



## TÍTULO

**IMPACTO DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA PROTEÍNA C REACTIVA  
DE ALTA SENSIBILIDAD Y EL PERFIL LIPÍDICO EN PERSONAS CON  
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**IMPACT OF PHYSICAL EXERCISE ON HIGH SENSITIVITY C-  
REACTIVE PROTEIN AND LIPID PROFILE IN PEOPLE WITH HUMAN  
INMUNODEFICIENCY VIRUS  
A SYSTEMATIC REVIEW**

## AUTOR

**David Jiménez Jaén**

Tutor	<b>Esta edición electrónica ha sido realizada en 2023</b>
Instituciones	Dr. D. Miguel Cabezas Andreu
Curso	Universidad Internacional de Andalucía ; Universidad Pablo de Olavide
©	<i>Máster en Actividad Física y Salud (2021-22)</i>
©	<i>David Jiménez Jaén</i>
Fecha documento	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
	2022



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas  
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

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

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

**IMPACTO DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA PROTEÍNA  
C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD Y EL PERFIL  
LIPÍDICO EN PERSONAS CON VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**IMPACT OF PHYSICAL EXERCISE ON HIGH  
SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN AND LIPID  
PROFILE IN PEOPLE WITH HUMAN  
INMUNODEFICIENCY VIRUS: A SYSTEMATIC REVIEW**

Trabajo de Fin de Master presentado para optar al Título de Master Universitario en Actividad Física y Salud por **David Jiménez Jaén** siendo el tutor del mismo el Dr. D. **Miguel Cabezas**.

**FIRMA**

**JUNIO, 2022**

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	7
<b>Búsqueda de Literatura</b> .....	7
<b>Criterios de Inclusión y Exclusión de Datos</b> .....	8
<b>Evaluación de Calidad</b> .....	9
<b>RESULTADOS</b> .....	10
<b>Búsqueda de Literatura</b> .....	10
<b>Evaluación de Calidad</b> .....	12
<b>Características de los Estudios</b> .....	12
<b>Protocolos de Intervención</b> .....	20
<b>Efectos inducidos por la intervención de ejercicio</b> .....	21
<b>DISCUSIÓN</b> .....	24
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	28

## MÁSTER OFICIAL INTERUNIVERSITARIO EN ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER CURSO ACADÉMICO 2021-202

### TITULO:

Impacto del ejercicio físico sobre la proteína C reactiva de alta sensibilidad y el perfil lipídico en personas con virus de la inmunodeficiencia humana: una revisión sistemática.

### AUTOR:

David Jiménez Jaén

### TUTOR ACADEMICO:

Dr. D. Miguel Cabezas

### RESUMEN

Las terapias antirretrovirales en pacientes con virus de la inmunodeficiencia (VIH) humana producen efectos adversos como la alteración de parámetros de perfil lipídico y procesos inflamatorios los cuales pueden ser controlados y mejorados por el ejercicio físico para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Una revisión sistemática fue llevada a cabo a partir de ensayos clínicos recuperados de cuatro bases de datos como Pubmed, Scopus, Cochrane Library y Web of Science. En ellas fueron seleccionados diecisiete ensayos clínicos incluyendo un total de 726 participantes. Los hallazgos principales indican que el entrenamiento aeróbico y concurrente suponen una herramienta eficaz para mantener y mejorar parámetros del perfil lipídico (CT, TG, LDL-c, HDL-c) y niveles de hs-CRP en personas adultas con VIH sometidas a terapias antirretrovirales.

**Palabras Clave.** Virus de la inmunodeficiencia humana, ejercicio físico, perfil lipídico, proteína C reactiva de alta sensibilidad.

### ABSTRACT

Antiretroviral therapies in patients with human immunodeficiency virus produce adverse effects such as alteration of lipid profile parameters and inflammatory processes which can be controlled and improved by physical exercise to improve the quality of life of patients. A systematic review was carried out based on clinical trials retrieved from four databases such as Pubmed, Scopus, Cochrane Library and Web of Science. Seventeen clinical trials including a total of 726 participants were selected. The main findings indicate that aerobic and concurrent training is an effective tool to maintain and improve lipid profile parameters (TC, TG, LDL-c, HDL-c) and hs-CRP levels in HIV-positive adults on antiretroviral therapies.

**Keywords:** human immunodeficiency virus, physical exercise, lipid profile, high sensitivity C-reactive protein

## INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se encuentra agrupado en el género de virus de incubación lenta (Lentivirus) dentro de la familia de retrovirus y, más concretamente, de la subfamilia llamada Orthoretrovirinae (Seitz, 2016). El proceso de infección del virus a las células se produce por medio de la interacción compleja de proteínas. Puesto que las células CD4 + (células T) tienen gran vulnerabilidad al VIH, la superficie o envoltura de este (glucoproteína gp120) se une con facilidad al receptor de las células T potenciando y facilitando la unión a otros receptores adyacentes (Archin et al., 2015). Cuando se produce la unión entre membranas del virus y de la célula, se provoca la translocación de la cápside del virus en el citoplasma. Más concretamente ocurre ya que la cápside viral es absorbida por el endosoma lo cual genera un cambio de pH en el fagosoma que, como consecuencia, induce la liberación del contenido viral de la cápside en el citoplasma (Murakami & Ono, 2021). En dicho citoplasma se produce la activación de una enzima conocida como transcriptasa inversa. Su función es transcribir el ARN monocatenario en ADN de doble cadena (ADN proviral: ADN sintetizado por el virus). Este ADN proviral es transportado por la integrasa hasta el núcleo celular infectando de esta manera toda la estructura (Seitz, 2016). Este proceso es breve ya que la transcripción de ARN a ADN proviral se produce en unas 6 horas, mientras que la integración del mismo en el núcleo celular infectado se produce en otras 6 horas adicionales. Por otra parte, las primeras partículas virales visibles se pueden detectar a partir de las 12 horas de la integración del ADN.

Como respuesta inmune, se produce una eliminación de células T infectadas (linfocitos T). Estas son eliminadas de la sangre entre 2 y 4 días debido tanto a la citotoxicidad de los componentes del virus como a la citotoxicidad de los linfocitos T. No obstante, puesto que también se produce la lisis, por la acción del virus, de las células T auxiliares, la producción de las mismas se inhibe constantemente. Por consiguiente, se produce un descenso gradual de estas que con el tiempo genera la llamada inmunodeficiencia (Doitsh & Greene, 2016).

De acuerdo con el conocimiento actual de la enfermedad, la expansión de VIH comenzó a inicios del siglo 20 en Centro África, siguiendo su expansión primeramente hasta países de Norteamérica (Faria et al., 2014). A mediados de los 60, se convierte en una pandemia global puesto que se reportan casos en Asia, Europa y Sudamérica. Datos procedentes de 2013 reportaban hasta 35 millones de casos de personas infectadas de VIH

en todo el mundo, siendo, mucho mayor la proporción, en países africanos (Seitz, 2016). No obstante, un estudio llevado a cabo en 2017 sobre casos de HIV en todo el mundo reportó los siguientes datos: en comparación con el año 2006, la cifra de muertes se disminuyó desde 1.96 a 0.95 millones. Aunque estos datos son positivos debido al descenso de muertes, la realidad es que la cifra de infectados ha incrementado hasta alcanzar una cifra de 36.8 millones, como consecuencia de la imparable expansión (Frank et al., 2019). Además, los países que más aumentaron sus cifras tomando como intervalo 2006-2017 fueron Asia y el Este de Europa siendo el grupo más vulnerable mujeres jóvenes de 25 a 28 años de edad (Frank et al., 2019).

Entre las formas de infección más importantes destacan la transmisión a partir de fluidos corporales (sangre, plasma o suero), secreciones genitales o incluso a partir de trasplante de órgano (hueso, córnea o riñón). En menor medida, se puede producir por inseminación artificial o transmisión de saliva y mordeduras (Shaw & Hunter, 2012). En relación a la transmisión de sangre o de órganos trasplantados, se produce a partir de los 5-6 días de infección del paciente donante. No obstante, las formas de infección más frecuentes se producen tanto a partir de relaciones sexuales como a partir de la gestación de la madre al feto a partir de la placenta. Esto ocurre en un 90% de las ocasiones en el último trimestre de embarazo o antes del nacimiento, pero la infección puede ser posible a partir de la semana duodécima (Harris & Yudin, 2020; Seitz, 2016).

Esta infección de VIH se vuelve crónica con una probabilidad de muerte muy alta sin el uso de terapias antirretrovirales (ART). Es posible decelerar o incluso eliminar la sintomatología y desintegración de las células CD4 durante décadas con el uso de ART incluso mantener la calidad de vida con síntomas muy leves o incluso sin ellos (McKinney, 2014). Entre los tipos de ART más utilizados en pacientes con VIH destacan los inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la integrasa (INI) y antiproteasas o inhibidores de la proteasa (PI) (Esposito et al., 2012).

