018; **138**:1100–1112.
- 18 Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, *et al.* The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. *N Engl J Med* 1987; **317**:185–191.
- 19 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**:734–739.
- 20 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. *N Engl J Med* 1997; **337**:725–733.
- 21 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2011). 2011.<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyr2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf> (accessed 24 Mar2018).
- 22 EACS Guidelines, Version 6.0. 2011.[http://www.eacsociety.org/files/2011\\_eacsguidelines-v6.0-english\\_oct.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2011_eacsguidelines-v6.0-english_oct.pdf) (accessed 24 Mar2018).
- 23 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Dep. Heal. Hum. Serv. 2011; :1–167.
- 24 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). 2014.<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf> (accessed 12 May2014).
- 25 EACS Guidelines, Version 7.1. 2014.<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf> (accessed 24 Mar2018).
- 26 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2014.<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (accessed 24 Mar2018).
- 27 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2010). 2010.[http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyr2010\\_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyr2010_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf) (accessed 19 May2019).
- 28 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos

- infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012). 2012.<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyr2012-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf> (accessed 19 May2019).
- 29 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013). 2013.<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyr2013-TAR-adulto.pdf> (accessed 19 May2019).
- 30 Panel de expertos de Gesida y 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). 2015.<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf> (accessed 19 May2019).
- 31 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). 2016.<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf> (accessed 24 Mar2018).
- 32 Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). 2017.<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf> (accessed 19 May2019).
- 33 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). Published Online First: 2018.[http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida\\_TAR\\_Gesida\\_y\\_PNS\\_2018.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_Gesida_y_PNS_2018.pdf) (accessed 12 Jan2018).
- 34 Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019). 2019.[http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia\\_Tar\\_Gesida\\_Ene\\_2019.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf) (accessed 19 May2019).
- 35 Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* 2012; **20**:101–5.
- 36 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**:1787–1797.
- 37 Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, *et al*. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**:810–8.
- 38 World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317, Sept. 2015. 2017. doi:19 Jan 2014
- 39 Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, *et al*. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **33**:506–12.

- 40 Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, *et al.* Trends in Cardiovascular Disease Mortality Among Persons With HIV in New York City, 2001–2012. *Clin Infect Dis* 2016; **63**:1122–1129.
- 41 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.
- 42 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**:1228–1230.
- 43 Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, *et al.* Ischemic Heart Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007; **44**:1625–1631.
- 44 Drozd DR, Kitahata MM, Althoff KN, Zhang J, Gange SJ, Napravnik S, *et al.* Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared With the General Population. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; **75**:568–576.
- 45 Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, *et al.* Declining Relative Risk for Myocardial Infarction Among HIV-Positive Compared With HIV-Negative Individuals With Access to Care. *Clin Infect Dis* 2015; **60**:1278–1280.
- 46 Masiá M, Padilla S, García JA, Bernardino JI, Campins AA, Asensi V, *et al.* Decreasing rates of acute myocardial infarction in people living with HIV: a nationwide cohort study in Spain, 2004-2015. *HIV Med* 2018; **19**:491–496.
- 47 Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, *et al.* Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV* 2015; **2**:e288–e298.
- 48 Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, Longenecker CT, Hsue P, So-Armah K, *et al.* Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol* 2016; **117**:214–20.
- 49 Barnes RP, Lacson JCA, Bahrami H. HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2017; **19**:20.
- 50 Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, *et al.* HIV and Coronary Heart Disease. Time for a Better Understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**:511–523.
- 51 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; **30**:517–527.
- 52 Lifson AR, Lando HA. Smoking and HIV: Prevalence, Health Risks, and Cessation Strategies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; **9**:223–230.
- 53 Oh JY, Greene K, He H, Schafer S, Hedberg K. Population-based study of risk factors for coronary heart disease among HIV-infected persons. *Open AIDS J* 2012; **6**:177–80.
- 54 Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, *et al.* Cigarette Smoking Prevalence Among Adults With HIV Compared With the General Adult

- Population in the United States. *Ann Intern Med* 2015; **162**:335.
- 55 Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, *et al.* Mortality Attributable to Smoking Among HIV-1-Infected Individuals: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2013; **56**:727–734.
- 56 Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, *et al.* Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking. *Clin Infect Dis* 2015; **60**:1415–1423.
- 57 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**:40–8.
- 58 Smit M, van Zoest RA, Nichols BE, Vaartjes I, Smit C, van der Valk M, *et al.* Cardiovascular Disease Prevention Policy in Human Immunodeficiency Virus: Recommendations From a Modeling Study. *Clin Infect Dis* 2018; **66**:743–750.
- 59 Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, Rickenbach M, Sabin CA, El-Sadr W, *et al.* Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med* 2014; **15**:595–603.
- 60 Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, *et al.* Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies. *lancet HIV* 2019; **6**:e93–e104.
- 61 Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. Burden, Determinants, and Pharmacological Management of Hypertension in HIV-Positive Patients and Populations: A Systematic Narrative Review. *AIDS Rev* 2015; **17**:83–95.
- 62 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**:1120–1126.
- 63 Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-Infected Adults: Novel Pathophysiologic Mechanisms. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2018; :HYPERTENSIONAHA.118.10893.
- 64 Seaberg EC, Muñoz 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**:953–960.
- 65 Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2017; **11**:530–540.
- 66 Thiébaud R, El-Sadr WM, Friis-Møller 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.
- 67 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.
- 68 Alvaro-Meca A, Jiménez-García R, Jimenez-Trujillo I, Hernandez-Barrera V, de Miguel-

- Diez J, Resino S, *et al.* Fifteen-Year Trends in the Prevalence of Diabetes among Hospitalized HIV-Infected Patients in Spain (1997-2012). *PLoS One* 2016; **11**:e0161953.
- 69 Brener MI, Post WS, Haberlen SA, Zhang L, Palella FJ, Jacobson LP, *et al.* Comparison of Insulin Resistance to Coronary Atherosclerosis in Human Immunodeficiency Virus Infected and Uninfected Men (from the Multicenter AIDS Cohort Study). *Am J Cardiol* 2016; **117**:993–1000.
- 70 Hulgán T. Factors Associated With Insulin Resistance in Adults With HIV Receiving Contemporary Antiretroviral Therapy: a Brief Update. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018; :1–10.
- 71 Willig AL, Overton ET. Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016; **13**:289–296.
- 72 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.
- 73 The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; **373**:795–807.
- 74 Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* 2006; **355**:2283–2296.
- 75 Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Chao CR, Towner WJ, *et al.* Immunodeficiency and Risk of Myocardial Infarction Among HIV-Positive Individuals With Access to Care. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **65**:160–166.
- 76 Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, *et al.* Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis* 2010; **51**:435–447.
- 77 Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US healthcare system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**:615–9.
- 78 Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, *et al.* HIV Replication and Immune Status Are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals. *Clin Infect Dis* 2012; **55**:600–607.
- 79 Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, *et al.* Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008; **13**:177–87.
- 80 Sabin CA, Ryom L, De Wit S, Mocroft A, Phillips AN, Worm SW, *et al.* Associations between immune depression and cardiovascular events in HIV infection. *AIDS* 2013; **27**:2735–48.
- 81 DAD study group. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007; **356**:1723–1735.
- 82 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 collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; **17**:491–501.
- 83 Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; **352**:1685–1695.