A pesar de los beneficios del uso de un tipo o combinación de varias ART garantizando la esperanza de vida de pacientes con VIH al eliminar la replicación del mismo, se han reportado diferentes consecuencias o efectos adversos que reducen la calidad de vida de los pacientes (Jaggers et al., 2016; Seitz, 2016). Por ejemplo, el uso de los PI ha demostrado aumentar los niveles lipídicos circulantes en plasma como el colesterol o los triglicéridos y causar una condición de deposición anormal de la grasa

(conocido como lipodistrofia) provocando una excesiva acumulación de grasa central. Dicha lipodistrofia inducida por el uso de ART conduce a una serie de complicaciones y consecuencias metabólicas como pueden ser alteraciones del perfil lipídico: como el ya comentado aumento de los niveles de triglicéridos (Hipertrigliceridemia o TG) y aumento del colesterol total (CT o hipercolesterolemia) debido a alteraciones en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) o de alta densidad (HDL-c). (Guariglia et al., 2018). En resumen, la evidencia ha mostrado que aquellos pacientes con VIH con el uso de ART, cada año de terapia, aumentan significativamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares y riesgos de carácter diabético (Jaggers et al., 2016).

Otra consecuencia inmediata del uso de ART se relaciona con el alto impacto en los marcadores inflamatorios. La proteína reactiva C de alta sensibilidad (hs-CRP) se reconoce como uno de los marcadores inflamatorios más alterados y de mayor grado asociado con el riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres (Fedewa et al., 2017).

En base a este marcador (hs-CRP), y siempre considerando sujetos sanos, los valores normales oscilan dependiendo de los autores o laboratorios que los recomiendan, como pueden ser 0.8 mg/L (Pepys, 2003) o  $< 2$  mg/L según Mayo Clinic. No obstante, en sujetos que padecen VIH estos niveles se encuentran bastante incrementados hasta alcanzar valores comprendidos entre 1.94-4.80 mg/L (Boulware et al., 2011; Neuhaus et al., 2010), lo cual se relaciona con altas probabilidades de desarrollar enfermedades no transmisibles como las cardiovasculares, metabólicas junto con la mortalidad y progresión de la enfermedad (Cutrono et al., 2016). Sin embargo, al igual que en sujetos sanos, los valores de hs-CRP en personas que padecen VIH, depende del autor o laboratorio que lo recomiende. Esto se correlaciona con los resultados obtenidos a partir de la evaluación sobre sujetos con VIH en un estudio de cohortes donde se concluyó que aquellos sujetos con valores  $\leq 1.2$  mg/L tenían un 47% menos de probabilidad de progresión de la enfermedad que aquellos sujetos con valores superiores a 2.3 mg/L (Lau et al., 2006), lo cual justifica la subjetividad de los autores en la interpretación de resultados sobre valores normales en sujetos sanos o enfermos.

Por otro lado, un estudio analizó los efectos de una ultramaratón en atletas sobre la hs-CRP y su alteración antes y tras los procesos de recuperación de la misma, es decir, antes de empezar la carrera, justo al finalizarla y 24, 72 y 120 horas después de ella. Los resultados fueron  $0.04 \pm 0.03$ ,  $0.57 \pm 0.33$ ,  $1.70 \pm 0.87$ ,  $0.85 \pm 0.42$ , y  $0.16 \pm 0.12$  mg/dl,

respectivamente. En términos generales, se produjo un aumento marcado tras la finalización de la carrera, siendo este aumento aún más pronunciado 24 horas después de la misma. Además, es destacable señalar que estos valores comenzaron a atenuarse a partir de las 72 horas alcanzando casi los valores de reposo 120 horas después (Park et al., 2018).

En este sentido, se hace alusión a la conocida terapia no farmacológica aceptada e integrada como forma de tratamiento en personas con HIV y uso de ART para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica (Jaggers & Hand, 2016). El papel del ejercicio físico en personas con HIV es fundamental puesto que los efectos secundarios del uso de ART induce a estilos de vida poco saludables (dietas no saludables, sedentarismo, etc) que conducen a enfermedades crónicas. De este modo, esta herramienta es clave para ayudar al paciente a la autogestión de la enfermedad y a mejorar su calidad de vida (Jaggers et al., 2016).

La práctica de ejercicio físico de forma regular aporta grandes beneficios a la población en general a nivel clínico (Jaggers & Hand, 2016). A efectos primarios, a nivel fisiológico, se encuentran beneficios en parámetros de carácter metabólico (perfil lipídico, perímetro de cintura, grasa corporal) y, a largo plazo, mejoras en la función cardiorrespiratoria. Algunos ensayos clínicos han demostrado positivos efectos de ejercicio físico sobre el aumento de la sensibilidad a la insulina, aumento del HDL-c así como también disminuyendo TG, CT y LDL-c, peso corporal o grasa acumulada (Quiles et al., 2020; Yang et al., 2014). Otras estrategias se han basado en el estudio de programas de ejercicio supervisado y llevado a cabo en casa en pacientes con enfermedades como aquellas del sistema inmune, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Jaggers et al., 2016). El ejercicio físico supone, además, una gran herramienta para reforzar y proteger el sistema inmune (Dianatinasab et al., 2020). Algunos estudios han reportado, tras la intervención de ejercicio físico aeróbico interválico, aumentos en el recuento de células CD4 en comparación con otro tipo de modalidad de ejercicio (Kamitani et al., 2017), además de generar mayor actividad de mediadores antiinflamatorios (interleucinas 4, 6 y 10) secretadas por las células linfocitarias (Wawrzyniak-Gramacka et al., 2021). Otras publicaciones reflejan disminuciones de biomarcadores inflamatorios como hs-CRP y TNF $\alpha$ , es decir, una mayor capacidad antiinflamatoria (Gleeson et al., 2011; Woods et al., 2012), así como mejor quimiotaxis de neutrófilos (Bartlett et al., 2016) o

una aumentada proliferación de células natural killer y linfocitos T (Wawrzyniak-Gramacka et al., 2021).

Asimismo, hs-CRP ha sido reconocido como un potente biomarcador con el que se pueden identificar tanto fases tempranas como niveles crónicos de inflamación (Luan & Yao, 2018). En este sentido, la inflamación crónica sistémica de bajo grado, definida como un estado prolongado de inflamación crónica del organismo, se relaciona con mayores niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes (Franceschi et al., 2000), potenciada, en mayor medida, debido a una serie de alteraciones a nivel muscular como la sarcopenia y la pérdida de masa muscular (Draganidis et al., 2016). Dicha pérdida de fuerza y masa muscular se encuentra estrechamente vinculada con mayores niveles circulantes de las mencionadas citoquinas proinflamatorias junto con aumentadas concentraciones de hs-CRP (Schaap et al., 2009). Por tanto, la inflamación crónica sistémica de bajo grado es medida en el ámbito deportivo y clínico a partir de los valores de hs-CRP.

Por otra parte, la práctica de ejercicio físico reporta cambios beneficiosos clínicos a nivel inflamatorio (Ghazizadeh Darband et al., 2020; Gleeson et al., 2011). Entre estos cambios clínicos se encuentra aquellos sobre hs-CRP (Fedewa et al., 2017). Los niveles plasmáticos de hs-CRP en sujetos físicamente activos son entre un 19-35% más bajos que aquellos sujetos sedentarios (Fedewa et al., 2017). No obstante, pese que existe controversia sobre la efectividad de las intervenciones de ejercicio físico sobre la disminución de hs-CRP, algunos estudios han reportado disminuciones de este marcador cuando se ve acompañado de la reducción del peso corporal o adiposidad relativa (Fedewa et al., 2017) o en diferentes poblaciones como personas mayores (Kohut et al., 2006), mujeres obesas (Campbell et al., 2009) o supervivientes de cáncer de mama (Thomas et al., 2008).

Se han llevado a cabo varios estudios y revisiones sistemáticas (RS) y/o metaanálisis (MA) sobre el ejercicio físico en personas con VIH como por ejemplo una revisión sistemática de ejercicio físico combinado aeróbico y de fuerza sobre la capacidad de ejercicio, fuerza muscular y calidad de vida en pacientes con VIH (Neto et al., 2015). Otra revisión sistemática y metaanálisis muy reciente estudió el efecto del ejercicio físico sobre el recuento de células CD4 (Ferrari Silva et al., 2021). De forma similar, otra RS y MA estudió el ejercicio físico sobre el recuento de células CD4, calidad de vida y densidad mineral ósea (Sam Chidi Ibeneme et al., 2019). El mismo autor, llevó a cabo

otra RS y MA sobre parámetros similares a los que se proponen en esta revisión pero con algunas diferencias ya que trató el ejercicio físico en biomarcadores inflamatorios (tratando varios marcadores diferentes como las interleucinas) y función cardiopulmonar (S. C. Ibeneme et al., 2019). Similar al anterior, otra RS y MA fue llevada a cabo en 2013 a partir de entrenamiento concurrente sobre la calidad de vida y estatus cardiopulmonar (Gomes Neto et al., 2013). Otra RS evaluó la influencia del ejercicio físico sobre la salud mental (Nosrat et al., 2017). Y, por último, se llevó a cabo una RS y MA en 2019 que evaluó parámetros similares a los que se proponen en este trabajo, pero con algunas diferencias ya que esta RS incluyó solamente aquellas intervenciones que estudiaban el ejercicio físico sobre el perfil lipídico o aquellas que lo hacían sobre los niveles de glucosa en sangre. Además, se trata de una RS que incluye intervenciones desde el año 2000 hasta el 2016 (siendo incluidos, hasta 3 de los 9 registros que incluye, anteriores al año 2010) lo que justifica una revisión con registros de menor actualización (Quiles et al., 2020).

Por ello, es necesario conocer qué efectos se producen a partir de protocolos de cualquier tipo de ejercicio (aeróbico, fuerza o concurrente) sobre un solo marcador inflamatorio (proteína reactiva C de alta sensibilidad) y sobre el perfil lipídico en pacientes con VIH. Se justifica ya que no se registra evidencia que evalúe conjuntamente cualquier tipo de intervención sobre dichos parámetros excluyendo registros anteriores a los últimos 10 años. Por lo tanto, considerando el ejercicio físico como una potente terapia no farmacológica en esta población, el objetivo de esta revisión es analizar el impacto del ejercicio físico en adultos con VIH sobre la proteína reactiva C de alta sensibilidad y el perfil lipídico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Búsqueda de Literatura

Para la selección de artículos incluidos en la presente revisión sistemática se incluye la consulta y búsqueda de información referida en cuatro bases de datos científicas diferentes (entre ellas Cochrane Library, Scopus, Web of Science y Pubmed) buscando establecer una mayor especificidad en la búsqueda refinando a partir de estudios publicados desde febrero de 2013 hasta de febrero 2022 y en ensayos clínicos en humanos. Todo queda resumido en el diagrama de flujo (Figura 3) diseñado a partir de la lista de ítems de PRISMA (Urrutia & Bonfill, 2010).

La búsqueda de información de forma inicial y general fue referida a los siguientes términos establecidos en cuatro grandes bloques: “ejercicio físico o cualquier programa e intervención de ejercicio físico en esta población”, “virus de la inmunodeficiencia humana o síndrome de inmunodeficiencia adquirida”, “ensayos clínicos” y “marcadores de perfil lipídico o hs-CRP”. En cuanto a los Mesh-term o palabras claves incluidas en la estrategia de la búsqueda se incluyen: “C-reactive Protein”, “Fibrinogen”, “HIV”, “Human immunodeficiency virus”, “Exercise”, “High-Intensity Interval Training”, “Exercise Protocol”, “Physical exercise”.

En relación a términos seleccionados a partir de Título/Tema/Abstract se encuentran los siguientes: “Cardiopulmonary function”, “cytokine profile”, “lipid profile”, “C-reactive protein”, “high-density lipoprotein”, “low-density lipoprotein”, “total cholesterol”, “Inflammatory profile”, “Cardiovascular markers”, “Fibrinogen”, “Cardiovascular Disease”, “CVD risk factors”, “intervention”, “Randomized clinical trial”, “Clinical Trial”, “Randomized controlled trial”, “pilot study”, “exercise”, “exercise training”, “physical conditioning”, “aerobic capacity”, “Training”, “Physical exercise”, “aerobic exercise”, “endurance exercise”, “Resistance Exercise”, “aerobic training”, “resistance training”, “Physical Therapy”, “physical training”, “fitness”, “therapeutic exercise”, “High-Intensity Interval Training”, “people living with HIV”, “HIV-infected people”, “HIV”, “Human immunodeficiency virus”.

## **Criterios de Inclusión y Exclusión de Datos**

Los artículos seleccionados han sido elegidos e incluidos en la revisión atendiendo a una serie de criterios: (1) intervenciones de ejercicio físico dirigidas a pacientes en edades comprendidas  $\geq 18$  años y  $\leq 65$  años; (2) cualquier tipo de ensayo que evalúen las características de cualquier variable del perfil lipídico y/o hs-CRP antes y después de la intervención; (3) intervenciones de ejercicio físico en pacientes diagnosticados con VIH/SIDA; (4) intervenciones con pacientes VIH/SIDA recibiendo tratamiento o terapia antirretroviral (ART) en el momento de la intervención o estar recibéndola al menos durante 3 meses en dicho proceso; (5) cualquier intervención de ejercicio físico (aeróbico, fuerza, combinado, etc.); (6) intervenciones de ejercicio físico de  $\geq 3$  meses.

En cuanto a los criterios de exclusión se encuentran los siguientes: (1) intervenciones dirigidas a personas  $< 18$  años y/o  $> 65$  años; (2) ensayos clínicos que evalúen las características de perfil lipídico y/o hs-CRP únicamente antes de la intervención; (3) cualquier publicación referida a revisiones narrativas, cartas al editor, revisiones sistemáticas, metaanálisis, etc; (4) estudios dónde se recomiendan pautas de ejercicio físico sin ponerlas en práctica y valorar sus efectos; (5) intervenciones de ejercicio físico de  $< 3$  meses de duración; (5) intervenciones que no incluyan pacientes solamente diagnosticados con VIH/SIDA sino que valoren otras comorbilidades; (6) intervenciones que incluyan pacientes sin recibir ART.

## Evaluación de Calidad

La evaluación de calidad de los artículos que han sido incluidos en la presente revisión sistemática, y cuya metodología se basa en ensayos clínicos aleatorizados será realizada de acuerdo a la lista de control para la evaluación de riesgos de sesgos aportada a partir de la herramienta Cochrane Collaboration (Higgins et al., 2011).

	 Bajo riesgo de sesgo	 Sesgo Incierto	 Alto riesgo de sesgo				
Zanetti et al (2020)							
Guariglia et al (2018)							
Zanetti et al (2017)							
Zanetti et al (2016)							
Roos et al (2014)							
Briggs et al (2021)							
Saumoy et al (2016)							
Jagers et al (2016)							
Mangona et al (2015)							
Tiozzo et al (2013)							
Bonato et al (2020)							
Jagers et al (2014)							
	<b>Generación de Secuencia de Aleatorización</b>	<b>Ocultamiento de la Asignación</b>	<b>Cegamiento de los participantes y/o proveedores del estudio</b>	<b>Cegamiento de los evaluadores de resultado</b>	<b>Conjunto de datos perdidos</b>	<b>Reporte de resultados</b>	<b>Otro tipo de sesgo u asunto no abarcado por el resto de criterios</b>

**Figura 1.** Riesgo de Sesgo de la evaluación de calidad de cada ensayo clínico aleatorizado.

Además, la lista de control aportada a partir de la herramienta de evaluación para estudios cuantitativos (Effective Public Health Practice Project, 2003) junto con un diccionario que contiene la escala de valoración para la calificación de los criterios propuestos por tal herramienta (Effective Public Health Practice Project (EPHPP), 1998) será la empleada para valorar la calidad de aquellos artículos incluidos cuya metodología de estudio se trata de ensayos clínicos cuantitativos.