- 84 Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2012; **205 Suppl**:S375–82.
- 85 Lo J, Plutzky J. The Biology of Atherosclerosis: General Paradigms and Distinct Pathogenic Mechanisms Among HIV-Infected Patients. *J Infect Dis* 2012; **205**:S368–S374.
- 86 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; **107**:499–511.
- 87 Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2008; **359**:1897–1908.
- 88 Kuller LH, Tracy R, Belloso W, Wit S De, Drummond F, Lane HC, *et al.* Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLoS Med* 2008; **5**:e203.
- 89 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**:e44454.
- 90 Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**:268–73.
- 91 Baker J, Quick H, Hullsiek K, Tracy R, Duprez D, Henry K, *et al.* Interleukin-6 and d-dimer levels are associated with vascular dysfunction in patients with untreated HIV infection. *HIV Med* 2010; **11**:608–609.
- 92 Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, Neaton JD, Grund B, Neuhaus J, *et al.* Interleukin 6 Is a Stronger Predictor of Clinical Events Than High-Sensitivity C-Reactive Protein or D-Dimer During HIV Infection. *J Infect Dis* 2016; **214**:408–416.
- 93 Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, Rezaeian P, Ketlogetswe K, Tracy R, *et al.* Inflammatory Markers Associated With Subclinical Coronary Artery Disease: The Multicenter AIDS Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2016; **5**:e003371.
- 94 Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, *et al.* T Cell Activation Is Associated with Lower CD4<sup>+</sup> T Cell Gains in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Sustained Viral Suppression during Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2003; **187**:1534–1543.
- 95 Zanni M V, Toribio M, Robbins GK, Burdo TH, Lu MT, Ishai AE, *et al.* Effects of Antiretroviral Therapy on Immune Function and Arterial Inflammation in Treatment-Naive Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *JAMA Cardiol* 2016; **1**:474–80.
- 96 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. *J Infect Dis* 2011; **203**:452–463.
- 97 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**:207–13.

- 98 Longenecker C, Funderburg N, Jiang Y, Debanne S, Storer N, Labbato D, *et al.* Markers of inflammation and CD8 T-cell activation, but not monocyte activation, are associated with subclinical carotid artery disease in HIV-infected individuals. *HIV Med* 2013; **14**:385–390.
- 99 Burdo TH, Lo J, Abbara S, Wei J, DeLelys ME, Preffer F, *et al.* Soluble CD163, a Novel Marker of Activated Macrophages, Is Elevated and Associated With Noncalcified Coronary Plaque in HIV-Infected Patients. *J Infect Dis* 2011; **204**:1227–1236.
- 100 Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, *et al.* Arterial Inflammation in Patients With HIV. *JAMA* 2012; **308**:379.
- 101 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.
- 102 Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, *et al.* HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS* 2009; **23**:589–96.
- 103 de Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, Cuda R. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004; **4**:213–22.
- 104 Baker J V, Hullsiek KH, Engen NW, Nelson R, Chetchotisakd P, Gerstoft J, *et al.* Early Antiretroviral Therapy at High CD4 Counts Does Not Improve Arterial Elasticity: A Substudy of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Trial. *Open forum Infect Dis* 2016; **3**:ofw213.
- 105 Stein JH, Currier JS, Hsue PY. Arterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection: what has imaging taught us? *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; **7**:515–25.
- 106 Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, *et al.* Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**:569–76.
- 107 Shankar SS, Dubé MP, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J* 2005; **150**:933.
- 108 Dubé MP, Shen C, Greenwald M, Mather KJ. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; **47**:567–74.
- 109 Flammer AJ, Vo NTT, Ledergerber B, Hermann F, Gämperli A, Huttner A, *et al.* Effect of atazanavir versus other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy on endothelial function in HIV-infected persons: randomised controlled trial. *Heart* 2009; **95**:385–90.
- 110 Murphy RL, Berzins B, Zala C, Fichtenbaum C, Dube MP, Guaraldi G, *et al.* Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; **24**:885–90.
- 111 Masiá M, Martínez E, Padilla S, Gatell JM, Gutiérrez F. Endothelial function in HIV-infected patients switching from a boosted protease inhibitor-based regimen to raltegravir: a substudy of the SPIRAL study. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**:409–13.

- 112 Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, *et al.* Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *AIDS* 2009; **23**:2021–7.
- 113 Wohl DA, Arnozy G, Fichtenbaum CJ, Campbell T, Taiwo B, Hicks C, *et al.* Comparison of cardiovascular disease risk markers in HIV-infected patients receiving abacavir and tenofovir: the nucleoside inflammation, coagulation and endothelial function (NICE) study. *Antivir Ther* 2013; **19**:141–147.
- 114 Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Underbakke GL, *et al.* Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004; **147**:E18.
- 115 Hürlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, Flepp M, Enseleit F, Béchir M, *et al.* Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart* 2006; **92**:110–2.
- 116 Freiberg MS, Chang C-CH, Skanderson M, McGinnis K, Kuller LH, Kraemer KL, *et al.* The Risk of Incident Coronary Heart Disease Among Veterans With and Without HIV and Hepatitis C. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; **4**:425–432.
- 117 Lichtner M, Cicconi P, Vita S, Cozzi-Lepri A, Galli M, Lo Caputo S, *et al.* Cytomegalovirus Coinfection Is Associated With an Increased Risk of Severe Non–AIDS-Defining Events in a Large Cohort of HIV-Infected Patients. *J Infect Dis* 2015; **211**:178–186.
- 118 DAD study group. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; **349**:1993–2003.
- 119 Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, *et al.* Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis* 2010; **201**:318–330.
- 120 Llibre JM, Hill A. Abacavir and cardiovascular disease: A critical look at the data. *Antiviral Res* 2016; **132**:116–121.
- 121 Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; **372**:646–55.
- 122 Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, *et al.* Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; **22**:1389–97.
- 123 Tomaka F, Lefebvre E, Sekar V, Van Baelen B, Vangeneugden T, Vandevoorde A, *et al.* Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers. *HIV Med* 2009; **10**:318–27.
- 124 Lee FJ, Tong WW, Richardson R, Mackenzie N, Carr A. Metabolic Effects of Ritonavir-boosted Atazanavir and Darunavir in HIVnegative Adults: A Randomised Comparison. *J AIDS Clin Res* 2014; **05**:284.
- 125 Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, *et al.* Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected



- subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; **28**:1184–95.
- 126 Chow D, Shikuma C, Ritchings C, Guo M, Rosenblatt L. Atazanavir and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* 2016; **5**:473–489.
- 127 Lafleur J, Bress AP, Rosenblatt L, Crook J, Sax PE, MYERS J, *et al.* Cardiovascular outcomes among HIV-infected veterans receiving atazanavir. *AIDS* 2017; :1.
- 128 Monforte A d'Arminio, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, *et al.* Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013; **27**:407–415.
- 129 Opsomer M, Dimitrova D, Verspeelt J, Purrington A, Chavers S, Pai H, *et al.* Evaluation of Cardiovascular Disease (CVD) Risk in HIV-1–infected Patients Treated With Darunavir/Ritonavir (DRV/r). 11th Annual American Conference for the Treatment of HIV, ACTHIV, Dallas, USA, April 20-22, 2017. Abstract ACTHIV18; 2017. [http://www.acthiv.org/2017\\_presentations/posters/1.pdf](http://www.acthiv.org/2017_presentations/posters/1.pdf) (accessed 15 Oct2017).
- 130 Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, *et al.* Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV* 2018; **5**:e291–e300.
- 131 Estrada V, Monge S, Gómez-Garre MD, Sobrino P, Masiá M, Berenguer J, *et al.* Relationship between plasma bilirubin level and oxidative stress markers in HIV-infected patients on atazanavir- vs. efavirenz-based antiretroviral therapy. *HIV Med* 2016; **17**:653–61.
- 132 Marconi VC, Duncan MS, So-Armah K, Re V Lo, Lim JK, Butt AA, *et al.* Bilirubin Is Inversely Associated With Cardiovascular Disease Among HIV-Positive and HIV-Negative Individuals in VACS (Veterans Aging Cohort Study). *J Am Heart Assoc* 2018; **7**.<http://ahajournals.org> (accessed 26 May2019).
- 133 Stein JH, Ribaldo HJ, Hodis HN, Brown TT, Tran TTT, Yan M, *et al.* A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS* 2015; **29**:1775–83.
- 134 Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner K-H. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res* 2013; **52**:193–205.
- 135 Dekker D, Dorresteyn MJ, Pijnenburg M, Heemskerk S, Rasing-Hoogveld A, Burger DM, *et al.* The bilirubin-increasing drug atazanavir improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; **31**:458–63.
- 136 Kunutsor SK, Bakker SJL, Gansevoort RT, Chowdhury R, Dullaart RPF. Circulating Total Bilirubin and Risk of Incident Cardiovascular Disease in the General PopulationSignificance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; **35**:716–724.
- 137 Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 2000; **46**:1723–7.
- 138 Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, *et al.* Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; **46**:125–33.

- 139 Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, *et al.* Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; **24**:1697–707.
- 140 Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, *et al.* Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010; **375**:396–407.
- 141 Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy D, Torti C, Orkin C, *et al.* Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; **381**:735–743.
- 142 Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; **383**:2222–2231.
- 143 DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina J-M, Gathe J, Ramanathan S, *et al.* Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-. *Lancet* 2012; **379**:2429–2438.
- 144 Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, *et al.* Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **67**:52–8.
- 145 Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Santoro A. HIV-Associated Lipodystrophy: Impact of Antiretroviral Therapy. *Drugs* 2013; **73**:1431–1450.
- 146 Domingo P, Estrada V, López-Aldeguer J, Villaroya F, Martínez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; **14**:112–23.
- 147 Stanley TL, Grinspoon SK. Body Composition and Metabolic Changes in HIV-Infected Patients. *J Infect Dis* 2012; **205**:S383–S390.
- 148 Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; **14**:F25–32.
- 149 Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, *et al.* Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; **357**:592–598.
- 150 Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998; **12**:1735–44.
- 151 Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, *et al.* Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004; **18**:1029–36.
- 152 Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, *et al.* A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue

- in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006; **20**:2043–2050.
- 153 Ribera E, Paradiñeiro JC, Curran A, Sauleda S, García-Arumí E, Castella E, *et al.* Improvements in subcutaneous fat, lipid profile, and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipoatrophy when stavudine is switched to tenofovir (LIPOTEST study). *HIV Clin Trials* 2008; **9**:407–17.
- 154 Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, *et al.* A Randomized Comparative Trial of Continued Zidovudine/Lamivudine or Replacement With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine in Efavirenz-Treated HIV-1-Infected Individuals. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**:562–568.
- 155 Ribera E, Larrousse M, Curran A, Negrodo E, Clotet B, Estrada V, *et al.* Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipoatrophy: the RECOMB study. *HIV Med* 2013; **14**:327–336.
- 156 Martínez E, Ribera E, Clotet B, Estrada V, Sanz J, Berenguer J, *et al.* Switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine improves fat distribution as measured by fat mass ratio. *HIV Med* 2015; **16**:370–374.
- 157 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). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Actualización Febrero 2017. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional. Published Online First: 2017.[http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones\\_Metabolicas\\_y\\_RCV\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf) (accessed 26 Oct2017).
- 158 Sam S. Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; **33**. doi:10.1515/hmbci-2018-0014
- 159 McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential Fat Deposition in Subcutaneous Versus Visceral Depots Is Associated with Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**:E1756–E1760.
- 160 Patel P, Abate N, Patel P, Abate N. Body Fat Distribution and Insulin Resistance. *Nutrients* 2013; **5**:2019–2027.
- 161 Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care* 2009; **32**:1068–75.
- 162 Ng JM, Azuma K, Kelley C, Pencek R, Radikova Z, Laymon C, *et al.* PET imaging reveals distinctive roles for different regional adipose tissue depots in systemic glucose metabolism in nonobese humans. *Am J Physiol Metab* 2012; **303**:E1134–E1141.
- 163 Moyle GJ, Hardy H, Farajallah A, DeGrosky M, McGrath D. Comparison of Body Composition Changes Between Atazanavir/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir Each in Combination with Tenofovir/Emtricitabine in Antiretroviral-Naïve Patients with HIV-1 Infection. *Clin Drug Investig* 2014; **34**:287–296.
- 164 Vrouenraets S, Wit F, Fernandez Garcia E, Moyle G, Jackson A, Allavena C, *et al.* Randomized comparison of metabolic and renal effects of saquinavir/r or atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2011; **12**:620–631.