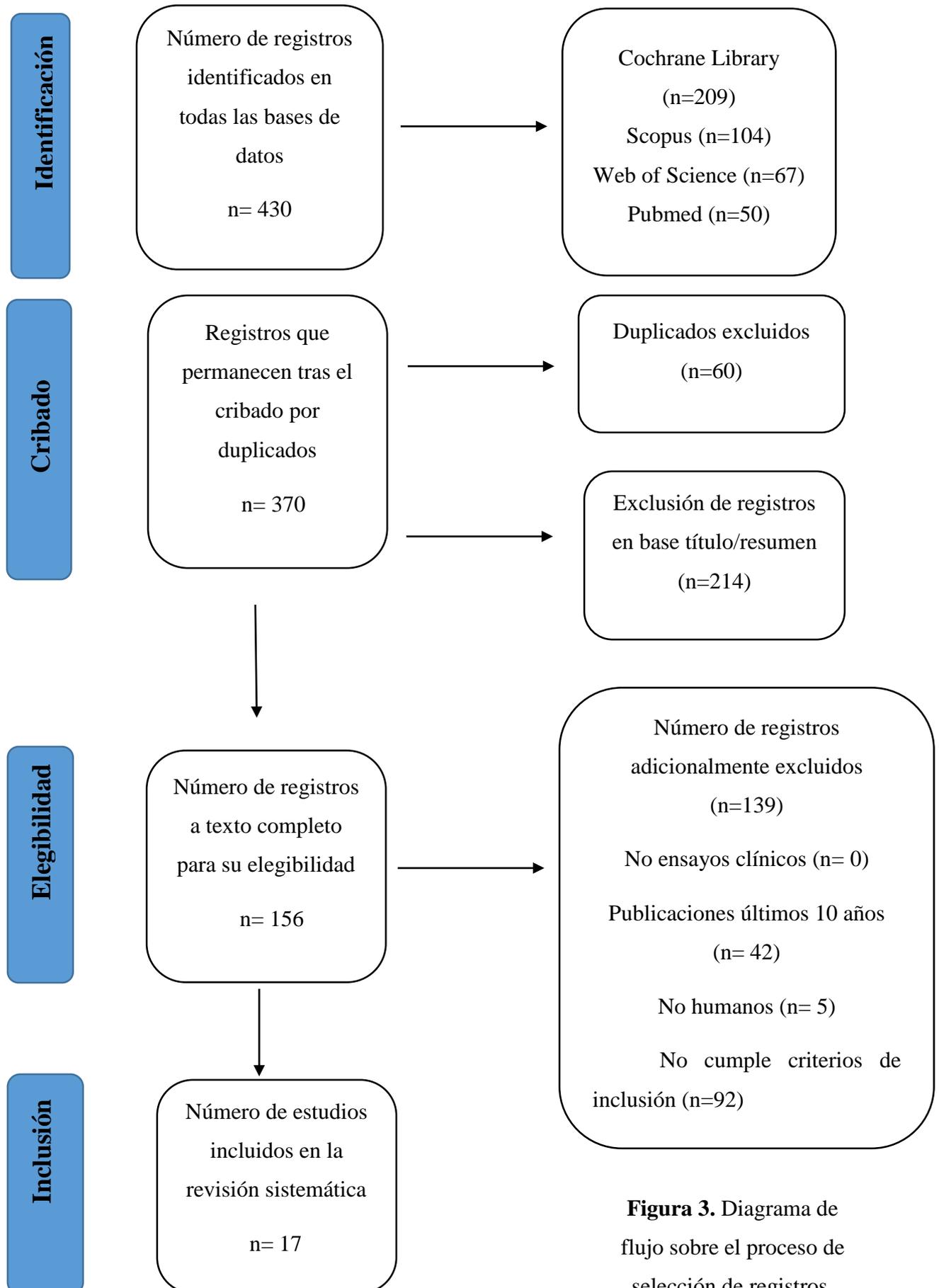
<b>Oursler et al (2018)</b>	Moderado	Fuerte	Moderado	Débil	Fuerte	Moderado	<b>Moderado</b>
<b>Bonato et al (2017)</b>	Moderado	Débil	Fuerte	Débil	Fuerte	Moderado	<b>Débil</b>
<b>Cutrono et al (2016)</b>	Fuerte	Débil	Fuerte	Débil	Fuerte	Moderado	<b>Débil</b>
<b>Wirth et al (2015)</b>	Moderado	Moderado	Fuerte	Débil	Fuerte	Moderado	<b>Moderado</b>
<b>García et al (2014)</b>	Débil	Débil	Débil	Débil	Fuerte	Débil	<b>Débil</b>
	<b>Selección de Sesgos</b>	<b>Diseño de Estudio</b>	<b>Confundidores</b>	<b>Cegamiento</b>	<b>Método de Recogida de Datos</b>	<b>Retiradas y Abandonos</b>	<b>Calificación Global</b>

**Figura 2.** Evaluación de calidad de cada uno de los estudios cuantitativos incluidos en la revisión.

## RESULTADOS

### Búsqueda de Literatura

Un total de 430 resultados fueron recuperados a partir de la búsqueda de registros en cuatro bases de datos (Cochrane Library, Scopus, Web of Science y Pubmed). Una vez realizado el cribado de registros a partir de duplicados y de artículos por título/resumen, se obtuvieron un total de 156 artículos preparados para su elegibilidad (Figura 3). A partir de estos, se realizó una serie de exclusiones de los mismos teniendo en cuenta un conjunto de criterios: otro tipo de publicaciones que no fuesen ensayos clínicos, ensayos clínicos no realizados sobre humanos, ensayos que midieran efectos lejos del interés de la presente revisión o aquellos no que fueron publicados en los últimos 10 años. Finalmente, tras este análisis, un total de 17 artículos fueron incluidos en la revisión.



**Figura 3.** Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de registros.

## **Evaluación de Calidad**

De los doce ensayos aleatorizados evaluados a partir de la herramienta Cochrane Collaboration basado en el riesgo de sesgos, solo un 25% presenta un bajo riesgo de sesgo (Guariglia et al., 2018; Roos et al., 2014; Zanetti et al., 2020) en lo que respecta a la generación de secuencia de aleatorización, siendo la gran mayoría de ellos (50%) los que reportan un incierto sesgo. En este sentido, en relación al ocultamiento de la asignación, también la mayoría de ellos (66,6%) reportan un incierto sesgo excepto en cuatro casos que presentan alto y bajo riesgo de sesgo respectivamente (Bonato et al., 2020; Briggs et al., 2021; Roos et al., 2014; Zanetti et al., 2016). En referencia al cegamiento de los estudios, se presenta gran variabilidad de sesgos a razón del criterio sobre el que se basa ya que predomina un alto riesgo de sesgo en el cegamiento de personal y participantes con un 58,3% de los casos siendo un alto e incierto sesgo los dos tipos de riesgos más predominantes en relación al cegamiento de los evaluadores de resultados ocupando el 83,3% de los casos. Por otro lado, según el conjunto de datos perdidos y reporte de resultados, casi la totalidad de los registros (90%) reportan un bajo riesgo de sesgo, a excepción de dos casos en los que se evaluó un alto riesgo en cuanto al conjunto de datos perdidos (Zanetti et al., 2017; Zanetti et al., 2016). Por último, la mayoría de casos, concretamente un 75% presentan bajo riesgo de sesgo en relación a otro tipo de sesgos, siendo solamente tres casos reportados con sesgo incierto (Tiozzo et al., 2013; Zanetti et al., 2017; Zanetti et al., 2020).

En lo que respecta a los cinco ensayos clínicos cuantitativos evaluados, dos de ellos reportaron una calificación global de moderado (Oursler et al., 2018; Wirth et al., 2015) siendo el resto de los registros calificados como débiles (Bonato et al., 2017; Cutrono et al., 2016; Garcia et al., 2014) puesto que se reportaron dos o más de dos criterios como débiles siendo el criterio de cegamiento calificado en la totalidad de estudios como débil y el criterio de método de recogida de datos calificado en su totalidad como fuerte.

## **Características de los Estudios**

La tabla 1 muestra la descripción de diferentes aspectos relacionados con el diseño del estudio, muestra del mismo y características, intervención llevada a cabo respecto a protocolo y duración, principales efectos medidos y resultados obtenidos. Diecisiete ensayos clínicos con un total de 726 participantes y una edad media de 49.48 años fueron incluidos en la presente revisión sistemática. En relación al tamaño de la muestra, la

mayoría de los estudios, concretamente catorce de ellos (82.35%) usaron una muestra <60 participantes. Asimismo, el tamaño de la muestra de los registros seleccionados era muy diversa, siendo 16 y 89 participantes relacionada con la muestra más pequeña y más grande, respectivamente (Cutrono et al., 2016; Oursler et al., 2018). Por otro lado, teniendo en cuenta los grupos de control, de los diecisiete artículos incluidos en la presente revisión, diez estudios (58.82%) utilizaron una metodología de estudio en la que variaron la distribución de los grupos de control (lejos de analizar la comparación entre un solo grupo de intervención y un solo grupo de control). Cinco de ellos utilizaron dos grupos de los cuales ambos recibían la intervención, incluyendo, concretamente dos de estos estudios, un grupo que servía tanto para la intervención como para control (Briggs et al., 2021; Wirth et al., 2015). Además, dos registros incluyeron solamente un grupo que recibía la intervención y al mismo tiempo servía de control para comparar los resultados tras la duración de la misma (Cutrono et al., 2016; Garcia et al., 2014); otros dos estudios que distribuyeron los participantes en 3 grupos de los cuales 2 recibían intervención y otro servía de control (Mangona et al., 2015; Zanetti et al., 2020); y por último, uno de ellos que asignó a los participantes en 3 grupos diferentes que recibían la intervención (Jaggers et al., 2014).

De los diecisiete artículos incluidos, siete fueron llevados a cabo en Estados Unidos, cinco en Brasil, dos en Italia y uno en Mozambique, Sudáfrica y España. Además, los estudios seleccionados excluyen participantes con comorbilidades que comprometan la fiabilidad y validez de los resultados obtenidos como pueden ser diabetes, enfermedades cardiovasculares como angina de pecho, arritmias, infarto de miocardio, otras como nefropatía o lesiones renales, etc. No obstante, en algunos artículos se incluyeron en la muestra de estudio participantes (además de pacientes con VIH) con características como lipodistrofia, concretamente en tres estudios (Bonato et al., 2017; Garcia et al., 2014; Guariglia et al., 2018) y dislipidemia en otro de ellos (Zanetti et al., 2020).

La mayoría de los estudios revisados (76.47%) fueron publicados en una franja temporal comprendida entre los años 2014 y 2018 (resaltando el año 2016 con 4 estudios), siendo otros dos restantes en 2020 (Bonato et al., 2020; Zanetti et al., 2020) y un estudio publicado en 2013 (Tiozzo et al., 2013) y otro en 2021 (Briggs et al., 2021). De igual modo, la duración de las intervenciones varía en algunos casos, siendo la mayoría de los estudios (70.58%) los que incluyen duraciones entre los 3 y los 6 meses. Asimismo, cuatro

estudios establecen un periodo de entre los 6 y los 12 meses en sus intervenciones, llevando a cabo otro registro, de forma excepcional, su intervención durante 36 meses (Saumoy et al., 2016).