- 165 Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, *et al.* Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; **23**:1109–18.
- 166 Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, *et al.* Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012; **26**:475–81.
- 167 Lake JE, Stanley TL, Apovian CM, Bhasin S, Brown TT, Capeau J, *et al.* Practical Review of Recognition and Management of Obesity and Lipohypertrophy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis Clin Infect Dis* ® 2017; **64**:1422–1431.
- 168 Gelpi M, Afzal S, Fuchs A, Lundgren J, Knudsen AD, Drivsholm N, *et al.* Prior exposure to thymidine analogs and didanosine is associated with long-lasting alterations in adipose tissue distribution and cardiovascular risk factors. *AIDS* 2019; **33**:675–683.
- 169 Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, B. *Cerebrovasc Dis* 2012; **34**:290–6.
- 170 Framingham Heart Study. Cardiovascular Disease (10-year risk). <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/> (accessed 1 Apr2019).
- 171 ACC/AHA ASCVD Risk Calculator. <http://www.cvriskcalculator.com/> (accessed 1 Apr2019).
- 172 SCORE Risk Charts. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts> (accessed 1 Apr2019).
- 173 Calculadora de risc cardiovascular REGICOR. <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1> (accessed 1 Apr2019).
- 174 Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, *et al.* Prevalence and Progression of Subclinical Atherosclerosis in Younger Adults With Low Short-Term but High Lifetime Estimated Risk For Cardiovascular Disease. *Circulation* 2009; **119**:382–389.
- 175 Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; **7**:1025–1038.
- 176 Øyegarden H. Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc* 2017; **6**. doi:10.1161/JAHA.116.005313
- 177 Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb A J Vasc Biol* 1991; **11**:1245–1249.
- 178 Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, *et al.* Association of Carotid Artery Intima-Media Thickness, Plaques, and C-Reactive Protein With Future Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Circulation* 2007; **116**:32–38.
- 179 Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, *et al.* Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; **146**:483–494.

- 180 Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range. *Stroke* 2006; **37**:87–92.
- 181 Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005; **257**:430–437.
- 182 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; **96**:1432–7.
- 183 Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, *et al.* Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals. *JAMA* 2012; **308**:788.
- 184 Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; **31**:2041–2048.
- 185 Lau K-K, Chan Y-H, Yiu K-H, Tam S, Li S-W, Lau C-P, *et al.* Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham Risk Score for prediction of coronary events in subjects of low–intermediate risk. *Postgrad Med J* 2008; **84**:153–157.
- 186 Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 2007; **115**:459–467.
- 187 Simon A, Megnien J-L, Chironi G. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; **30**:182–185.
- 188 Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, *et al.* Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; **308**:796–803.
- 189 Polak JF, Szklo M, O’Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness Score, Positive Coronary Artery Calcium Score, and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2017; **6**. doi:10.1161/JAHA.116.004612
- 190 Polak JF, O’Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD. *Glob Heart* 2016; **11**:295–312.e3.
- 191 Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, *et al.* Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**:1600–1607.
- 192 Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen M-L, *et al.* Carotid Atherosclerosis Is a Stronger Predictor of Myocardial Infarction in Women Than in Men. *Stroke* 2007; **38**:2873–2880.
- 193 Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; **220**:128–133.
- 194 Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, *et al.* Carotid intima-

- media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011; **219**:917–924.
- 195 Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, De Faire U, Humphries SE, Smit AJ, *et al.* Measurements of Carotid Intima-Media Thickness and of Interadventitia Common Carotid Diameter Improve Prediction of Cardiovascular Events Results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in . *JAC* 2012; **60**:1489–1499.
- 196 Brinjikji W, Huston J, Rabinstein AA, Kim G-M, Lerman A, Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg* 2016; **124**:27–42.
- 197 Murray CSG, Nahar T, Kalashyan H, Becher H, Nanda NC. Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography* 2018; **35**:2079–2091.
- 198 Rafailidis V, Chrysogonidis I, Tegos T, Kouskouras K, Charitanti-Kouridou A. Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature. *Insights Imaging* 2017; **8**:213–225.
- 199 Pereira RT, Betriu A, Alves R. Non-invasive imaging techniques and assessment of carotid vasa vasorum neovascularization: Promises and pitfalls. *Trends Cardiovasc Med* 2018; **29**:71–80.
- 200 Biondi-Zoccai G, Mastrangeli S, Romagnoli E, Peruzzi M, Frati G, Roeber L, *et al.* What We Have Learned from the Recent Meta-analyses on Diagnostic Methods for Atherosclerotic Plaque Regression. *Curr Atheroscler Rep* 2018; **20**:2.
- 201 Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, *et al.* Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; **379**:2053–2062.
- 202 Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, *et al.* Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; **75**:455–9.
- 203 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, *et al.* Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998; **97**:1784–90.
- 204 De Groot E, Jukema † J Wouter, Montauban Van Swijndregt AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RGA, Van Der Steen AFW, *et al.* B-Mode Ultrasound Assessment of Pravastatin Treatment Effect on Carotid and Femoral Artery Walls and Its Correlations With Coronary Arteriographic Findings: A Report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). ; 1998. doi:10.1016/S0735-1097(98)00170-3
- 205 Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)* 2001; **357**:577–81.
- 206 Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol.