Por otra parte, se incluyeron participantes diagnosticados con VIH independientemente de la antigüedad de la enfermedad (en lo que al diagnóstico se refiere) en combinación con el uso de terapias antirretrovirales independientemente del tiempo de administración de las mismas. Si bien, la mayoría de participantes incluidos en los estudios habían sido sometidos a la aplicación de estas terapias al menos durante 3 meses, siendo más de 6 meses y más de un año, el tiempo de aplicación con mayor inclusión de participantes en los registros seleccionados. De los artículos incluidos, los principales efectos analizados se basan en la medición de marcadores cardiovasculares (predominando la proteína C reactiva de alta sensibilidad o hs-CRP) y marcadores de perfil lipídico como los triglicéridos, el colesterol total (CT), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y de alta densidad (HDL-c)). Es tanto que, un total de dieciséis artículos, miden los efectos antes y después del protocolo de intervención sobre alguna de las variables del perfil lipídico, siendo concretamente en trece de ellos, medidas todas las variables mencionadas anteriormente (TG, CT, LDL-c y HDL-c). Asimismo, los efectos de la hs-CRP son analizados pre-post intervención en nueve estudios. De igual modo, todos los estudios miden los efectos del protocolo de entrenamiento antes y después en otro tipo de variables como son aquellas relacionadas a nivel cardiovascular como la presión sanguínea, aquellas que recoge la capacidad funcional (test de los 6 minutos caminando, test de 30 segundos sobre la silla, fuerza de prensión manual, etc.), aquellas relacionadas con variables del perfil inflamatorio (recuento de células CD4+, aspectos relacionados con la carga viral...), aquellas referidas al fitness cardiorrespiratorio (nivel de VO<sub>2</sub>máx), aquellas basadas en medidas antropométricas (masa grasa, índice de masa corporal, masa magra, % grasa corporal...) y, por último, aquellas relacionadas con aspectos psicológicos, psicosociales o aspectos relacionados con la calidad del sueño (Jaggers et al., 2016; Tiozzo et al., 2013).

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Diseño del estudio	Población y sus características	Intervención			Resultados
			Mediciones	Protocolo	Duración	
Zanetti et al (2020)	ECA	VIH con uso de ART al menos 1 año. Grupo 1 Intervención Placebo+Entrenamiento (n=18; edad= 39.9 ± 10.1) Grupo 2 Intervención Statina + Entrenamiento (n=18; edad= 40.0 ± 10.8) Grupo 3 Control (n=18; edad= 44.8 ± 10.7)	CT, TG, HDL, LDL hs-CRP	Grupo 1 (aeróbico + fuerza): 3 sesiones/semana (Fuerza: ejercicios de MMSS y MMII de 3 series a una intensidad de 4-6 RM con descansos de 180 segundos la primera sesión semanal; 3 series de 15-20 RM con descansos de 45 segundos la segunda sesión; 3 series de 8-12 RM con descansos de 90 segundos la tercera// Aeróbico: 7 series de 30 segundos a una intensidad de 85-90% FCR reserva con descanso de 1 min la primera semana; la segunda 6x2 min (1 min) a 50-70% FCR; la tercera 25 min a 60% FCR) <b>Grupo 2</b> (Ídem+ 1 pastilla 10 mg/día rosuvastatina)	3 meses	Reducción significativa CT, TG, LDL en Grupo 1 y 2 comparado con Grupo Control. Aumento significativo HDL grupo 2 Reducción significativa hs-CRP en Grupo 1 y 2 comparado con Grupo Control.
Bonato et al (2020)	ECA	VIH con uso ART Grupo 1 (n=18; edad= 52) Grupo 2 (n=16; edad= 50)	CT, TG, HDL, LDL	Grupo 1 (aeróbico con uso de APP): semanas 1-4 entrenamiento aeróbico supervisado a una intensidad 60-70% Fcmáxima; semanas 5-16 sin supervisión a través de la APP) <b>Grupo 2</b> (aeróbico sin uso de APP): ídem pero a partir semana 5-16 sin supervisión con hoja de ejercicios a realizar).	4 meses	Reducciones significativas en CT, TG y LDL y sin cambios en HDL en Grupo 1 Sin cambios significativos en Grupo 2 en ninguna medición.
Guariglia et al (2018)	ECA	VIH con uso ART al menos 1 año IG (n=16; edad= 46.2 ± 8.3) CG (n=25; edad= 43.7 ± 6.7)	CT, TG, HDL, LDL hs-CRP	IG: entrenamiento combinado 3 veces/semana. Primero aeróbico (progresando durante las semanas desde 15 min tapiz rodante 50-60% FCR hasta 20 min a 65-70%) después Fuerza sobre MMSS y MMII (progresando con el paso de las semanas desde 2 series de 10-12 RM hasta 3 series de 8-10 RM) <b>CG:</b> actividades recreativas para mantener contacto.	4 meses	Reducciones no significativas en CT, TG, HDL y LDL en IG. Aumento no significativo hs-CRP en IG tras la intervención.

**Notas:** ECA, Ensayo Controlado Aleatorizado; IG, grupo de intervención; CG, grupo control; VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana; ART, Terapia Antirretroviral; CT, Colesterol Total; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; hs-CRP, proteína reactiva C de alta sensibilidad; MMSS, Miembros Superiores; MMII, Miembros Inferiores; FCM, Frecuencia Cardíaca Máxima; FCR, Frecuencia Cardíaca de Reserva; RM, Repetición Máxima.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Diseño del estudio	Población y sus características	Intervención			Resultados
			Mediciones	Protocolo	Duración	
Zanetti et al (2017)	ECA	VIH con uso ART al menos un año. IG (n= 10; edad= (42.5 ± 10.0) CG (n= 11; edad= 43.5 ± 11.0)	TG y HDL	IG: (entrenamiento de fuerza): 3 días/semana no consecutivos de ejercicios de MMSS y MMII (primer día 3x4-6 RM; segundo día 3x15-20 RM; tercer día 3x8-12 RM). CG: mantener tareas de vida diarias.	3 meses	Reducción no significativa TG en y aumento significativo HDL IG tras la intervención. No hay cambios en TG y HDL en CG.
Bonato et al (2017)	Ensayo Clínico	VIH con uso ART al menos 6 meses. Grupo 1(n=14; edad= 49.0) Grupo 2 (n=21; edad= 48.0)	CT, LDL, HDL, TG hs-CRP	Grupo 1 (entrenamiento de fuerza + aeróbico): 3 sesiones/semana (circuito de fuerza de 3 series de 12 repeticiones/ejercicio a 65% RM y posterior caminata a paso ligero al 65-75% FCM durante 60 min) Grupo 2 (entrenamiento aeróbico): ídem ent. aeróbico grupo 1.	3 meses	Reducciones significativas de CT y LDL en grupo 1 y 2. Disminución significativa hs-CRP tanto en grupo 1 como grupo 2 tras la intervención
Zanetti et al (2016)	ECA	VIH con uso ART al menos un año. IG (n= 15; edad= (41.5 ± 11.4) CG (n= 15; edad= 40.7 ± 8.8)	CT, LDL, HDL, TG hs-CRP	IG: (entrenamiento de fuerza): 3 días/semana no consecutivos de ejercicios de MMSS y MMII (primer día 3x4-6 RM; segundo día 3x15-20 RM; tercer día 3x8-12 RM). CG: mantener tareas de vida diarias.	3 meses	Reducciones significativas de CT, LDL y TG en IG. Aumento significativo HDL en IG. Sin cambios en CG. Disminución significativa hs-CRP en grupo 1 tras la intervención. Aumento en CG.
Cutrono et al (2016)	Ensayo Clínico	VIH con uso ART Grupo de Intervención (n=89; edad= 48.0 ± 7.0)	CT, LDL, HDL, TG hs-CRP	Entrenamiento aeróbico + fuerza: 4 sesiones/semana (30 min aeróbico en tapiz rodante o bicicleta elíptica 60-80% FCM y 20 min fuerza ejercicios de 2-4 series de 8 a 15 repeticiones cada uno).	3 meses	Sin cambios significativos en CT, HDL, LDL y TG. No hay cambios en hs-CRP tras la intervención.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Estudio	Diseño del estudio	Población y sus características	Intervención			Resultados
			Mediciones	Protocolo	Duración	
Wirth et al (2015)	Ensayo Clínico	VIH con uso ART Grupo 1 (n=34; edad= 49.0 ± 11.0) CG (n= 34; edad= 48.0 ± 10.0)	hs-CRP	Grupo 1 (entrenamiento aeróbico + buena calidad de sueño): ≥ 70 min/día de actividad física moderada a vigorosa. Grupo 2 (entrenamiento aeróbico bajo + mala calidad de sueño): <70 min/día de actividad física moderada a vigorosa.	9 meses	Reducciones significativas en hs-CRP en Grupo 1 respecto al grupo 2.
Jaggers et al (2014)	ECA	VIH con uso ART al menos 6 meses. Grupo 1(n=20: edad= 49 ± 10) Grupo 2 (n=23; edad= 50.0±12) Grupo 3 (n= 20; edad=45.0 ±10)	HDL, TG	Grupo 1 (<42 min/día de actividad física a intensidad moderada) Grupo 2 (42-90 min/día de actividad física a intensidad moderada) Grupo 3 (>90 min/día de actividad física a intensidad moderada)	9 meses	Menores niveles no significativos de TG en grupo 3 respecto al grupo 1 y 2. Mayores niveles no significativos de HDL en grupo 3 respecto a grupo 1 y 2.
Roos et al (2014)	ECA	VIH con uso ART al menos un año. IG (n= 15; edad= (41.5 ± 11.4) CG (n= 15; edad= 40.7 ± 8.8)	CT, LDL, HDL, TG hs-CRP	IG: (entrenamiento aeróbico): 3 días/semana de caminata medida con podómetro a una intensidad de 60-75% FCM aumentando cada cierto tiempo el número de pasos y frecuencia de entrenamiento de 3-5 días semanales. CG: mantener tareas de vida diarias.	3 meses	Reducciones significativas de CT, LDL y TG en IG. Aumento significativo HDL en IG. Sin cambios en CG. Disminución significativa hs-CRP en grupo 1 tras la intervención. Aumento en CG.
Briggs et al (2021)	ECA	VIH con uso ART IG (n=11; edad= 60.1 ± 6.3) CG (n=8; edad= 63.4 ± 7.1)	CT, LDL, HDL, TG	IG (entrenamiento aeróbico continuo de alta intensidad +ent. fuerza): 3 sesiones/semana tapiz rodante 15-40 min de 50-80% FCR+ ent. fuerza ejercicios MMSS y MMII de 8 a 12 rep al 50% RM) CG: (entrenamiento interválico de alta intensidad-HIIT+ entrenamiento de fuerza): 3 sesiones/semana HIIT con una parte principal basada en 4 intervalos de 4 min de intensidad 90-95%FCM y descansos de 3 min 50-70%FCM; ent fuerza idem IG.	4 meses	Reducciones no significativas en CT, LDL, TG tanto en IG como CG. No hay cambios significativos en HDL en ningún grupo tras la intervención