- Circulation* 2002; **106**:2055–2060.
- 207 Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, *et al.* Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996; **101**:627–34.
- 208 Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, *et al.* Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; **90**:1679–87.
- 209 Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O’Leary DH, *et al.* Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. *JAMA* 2007; **297**:1344.
- 210 Doneen AL, Bale BF. Carotid Intima-Media Thickness Testing as an Asymptomatic Cardiovascular Disease Identifier and Method for Making Therapeutic Decisions. *Postgrad Med* 2013; **125**:108–123.
- 211 Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006; **22**:2243–50.
- 212 Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, *et al.* Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; **358**:1431–43.
- 213 Stanton A V, Chapman JN, Mayet J, Sever PS, Poulter NR, Hughes AD, *et al.* Effects of blood pressure lowering with amlodipine or lisinopril on vascular structure of the common carotid artery. *Clin Sci (Lond)* 2001; **101**:455–64.
- 214 Ludwig M, Stapff M, Ribeiro A, Fritschka E, Tholl U, Smith RD, *et al.* Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study. *Clin Ther* 2002; **24**:1175–93.
- 215 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, *et al.* Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; **102**:1503–10.
- 216 Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lübben G, Konrad T, *et al.* Pioglitazone Decreases Carotid Intima-Media Thickness Independently of Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005; **111**:2525–2531.
- 217 Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhisa M, *et al.* Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; **47**:1906–1913.
- 218 Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, Yoshii H, Onuma T, Kuribayashi N, *et al.* Sitagliptin Attenuates the Progression of Carotid Intima-Media Thickening in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes: The Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation (SPIKE). *Diabetes Care* 2016; **39**:455–464.
- 219 Tanaka A, Kawaguchi A, Oyama J, Ishizu T, Ito H, Fukui J, *et al.* Differential effect of concomitant antidiabetic agents on carotid atherosclerosis: a subgroup analysis of the

- PROLOGUE study. *Heart Vessels* 2019; **34**:375–384.
- 220 Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T, *et al.* Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care* 2016; **39**:139–148.
- 221 Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, *et al.* Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* 2013; **227**:349–354.
- 222 Rizzo M, Rizvi AA, Maria Patti A, Nikolic D, Vincenza Giglio R, Castellino G, *et al.* Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; **15**:162.
- 223 Patti AM, Nikolic D, Magan-Fernandez A, Giglio RV, Castellino G, Chianetta R, *et al.* Exenatide once-weekly improves metabolic parameters, endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients with type-2 diabetes: An 8-month prospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; **149**:163–169.
- 224 Irace C, Casciaro F, Scavelli FB, Oliverio R, Cutruzzolà A, Cortese C, *et al.* Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy. *Cardiovasc Diabetol* 2018; **17**:52.
- 225 Peters SAE, den Ruijter HM, Grobbee DE, Bots ML. Results from a carotid intima-media thickness trial as a decision tool for launching a large-scale morbidity and mortality trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; **6**:20–5.
- 226 Espeland MA, O'leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. Published Online First: 2005. doi:10.1186/1468-6708-6-3
- 227 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; **34**:2159–219.
- 228 Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza Fernando Civeira P, España Z. Grosor íntima-media carotídeo en sujetos sin factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2010; **63**:97–102.
- 229 Calmarza P, Trejo JM, Lapresta C, López P. Grosor íntima-media en una muestra de mediana-avanzada edad de la población general española. *Clínica e Investig en Arterioscler* 2015; **27**:111–117.
- 230 Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, *et al.* Ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc)* 2005; **125**:770–774.
- 231 Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Basagaña X, Martí R, *et al.* Carotid Intima-media Thickness in the Spanish Population: Reference Ranges and Association With Cardiovascular Risk Factors. *Rev española Cardiol (English ed)* 2012; **65**:1086–93.
- 232 Grau M, Subirana I, Marrugat J, Elosua R. Percentiles of Carotid Intima-media Thickness



- in a Spanish Population With and Without Cardiovascular Risk Factors. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2013; **66**:749–751.
- 233 Sinning C, Wild PS, Echevarria FMO, Wilde S, Schnabel R, Lubos E, *et al.* Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study). *Am J Cardiol* 2011; **107**:1841–7.
- 234 Tosetto A, Prati P, Baracchini C, Manara R, Rodeghiero F. Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project. *J Thromb Haemost* 2005; **3**:1224–1230.
- 235 Ciccone MM, Balbarini A, Teresa Porcelli M, Santoro D, Cortese F, Scicchitano P, *et al.* Carotid artery intima-media thickness: normal and percentile values in the Italian population (camp study). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; **18**:650–5.
- 236 Mirza W, Arain MA, Ali A, Bari V, Ali MK, Fatima K. Carotid Intima Media Thickness Percentiles for Pakistani Population. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017; **27**:584–586.
- 237 Besir FH, Yazgan S, Celbek GG, Aydin M, Yazgan O, Erkan ME, *et al.* Normal values correlates of carotid intima- media thickness and affecting parameters in healthy adults. *Anadolu Kardiyol Dergisi/The Anatol J Cardiol* 2012; **12**:427–33.
- 238 Lee Y-H, Shin M-H, Kweon S-S, Nam H-S, Park K-S, Choi J-S, *et al.* Normative and mean carotid intima-media thickness values according to metabolic syndrome in Koreans: The Namwon Study. *Atherosclerosis* 2014; **234**:230–236.
- 239 Youn YJ, Lee NS, Kim J-Y, Lee J-W, Sung J-K, Ahn S-G, *et al.* Normative Values and Correlates of Mean Common Carotid Intima-Media Thickness in the Korean Rural Middle-aged Population: The Atherosclerosis Risk of Rural Areas in Korea General Population (ARIRANG) Study. *J Korean Med Sci* 2011; **26**:365.
- 240 Diaz A, Bia D, Zócalo Y, Manterola H, Larrabide I, Lo Vercio L, *et al.* Carotid Intima Media Thickness Reference Intervals for a Healthy Argentinean Population Aged 11–81 Years. *Int J Hypertens* 2018; **2018**:1–13.
- 241 Pastorius CA, Medina-Lezama J, Corrales-Medina F, Bernabé-Ortiz A, Paz-Manrique R, Salinas-Najarro B, *et al.* Normative values and correlates of carotid artery intima-media thickness and carotid atherosclerosis in Andean-Hispanics: The Prevencion Study. *Atherosclerosis* 2010; **211**:499–505.
- 242 Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, *et al.* Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; **24**:1297–304.
- 243 Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* 2013; **34**:2368–2380.
- 244 Liao X, Norata GD, Polak JF, Stehouwer C DA, Catapano A, Rundek T, *et al.* Normative values for carotid intima media thickness and its progression: Are they transferrable outside of their cohort of origin? *Eur J Prev Cardiol* 2016; **23**:1165–1173.
- 245 Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, *et al.* Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; **196**:720–726.

- 246 Grunfeld C, Delaney JAC, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, *et al.* Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; **23**:1841–9.
- 247 Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, *et al.* Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; **109**:1603–8.
- 248 Cristofaro M, Cicalini S, Busi Rizzi E, Schinina V, Petrosillo N, Bibbolino C. Ultrasonography in lesions of the carotid vessels in HIV positive patients. *Radiol Med* 2011; **116**:61–70.
- 249 Hsue PY, 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**:jah3–e000422.
- 250 Desvarieux M, Boccara F, Meynard J-L, Bastard J-P, Mallat Z, Charbit B, *et al.* Infection duration and inflammatory imbalance are associated with atherosclerotic risk in HIV-infected never-smokers independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; **27**:2603–14.
- 251 Godoi ETAM, Brandt CT, Lacerda HR, Godoi JTAMJTAM, Oliveira DC de, Costa GFAS, *et al.* Intima-Media Thickness in the Carotid and Femoral Arteries for Detection of Arteriosclerosis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals. *Arq Bras Cardiol* 2016; **108**:3–11.
- 252 LaBounty TM, Hardy WD, Fan Z, Yumul R, Li D, Dharmakumar R, *et al.* Carotid artery thickness is associated with chronic use of highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus: A 3.0 Tesla magnetic resonance imaging study. *HIV Med* 2016; **17**:516–523.
- 253 Eckard AR, Raggi P, Ruff JH, O’Riordan MA, Rosebush JC, Labbato D, *et al.* Arterial stiffness in HIV-infected youth and associations with HIV-related variables. *Virulence* 2017; **8**:1265–1273.
- 254 Krikke M, Arends JE, Van Lelyveld S, Hoepelman A, Visseren F. Greater carotid intima media thickness at a younger age in HIV-infected patients compared with reference values for an uninfected cohort. *HIV Med* 2017; **18**:275–283.
- 255 Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq Bras Cardiol* 2018; **110**:402–410.
- 256 Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, *et al.* Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007; **21**:1137–45.
- 257 Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, *et al.* Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS* 2008; **22**:1615–24.
- 258 Kristoffersen US, Lebech A-M, Wiinberg N, Petersen CL, Hasbak P, Gutte H, *et al.* Silent Ischemic Heart Disease and Pericardial Fat Volume in HIV-Infected Patients: A Case-Control Myocardial Perfusion Scintigraphy Study. *PLoS One* 2013; **8**:e72066.
- 259 Hanna DB, Post WS, Deal JA, Hodis HN, Jacobson LP, Mack WJ, *et al.* HIV Infection Is Associated With Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Clin Infect Dis* 2015; **61**:640–50.

- 260 Hanna DB, Guo M, Bůžková P, Miller TL, Post WS, Stein JH, *et al.* HIV infection and carotid artery intima-media thickness: Pooled analyses across five cohorts of the NHLBI HIV-CVD Collaborative. *Clin Infect Dis* 2016; **63**:249–56.
- 261 Pacheco AG, Grinsztejn B, Fonseca M de JM da, Griep RH, Lotufo P, Bensenor I, *et al.* HIV Infection Is Not Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Brazil: A Cross-Sectional Analysis from the INI/ELSA-Brasil Study. *PLoS One* 2016; **11**:e0158999.
- 262 Kirichenko T V., Myasoedova VA, Shimonova TE, Melnichenko AA, Sviridov D, Sobenin IA, *et al.* Atherosclerosis in subjects newly diagnosed with human immunodeficiency virus infection. *Biosci Rep* 2018; **38**:BSR20180597.
- 263 Taramasso L, Mirabella M, Cappadona F, Bonino B, Riccardi N, Cenderello G, *et al.* Hypertensive Versus HIV-infected Patients: Who Has the Greatest Target Organ Damage? Comparison of Carotid Plaque Prevalence, Intima Media Thickness and Renal Resistive Index in the Two Groups of Patients. *Curr Hypertens Rev* 2018; **14**:48–55.
- 264 Putcharoen O, Pleumkanitkul S, Chutinet A, Vongsayan P, Samajarn J, Sophonphan J, *et al.* Comparable carotid intima-media thickness among long-term virologically suppressed individuals with HIV and those without HIV in Thailand. *J virus Erad* 2019; **5**:23–27.
- 265 Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2009; **95**:1826–35.
- 266 Sun D, Wu Y, Yuan Y, Wang Y, Liu W, Yang J. Is the atherosclerotic process accentuated under conditions of HIV infection, antiretroviral therapy, and protease inhibitor exposure? Meta-analysis of the markers of arterial structure and function. *Atherosclerosis* 2015; **242**:109–116.
- 267 Johnsen S, Dolan SE, Fitch K V, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, *et al.* Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:4916–24.
- 268 Hsue PY, Ordovas K, Lee T, Reddy G, Gotway M, Schnell A, *et al.* Carotid intima-media thickness among human immunodeficiency virus-infected patients without coronary calcium. *Am J Cardiol* 2012; **109**:742–7.
- 269 Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, *et al.* Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; **19**:927–33.
- 270 Maggi P, Perilli F, Lillo A, Carito V, Epifani G, Bellacosa C, *et al.* An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coron Artery Dis* 2007; **18**:23–29.
- 271 Baker J V, Henry WK, Patel P, Bush TJ, Conley LJ, Mack WJ, *et al.* Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis* 2011; **53**:826–35.
- 272 Bernal E, Martinez M, Torres A, Guillamón F, Alcaraz A, Alcaraz MJ, *et al.* T cell senescence predicts subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients similarly to traditional cardiovascular risk factors. *Antiviral Res* 2019; **162**:163–170.