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Diseño del estudio	Población y sus características	Intervención			Resultados
			Mediciones	Protocolo	Duración	
Oursler et al (2018)	Estudio Cuasiexperimental	VIH con uso ART Grupo 1 (n=9; edad= 57.4 ± 5.6) Grupo 2 (n= 7; edad= 57.4 ± 3.9)	CT, LDL, HDL, TG	Grupo 1 (ent. aeróbico de alta intensidad): tapiz rodante o elíptica progresando en duración de 20-30 min a 40-45min y en intensidad de 50-60% a 75-90% FCR. Grupo 2 (entrenamiento aeróbico de intensidad moderada): caminar a intensidad (3-5METs) durante 20-30 min y progresando hasta 45 min de duración.	4 meses	No hay cambios significativos en ningún grupo en CT, LDL, TG. Aumento significativo HDL en Grupo 1 respecto al grupo 2.
García et al (2014)	Ensayo Clínico	VIH con uso ART. Grupo de Intervención (n=10: edad= 44.7 ± 8.97)	CT, LDL, HDL, TG	Grupo de Intervención (ent. Combinado fuerza y aeróbico): 30 min fuerza en circuito de ejercicios de MMII y MMSS de 8-12 rep progresando en intensidad durante las semanas hasta 60%RM; 30 min aeróbico trotando en pista atletismo progresando en intensidad durante las semanas hasta 75% VO2máx)	5 meses	No hay cambios significativos en CT, LDL, TG tras la intervención. Aumento significativo HDL tras las 20 semanas de entrenamiento combinado.
Saumoy et al (2016)	ECA	VIH con uso ART IG (n= 27; edad= (50) CG (n= 27; edad= 51)	CT, LDL, HDL, TG hs-CRP	IG: entrenamiento aeróbico de intensidad moderada durante 3 días a la semana combinado con una alimentación supervisada. CG: mantener tareas de vida diarias.	36 meses	Reducciones significativas de CT, en IG y TG en CG. El resto de variables sin cambios significativas. Reducción no significativa en hs-CRP en IG.
Jaggers et al (2016)	ECA	VIH con uso ART al menos 3 meses IG (n=29; edad= 47.1 ± 9.4) CG (n=28; edad= 48.4 ± 9.4)	CT, LDL, HDL, TG hs-CRP	IG: > 150 minutos de actividad física a intensidad moderada. CG: continuar con su estilo de vida habitual	9 meses	No hay cambios significativos en ninguna medición en IG y CG a las 18 semanas ni a las 36. Aumentos no significativos HDL en IG tanto a las 18 como 36 semanas.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Estudio	Diseño del estudio	Población y sus características	Intervención			Resultados
			Mediciones	Protocolo	Duración	
Mangona et al (2015)	ECA	VIH con uso ART al menos 6 meses Grupo IG 1 (n=19; edad= 39.5 ± 8.4) Grupo IG 2 (n= 18; edad= 39.5 ± 8.4) CG (n=16; edad= 39.5 ± 8.4)	CT, HDL, TG	IG 1: (entrenamiento aeróbico + fuerza): 3 días/semana de sesiones aeróbicas de 20 min en bicicleta estática a intensidad progresiva durante las semanas de 60-75% VO2pico seguido de un circuito de fuerza con ejercicios con pesos libres (1 serie de 15 repeticiones). IG 2: (aeróbico + juegos): consiste en sesiones de 60 min con actividades aeróbicas como bailar, skipping, etc o juegos predeportivos. CG (estilo de vida habitual sin realizar programa de ejercicio)	3 meses	Aumento significativo de CT en IG 1 e IG 2. El resto de variables no sufren cambios significativos.
Tiozzo et al (2013)	ECA	VIH con uso ART IG (n=12; edad= 43.2 ± 9.5) CG (n=11; edad= 47.8 ± 4.5)	CT, LDL, HDL, TG	IG (entrenamiento aeróbico+fuerza): 3 días/semana de ejercicio aeróbico progresando (durante las semanas) en duración (15-50 min) e intensidad (60-75% FCM) seguido de entrenamiento de fuerza con ejercicios de MMSS y MMII trabajando en función de la RM de 1-3 series de 10-20 repeticiones. CG (continuar con estilo de vida anterior sin participar en programas de ejercicio).	3 meses	No hay cambios significativos en CT, LDL, HDL, TG en IG ni CG tras la intervención.

## **Protocolos de Intervención**

De los diecisiete artículos incluidos en la presente revisión, un total de siete de ellos (41.18%) reportan protocolos de intervención estrictamente de carácter aeróbico, refiriendo un intervalo de duración de los mismos de entre 20 minutos hasta los 70 minutos por sesión (Bonato et al., 2020; Jaggars et al., 2014, 2016; Oursler et al., 2018; Roos et al., 2014; Saumoy et al., 2016; Wirth et al., 2015). Destacar que, entre estos, un estudio se llevó a cabo a través del uso de una aplicación móvil que incluía el protocolo de entrenamiento (Bonato et al., 2020); otro de ellos comparaba el nivel de actividad física junto al nivel de sueño y su eficiencia (Wirth et al., 2015); otro estudio que utilizó como entrenamiento caminatas a paso ligero medidas con un podómetro y aumentando cada cierto tiempo el número de pasos a realizar (Roos et al., 2014); y, por último, un protocolo que diferenció dos grupos de intervención en tanto que uno realizaba ejercicio aeróbico de intensidad moderada y el otro de alta intensidad (Oursler et al., 2018). Tan solo dos estudios (11.76%) reportaron protocolos de entrenamiento basados estrictamente en el entrenamiento de fuerza, siguiendo, además, ambos estudios el mismo protocolo en cuanto a prescripción del entrenamiento se refiere, teniendo la particularidad de ser un entrenamiento de fuerza no lineal, es decir, cada sesión de entrenamiento sufría modificaciones a razón de intensidad (en intervalos de 4 a 20 repeticiones máximas) y fase de recuperación entre series y ejercicios (en intervalos desde los 45 segundos hasta los 2 minutos) (Zanetti et al., 2017; Zanetti et al., 2016). Por otra parte, los ocho estudios restantes (47.05%) reportaron un protocolo de entrenamiento combinado utilizando una metodología de trabajo basada en el entrenamiento de fuerza junto al ejercicio aeróbico (Bonato et al., 2017; Briggs et al., 2021; Cutrono et al., 2016; Garcia et al., 2014; Guariglia et al., 2018; Mangona et al., 2015; Tiozzo et al., 2013; Zanetti et al., 2020), estableciendo un intervalo de duración de los entrenamientos desde los 15-20 minutos hasta los 50-60 minutos por sesión y un total de 1-3 series o rondas de entrenamiento de fuerza con un intervalo de 8 a 15-20 repeticiones por ejercicio. Si bien, es necesario destacar el uso de circuito como metodología utilizada en el entrenamiento de fuerza en tres estudios (Bonato et al., 2017; Garcia et al., 2014; Mangona et al., 2015). Además, algunos estudios reportaron ciertas particularidades como uno de ellos donde el entrenamiento combinado fue acompañado de la administración de unas pastillas de rosuvastatina (Zanetti et al., 2020); otro estudio donde además de recibir diferentes protocolos de entrenamiento los dos grupos de intervención (uno combinado y otro simplemente aeróbico) estos fueron acompañados con dietas planificadas (Bonato et al.,

2017); otro registro que reportó un solo grupo de intervención el cual recibía el protocolo de entrenamiento combinado basado en 20 minutos de fuerza realizando ejercicios de 2-4 series de 8-15 repeticiones y un entrenamiento aeróbico de 30 minutos a 60-80% FCM (Cutrono et al., 2016).

En esta línea, otro estudio reportaba que sus dos grupos de intervención recibían entrenamiento combinado con una diferencia en la parte aeróbica, ya que un grupo realizaba entrenamiento aeróbico continuo de alta intensidad y el otro realizaba entrenamiento interválico de alta intensidad con 4 intervalos de 4 minutos a una intensidad de 90-95% FCM (Briggs et al., 2021). Por último, otro de ellos reportaba tres grupos de los cuales dos recibían intervención realizando uno de ellos entrenamiento combinado y el otro actividades aeróbicas, bailes y otras actividades como juegos (Mangona et al., 2015). Por otra parte, la mayoría de estudios reportan una frecuencia de 3 sesiones de entrenamiento a la semana.

Por último, la modalidad de ejercicios llevados a cabo en el entrenamiento aeróbico fue fundamentalmente llevada a cabo a partir de (1) trote o marcha rápida controlada a partir de dispositivos tanto el brazaletes o banda SenseWear (Jaggers et al., 2014, 2016; Wirth et al., 2015) como algún podómetro (Roos et al., 2014); (2) tapiz rodante, bicicletas estáticas, elípticas o bicicletas ergométricas. De igual modo, los ejercicios realizados durante el entrenamiento de fuerza fueron desarrollados a partir de pesos libres, barras, mancuernas, máquinas de peso guiado a partir de poleas, etc. Asimismo, la intensidad de los ejercicios fue monitorizada en base a: (1) porcentaje de la frecuencia cardíaca de reserva (FCR) entre 50 y 80-90%; (3) porcentaje de la repetición máxima (RM) entre 50-70% o en base a repeticiones máximas comprendidas en un intervalo de 4 a 15-20; (4) porcentaje de intensidad en función del volumen de oxígeno pico ( $VO_{2pico}$ ) entre 60-85%; (5) la escala de Borg de esfuerzo percibido (RPE); (6) porcentaje de intensidad del consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2máx}$ ) con un intervalo de 60-75%; (7) porcentaje de intensidad de la frecuencia cardíaca máxima (FCM) en un intervalo comprendido entre el 60 y el 75-80%.

## **Efectos inducidos por la intervención de ejercicio**

### **Perfil Lipídico**

De los diecisiete artículos incluidos en la presente revisión casi la totalidad de ellos, es decir, dieciséis (94,12%) evalúan los efectos del ejercicio físico pre y post

intervención sobre los criterios en base al perfil lipídico incluidos en dicha revisión. Concretamente, sobre el colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y de alta densidad (HDL-c). En los registros incluidos, la evaluación de dichas variables se realiza a partir de la obtención de muestras sanguíneas que, posteriormente, se almacenan a -80°C para su posterior análisis. Una vez preparadas las mezclas tras centrifugación durante 10 min a 3000-3500 revoluciones por minuto, los estudios incluyen técnicas de laboratorio variadas para la obtención de medidas exactas de dichas variables como es el caso de procedimientos, métodos o ensayos enzimáticos (Guariglia et al., 2018; Oursler et al., 2018; Tiozzo et al., 2013) y, concretamente, métodos enzimáticos colorimétricos (Cutrono et al., 2016; Saumoy et al., 2016; Zanetti et al., 2017; Zanetti et al., 2016). Además, otros métodos que resultan ser analizadores automáticos de las muestras como el sistema cobas Rocha/Hitachi (Roos et al., 2014) o técnicas hematológicas automáticas (Mangona et al., 2015). Por otra parte, el LDL-c fue obtenido en algunos estudios a partir de la fórmula Friedewald ( $LDL-c = CT - (HDL-c + 0.2 \times TG)$ ) (Oursler et al., 2018; Tiozzo et al., 2013).

### **Colesterol Total**

Catorce artículos (82.35%) reportan diferentes resultados en lo que respecta al CT medido pre y post intervención. En este sentido, en seis estudios se producen disminuciones significativas ( $P < 0.05$ ) tras los meses de intervención del protocolo establecido (Bonato et al., 2017, 2020; Roos et al., 2014; Saumoy et al., 2016; Zanetti et al., 2016, 2020), siendo, concretamente, en dos artículos obtenidas las disminuciones CT en los dos grupos que realizaron la intervención (Bonato et al., 2017; Zanetti et al., 2020). Además, se produjeron disminuciones CT tras la intervención en otros dos estudios, pero sin significación estadística ( $P > 0.05$ ) (Briggs et al., 2021; Guariglia et al., 2018). Por otro lado, en otros cinco estudios no se registraron cambios significativos sobre el CT (Cutrono et al., 2016; Garcia et al., 2014; Jaggars et al., 2016; Oursler et al., 2018; Tiozzo et al., 2013). Por último, un solo estudio reportó aumentos significativos de CT tras los meses de intervención en los dos grupos que realizaron ejercicio físico (Mangona et al., 2015).

### **Triglicéridos**

Un total de dieciséis artículos (94.12%) midieron los resultados pre y post intervención sobre los TG siendo ocho de ellos los que reportaron disminuciones, concretamente, cuatro de ellos de forma significativa (Bonato et al., 2020; Roos et al.,

2014; Zanetti et al., 2016, 2020) y otros cuatro de forma estadísticamente no significativa (Briggs et al., 2021; Guariglia et al., 2018; Jagggers et al., 2014; Zanetti et al., 2017). Los ocho registros restantes no mostraron ningún cambio significativo (Bonato et al., 2017; Cutrono et al., 2016; Garcia et al., 2014; Jagggers et al., 2016; Mangona et al., 2015; Oursler et al., 2018; Saumoy et al., 2016; Tiozzo et al., 2013).

#### **Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-c)**

De los trece artículos que evaluaron los resultados sobre LDL-c tras la intervención (76.47%), cinco de ellos reportaron reducciones en el mismo de forma significativa (Bonato et al., 2017, 2020; Roos et al., 2014; Zanetti et al., 2016, 2020) siendo otros dos restantes los que obtuvieron disminuciones de LDL-c pero sin significación estadística (Briggs et al., 2021; Guariglia et al., 2018). Por otra parte, los seis estudios restantes no mostraron cambios significativos tras la intervención (Cutrono et al., 2016; Garcia et al., 2014; Jagggers et al., 2016; Oursler et al., 2018; Saumoy et al., 2016; Tiozzo et al., 2013), destacando que, en uno de ellos, no se reportaron cambios tanto a las 18 como a las 36 semanas (Jagggers et al., 2016).

#### **Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL-c)**

El HDL-c fue evaluado pre y post intervención en dieciséis artículos (94.12%), mostrando en nueve de ellos disminuciones sobre dicha variable. Concretamente, en seis de ellos, se obtuvieron aumentos significativos (Garcia et al., 2014; Oursler et al., 2018; Roos et al., 2014; Zanetti et al., 2017; Zanetti et al., 2016, 2020) destacando en uno de ellos dichos aumentos solamente en uno de los dos grupos que recibía la intervención (Oursler et al., 2018); y, en los tres restantes, aumentos estadísticamente no significativos (Jagggers et al., 2014, 2016; Mangona et al., 2015). Asimismo, en los siete restantes no se obtuvieron cambios significativos tras las intervenciones llevadas a cabo (Bonato et al., 2017, 2020; Briggs et al., 2021; Cutrono et al., 2016; Guariglia et al., 2018; Saumoy et al., 2016; Tiozzo et al., 2013).

#### **Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad (hs-CRP)**

La hs-CRP fue el efecto medido en menor proporción de artículos respecto a la medición de variables del perfil lipídico ya que un total de nueve artículos (52.94%) evaluaron sus efectos tras los protocolos de intervención. Estos utilizaron diferentes métodos y procedimientos para medir dicho marcador tras la obtención de muestras sanguíneas y conservación de las mismas. Entre los métodos más destacados resaltan el uso de procedimientos colorimétricos junto con inmunoensayos de quimioluminiscencia

(Wirth et al., 2015; Zanetti et al., 2020) u otros a partir de la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas o técnica ELISA (Bonato et al., 2017; Guariglia et al., 2018; Saumoy et al., 2016).