- 273 Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Muñoz Á, Marín I, Masiá M, Gutiérrez F, *et al.* The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; **32**:648–653.
- 274 Dirajlal-Fargo S, Kulkarni M, Bowman E, Shan L, Sattar A, Funderburg N, *et al.* Serum Albumin Is Associated With Higher Inflammation and Carotid Atherosclerosis in Treated Human Immunodeficiency Virus Infection. *Open Forum Infect Dis* 2018; **5**:ofy291.
- 275 Hanna DB, Lin J, Post WS, Hodis HN, Xue X, Anastos K, *et al.* Association of Macrophage Inflammation Biomarkers With Progression of Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis in HIV-Infected Women and Men. *J Infect Dis* 2017; **215**:1352–1361.
- 276 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* 2009; **23**:1059–67.
- 277 Huff H, Merchant A, Lonn E, Pullenayegum E, Smaill F, Smieja M. Vitamin D and progression of carotid intima-media thickness in HIV-positive Canadians. *HIV Med* 2018; **19**:143–151.
- 278 Kaplan RC, Landay AL, Hodis HN, Gange SJ, Norris PJ, Young M, *et al.* Potential cardiovascular disease risk markers among HIV-infected women initiating antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **60**:359–68.
- 279 Lidón F, Padilla S, García JA, Fernández M, García J, Ortiz de la Tabla V, *et al.* Contribution of Human Herpesvirus 8 and Herpes Simplex Type 2 to Progression of Carotid Intima-Media Thickness in People Living With HIV. *Open Forum Infect Dis* 2019; **6**:ofz041.
- 280 Mangili A, Polak JF, Skinner SC, Gerrior J, Sheehan H, Harrington A, *et al.* HIV infection and progression of carotid and coronary atherosclerosis: the CARE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **58**:148–53.
- 281 Masiá M, Robledano C, Ortiz de la Tabla V, Antequera P, López N, Gutiérrez F. Increased Carotid Intima-Media Thickness Associated with Antibody Responses to Varicella-Zoster Virus and Cytomegalovirus in HIV-Infected Patients. *PLoS One* 2013; **8**:e64327.
- 282 Mercié P, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, *et al.* Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2005; **6**:380–7.
- 283 Moran CA, Sheth AN, Mehta CC, Hanna DB, Gustafson DR, Plankey MW, *et al.* The association of C-reactive protein with subclinical cardiovascular disease in HIV-infected and HIV-uninfected women. *AIDS* 2018; **32**:1.
- 284 Muccini C, Galli L, Poli A, Carbone A, Maillard M, Giusti MC, *et al.* Brief Report. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **79**:617–623.
- 285 Sinha A, Ma Y, Scherzer R, Rahalkar S, Neilan BD, Crane H, *et al.* Carnitine Is Associated With Atherosclerotic Risk and Myocardial Infarction in HIV-Infected Adults. *J Am Heart Assoc* 2019; **8**:e011037.
- 286 Subramanya V, McKay HS, Brusca RM, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, *et al.* Inflammatory biomarkers and subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected and HIV-uninfected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS One* 2019; **14**:e0214735.

- 287 Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman AIM, Visseren FLJ, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-. *HIV Med* 2016; **17**:289–97.
- 288 Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; **388**:2532–2561.
- 289 Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, McComsey GA. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS* 2016; **30**:2195–2203.
- 290 Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Trapani FF, Salvadori C, Magistrelli E, *et al.* Two-Year Treatment with Rosuvastatin Reduces Carotid Intima-Media Thickness in HIV Type 1-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy with Asymptomatic Atherosclerosis and Moderate Cardiovascular Risk. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; **29**:547–556.
- 291 Grinspoon SK, Fitch K V, Overton ET, Fichtenbaum CJ, Zanni M V, Aberg JA, *et al.* Rationale and design of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE). *Am Heart J* 2019; **212**:23–35.
- 292 Phan BAP, Weigel B, Ma Y, Scherzer R, Li D, Hur S, *et al.* Utility of 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines in HIV-Infected Adults With Carotid Atherosclerosis. *Clinical Perspective*. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; **10**:e005995.
- 293 Zanni M V, Fitch K V, Feldpausch M, Han A, Lee H, Lu MT, *et al.* 2013 American College of Cardiology/American Heart Association and 2004 Adult Treatment Panel III cholesterol guidelines applied to HIV-infected patients with/without subclinical high-risk coronary plaque. *AIDS* 2014; **28**:2061–70.
- 294 Saumoy M, Di Yacovo S, Ferrer E, Imaz A, Garcia B, Vila A, *et al.* Subclinical Atherosclerosis in Virologically Suppressed HIV-infected Patients: Risk Factors and Usefulness in Cardiovascular Risk Stratification. Milan: European AIDS Conference; 2017. p. Abstract PE11/35.
- 295 Jeroncic A, Gunjaca G, Mrsic DB, Mudnic I, Brizic I, Polasek O, *et al.* Normative equations for central augmentation index: assessment of inter-population applicability and how it could be improved. *Sci Rep* 2016; **6**:27016.
- 296 Townsend RR. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization. *Pulse* 2016; **4**:3–7.
- 297 Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, *et al.* Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *Hypertension* 2015; **66**:698–722.
- 298 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; **27**:2588–605.
- 299 Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values." *Eur Heart J* 2010; **31**:2338–2350.

- 300 Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, *et al.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; **30**:445–448.
- 301 Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; **31**:1865–1871.
- 302 Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**:636–46.
- 303 Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; **121**:505–11.
- 304 Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, *et al.* Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiol Res Pract* 2011; **2011**:253758.
- 305 Wang K-L, Cheng H-M, Sung S-H, Chuang S-Y, Li C-H, Spurgeon HA, *et al.* Wave Reflection and Arterial Stiffness in the Prediction of 15-Year All-Cause and Cardiovascular Mortalities A Community-Based Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2010; **55**:799–805.
- 306 Luo L, Han Y, Song X, Zhu T, Zeng Y, Li T. HIV Clinical Trials CD16-expressing monocytes correlate with arterial stiffness in HIV-infected ART-naïve men CD16-expressing monocytes correlate with arterial stiffness in HIV-infected ART-naïve men. *HIV Clin Trials* 2018; **19**:39–45.
- 307 Kooij KW, Schouten J, Wit FWNMM, van der Valk M, Kootstra NA, Stolte IG, *et al.* Difference in aortic stiffness between treated middle-aged HIV type 1-infected and uninfected individuals largely explained by traditional cardiovascular risk factors, with an additional contribution of prior advanced immunodeficiency. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**:55–62.
- 308 Lemogoum D, Ngatchou W, Van De Borne P, Ndobu V, Leeman M, Yagnigni E, *et al.* Cardiometabolic Phenotype and Arterial Stiffness in HIV-Positive Black African Patients Keywords Metabolic Syndrome; Pulse Wave Velocity; Arterial Stiffness; Human Immunodeficiency Virus Infection; Black Cameroonian Patients. *Open J Prev Med* 2014; **4**:182–192.
- 309 Rider OJ, Asaad M, Ntusi N, Wainwright E, Clutton G, Hancock G, *et al.* HIV is an independent predictor of aortic stiffness. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; **16**:57.
- 310 Maloberti A, Giannattasio C, Dozio D, Betelli M, Villa P, Nava S, *et al.* Metabolic Syndrome in Human Immunodeficiency Virus-Positive Subjects: Prevalence, Phenotype, and Related Alterations in Arterial Structure and Function. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; **11**:403–411.
- 311 Eira M, Bensenor IM, Dorea EL, Cunha RS, Mill JG, Lotufo PA. Potent antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection increases aortic stiffness. *Arq Bras Cardiol* 2012; **99**:1100–7.
- 312 Schillaci G, De Socio GVL, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, *et al.* Aortic Stiffness

- in Untreated Adult Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Hypertension* 2008; **52**:308–313.
- 313 Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, Lazar JM, Hodis HN, Mack WJ, *et al.* Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke* 2010; **41**:2163–70.
- 314 Baker J V, Duprez D, Rapkin J, Hullsiek KH, Quick H, Grimm R, *et al.* Untreated HIV infection and large and small artery elasticity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **52**:25–31.
- 315 Moreira RC, Mill JG, Grinsztejn B, Veloso V, Fonseca M de J, Griep RH, *et al.* HIV Infection Is Not Associated With Aortic Stiffness. Traditional Cardiovascular Risk Factors Are the Main Determinants—Cross-sectional Results of INI-ELSA-BRASIL. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **78**:73–81.
- 316 Maia-Leite LH, Catez E, Boyd A, Haddour N, Curjol A, Lang S, *et al.* Aortic stiffness aging is influenced by past profound immunodeficiency in HIV-infected individuals: results from the EVAS-HIV (EValuation of Aortic Stiffness in HIV-infected individuals). *J Hypertens* 2016; **34**:1338–46.
- 317 Fourie CMT, Schutte AE, Smith W, Kruger A, Van Rooyen JM. Endothelial activation and cardiometabolic profiles of treated and never-treated HIV infected Africans. *Atherosclerosis* 2015; **240**:154–160.
- 318 Gleason RL, Caulk AW, Seifu D, Parker I, Vidakovic B, Getenet H, *et al.* Current Efavirenz (EFV) or ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) use correlates with elevated markers of atherosclerosis in HIV-infected subjects in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One* 2015; **10**:e0117125.
- 319 Echeverría P, Bonjoch A, Moltó J, Jou A, Puig J, Ornelas A, *et al.* Pulse wave velocity as index of arterial stiffness in HIV-infected patients compared with a healthy population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **65**:50–6.
- 320 Monteiro P, Miranda-Filho DB, Bandeira F, Lacerda HR, Chaves H, Albuquerque MFPM, *et al.* Is arterial stiffness in HIV-infected individuals associated with HIV-related factors? *Brazilian J Med Biol Res* 2012; **45**:818–26.
- 321 Leite LHM, Cohen A, Boccard F. HIV infection and aortic stiffness. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; **110**:495–502.
- 322 Maloberti A, Dozio D, Betelli M, Bandera A, Squillace N, Gori A, *et al.* Brachial and central blood pressure in HIV-infected subjects. *Hypertens Res* 2015; **38**:405–12.
- 323 van Vonderen MGA, Smulders YM, Stehouwer CDA, Danner SA, Gundy CM, Vos F, *et al.* Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **50**:153–61.
- 324 Sevastianova K, Sutinen J, Westerbacka J, Ristola M, Yki-Järvinen H. Arterial stiffness in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005; **10**:925–35.
- 325 Ho JE, Deeks SG, Hecht FM, Xie Y, Schnell A, Martin JN, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS* 2010; **24**:1897–905.

- 326 Zeng Y, Ye Y-C, Luo L, Qiu Z-F, Han Y, Li X-M, *et al.* Premature atherosclerosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chin Med J* 2010; **123**:3396–3399.
- 327 Schillaci G, De Socio GVLL, Pirro M, Savarese G, Mannarino MR, Baldelli F, *et al.* Impact of Treatment With Protease Inhibitors on Aortic Stiffness in Adult Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**:2381–2385.
- 328 Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, *et al.* Efficacy and Tolerability of 3 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor–Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naive Volunteers Infected With HIV-1. *Ann Intern Med* 2014; **161**:461.
- 329 Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, McComsey GA, Godfrey C, *et al.* Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015; **60**:1842–51.
- 330 Li N, Fu J, Koonen DP, Kuivenhoven JA, Snieder H, Hofker MH. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis* 2014; **233**:130–138.
- 331 Saumoy M, Ordóñez-Llanos J, Martínez E, Ferrer E, Domingo P, Ribera E, *et al.* Atherogenic properties of lipoproteins in HIV patients starting atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir: a substudy of the ATADAR randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**:1130–8.
- 332 Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic Review: Association of Low-Density Lipoprotein Subfractions With Cardiovascular Outcomes. *Ann Intern Med* 2009; **150**:474.
- 333 Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**:1536–1544.
- 334 Ferrer E, del Rio L, Martínez E, Curto J, Domingo P, Ribera E, *et al.* Impact of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on body fat redistribution in virologically suppressed HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; **27**:1061–5.
- 335 McComsey GA, Moser C, Currier J, Ribaldo HJ, Paczuski P, Dubé MP, *et al.* Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* 2016; **62**:853–62.
- 336 Glesby MJ, Hanna DB, Hoover DR, Shi Q, Yin MT, Kaplan R, *et al.* Abdominal Fat Depots and Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis in Women With and Without HIV Infection. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **77**:308–316.
- 337 Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, *et al.* Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS* 2017; **31**:2503–2514.
- 338 Saumoy M, Sánchez-Quesada JL, Assoumou L, Acerete L, Gatell JM, González-Cordón A, *et al.* Favourable phenotype of LDL particles in subjects with high cardiovascular risk switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to dolutegravir. Results of The NEAT 022 study. In: *Antiviral therapy.20th International Workshop on Co-morbidities*



- and Adverse Drug Reactions in HIV. New York; 2018. p. A31.
- 339 Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **53**:323–32.
- 340 Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard P-M, *et al.* Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; **23**:1679–1688.
- 341 Ketlogetswe KS, Post WS, Li X, Palella FJ, Jacobson LP, Margolick JB, *et al.* Lower adiponectin is associated with subclinical cardiovascular disease among HIV-infected men. *AIDS* 2014; **28**:901–9.
- 342 Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2017; **28**:347–354.
- 343 Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative Changes of Lipid Levels in Treatment-Naive, HIV-1-Infected Adults Treated with Dolutegravir vs. Efavirenz, Raltegravir, and Ritonavir-Boosted Darunavir-Based Regimens Over 48 Weeks. *Clin Drug Investig* 2015; **35**:211–219.
- 344 Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, Ravoux I, Dhiver C, Mokhtari S, *et al.* Dolutegravir and weight gain. *AIDS* 2017; **31**:1499–1500.
- 345 Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, *et al.* Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; **76**:527–531.
- 346 Waters L, Assoumou L, Rusconi S, Domingo P, Gompels M, De Wit S, *et al.* Switch to dolutegravir from a boosted protease inhibitor associated with significant weight gain over 48 weeks in NEAT-022, a randomised 96-week trial. In: *Journal of the International AIDS Society*. HIV Glasgow 2018.; 2018. p. 77.