De los nueve artículos que midieron la hs-CRP en seis de ellos se obtuvieron disminuciones siendo, en cinco de estos, estadísticamente significativos los resultados obtenidos (Bonato et al., 2017; Roos et al., 2014; Wirth et al., 2015; Zanetti et al., 2016, 2020) reportando, concretamente, en uno de ellos estas disminuciones sobre los dos grupos que realizaron la intervención de entrenamiento combinado (Bonato et al., 2017); y, en el otro restante, los resultados obtenidos de forma no significativa (Saumoy et al., 2016). Asimismo, los valores de hs-CRP tras la intervención no mostraron ningún cambio con valor estadístico significativo en otros dos estudios (Cutrono et al., 2016; Jagers et al., 2016) siendo, además, el estudio restante el único que reportó aumentos de hs-CRP pero sin significación estadística (Guariglia et al., 2018).

## **DISCUSIÓN**

Los hallazgos principales de la presente revisión indican que el entrenamiento aeróbico y el entrenamiento concurrente (aeróbico y fuerza) suponen una herramienta eficaz para mantener y mejorar los aspectos estudiados sobre el perfil lipídico (CT, TG, LDL-c, HDL-c) y los niveles de hs-CRP en personas adultas con VIH sometidas a terapias antirretrovirales. Además, estas mejoras y beneficios encontrados sobre el perfil lipídico y hs-CRP fueron reportados, en mayor medida, en pacientes sometidos a terapias antirretrovirales con una duración de más de 6 meses.

Se observa que el ejercicio aeróbico realizado a partir de una intensidad alrededor del 60-80% de la FC máxima o 50-85% FC de reserva y en sesiones de unos 20-40 minutos, reportan disminuciones en las variables recogidas del perfil lipídico en esta población. Asimismo, siguiendo la línea de estos resultados, una revisión sistemática y metaanálisis reportó mejoras en pacientes con VIH a través del ejercicio físico sobre algunos parámetros metabólicos como el HDL-c o los niveles de glucosa circulantes (Quiles et al., 2020). Además, otra revisión sistemática evaluó los efectos del ejercicio físico sobre parámetros de salud mental sobre pacientes con VIH (Nosrat et al., 2017). De igual modo, se han encontrado mejoras en los mencionados parámetros del perfil lipídico a partir de protocolos de entrenamiento combinado, dónde el ejercicio aeróbico fue realizado a una intensidad alrededor del 60-75% de la FC máxima o 50-80% FC reserva

y el ejercicio de fuerza realizado en torno al 40-65% RM y a partir de 3 series de alrededor 8-12 repeticiones. Estos resultados se ajustan a investigaciones previas llevadas a cabo en pacientes con VIH evaluando los efectos del entrenamiento concurrente (aeróbico y fuerza) sobre la calidad de vida relacionada con la salud y el estatus cardiorrespiratorio (Gomes Neto et al., 2013). De forma paralela, el mismo autor evaluó en otro estudio más tarde, los efectos del entrenamiento concurrente en pacientes con VIH reportando mejoras en la capacidad de ejercicio ( $VO_2$  pico), fuerza muscular y algunos dominios de la calidad de vida como el estatus de salud, función física y energía (Neto et al., 2015).

Teniendo en cuenta que tanto la infección de VIH junto con la administración de terapias antirretrovirales está asociada con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, así como lipodistrofia y dislipidemia, los beneficios reportados en la presente revisión a partir del ejercicio físico sobre los parámetros del perfil lipídico podrían verse justificados a partir de mejoras a nivel cardiovascular siguiendo la línea propuesta por Bronas (2009). Los pacientes con VIH presentan altos índices de disfunción endotelial (Cotter, 2006) justificada tanto por mayores niveles de estrés oxidativo (Baylis, 2008) como por una mayor activación del sistema renina-angiotensina II (Zhang et al., 2014). El ejercicio físico aeróbico y combinado produce mejoras en el perfil lipídico de los pacientes con VIH como consecuencia de producir una mejora en dicha función endotelial como resultado de una mayor producción de óxido nítrico inducida por el ejercicio (Green et al., 2004) previniendo y reduciendo así el estrés oxidativo (Deresz et al., 2018).

Por otra parte, los pacientes con altas concentraciones de hs-CRP consiguieron obtener disminuciones en su concentración a partir de protocolos de entrenamiento aeróbico y combinado realizado a una intensidad alrededor del 60-75% FC máxima y el ejercicio de fuerza a partir de 65% RM y 3 series de 8-12 repeticiones. En este sentido, estudios previos evaluaron los efectos del ejercicio físico sobre marcadores inflamatorios como el recuento de células CD4 concluyendo que el ejercicio aeróbico y el entrenamiento de alta intensidad reportaban mejoras en la modulación de células CD4 en pacientes con VIH (Ferrari Silva et al., 2021); otro estudio que, a través del ejercicio físico, reportó mejoras sobre el recuento de células CD4, la calidad de vida y densidad mineral ósea en pacientes VIH (Ibeneme et al., 2019); una revisión sistemática y metaanálisis que no reportó cambios en hs-CRP tras intervenciones de ejercicio físico aeróbico en pacientes VIH (Anieto, 2019); y otra que reportó disminuciones en la

concentración de hs-CRP en diferentes protocolos de ejercicio físico siendo mayores estas disminuciones cuando se acompañaba de reducciones en el porcentaje de masa grasa o índice de masa corporal (Fedewa et al., 2017). Estos hallazgos sobre la reducción de hs-CRP se podrían explicar en base a dos hechos: el primero, debido a que el ejercicio induce una reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias en células musculares, adipocitos y células monocucleares; y, el segundo, debido a que el ejercicio potencia una mejora de la sensibilidad a la insulina, función endotelial y disminución del peso corporal (Kasapis & Thompson, 2005).

Esta revisión sistemática presenta algunas limitaciones. Durante la evaluación de calidad de los artículos incluidos se observó una gran proporción de ellos que registraron un incierto sesgo en lo que respecta a la secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación, lo que conduce a interpretar que la selección de sesgos de los artículos carece de consistencia y fiabilidad en la interpretación de resultados. Asimismo, el tamaño de la muestra de los estudios incluidos no es excesivamente grande lo que puede poner en riesgo la representatividad de la población de estudio, así como comprometer los resultados a nivel de significación estadística. Por otro lado, en cuanto a los protocolos de entrenamiento algunos de ellos reportaban duraciones breves lo que dificulta la interpretación a largo plazo de los resultados. En este sentido, algunos incluían protocolos de entrenamiento muy sencillos sin controlar aspectos como la intensidad o el volumen, lo que podría condicionar la interpretación subjetiva de los resultados. No obstante, el presente trabajo muestra algunas fortalezas. En primer lugar, en la mayoría de estudios se muestran los efectos del ejercicio físico sobre algún parámetro de perfil lipídico, lo que proporciona una gran consistencia en los resultados obtenidos en dichos parámetros. En segundo lugar, se incluyen varios tipos de ejercicio aeróbico como caminar, trotar, entrenamiento aeróbico de alta intensidad, entrenamiento interválico de alta intensidad, moderado...lo que conduce a interpretar una fácil adaptabilidad de esta modalidad de ejercicio para los pacientes con VIH en relación a los beneficios encontrados en perfil lipídico y hs-CRP. En tercer lugar, los beneficios encontrados se reportan en pacientes sometidos a terapias antirretrovirales independientemente de la duración del tratamiento, aumentando, de esta forma, su adaptación clínica. Y, por último, este trabajo recoge los estudios más recientes de la literatura científica en relación a intervención de ejercicio físico y resultados aumentando así su aplicabilidad clínica.

En relación a esto último, es destacable señalar que los resultados reportados en la presente revisión conllevan implicaciones clínicas. El ejercicio físico aeróbico y combinado, de forma adaptada a las características individuales, puede resultar ser una herramienta no farmacológica muy útil en el ámbito de la investigación y la aplicación clínica en centros hospitalarios por parte de profesionales del ejercicio y la salud para la gestión de las graves consecuencias producidas por la aplicación de terapias antirretrovirales en pacientes con VIH a nivel metabólico y cardiovascular. En consecuencia, la mejora de estos síntomas y consecuencias a través de la intervención de ejercicio físico, puede resultar en una mejor calidad de vida del paciente y mejor adaptación al tratamiento.

Como conclusión, los hallazgos principales de la presente revisión indican que el entrenamiento aeróbico y el entrenamiento concurrente (aeróbico y fuerza) suponen una herramienta eficaz para mantener y mejorar los aspectos estudiados sobre el perfil lipídico (CT, TG, LDL-c, HDL-c) y los niveles de hs-CRP en personas adultas con VIH sometidas a terapias antirretrovirales. Además, estas mejoras y beneficios encontrados sobre el perfil lipídico y hs-CRP fueron reportados, en mayor medida, en pacientes sometidos a terapias antirretrovirales con una duración de más de 6 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anieto, E. M. (2019). *The effects of aerobic exercises on high sensitivity C- reactive protein and depression in patients living with HIV infection ; a systematic review with meta-analysis.*
- Archin, N. M., Sung, J. M., Garrido, C., Soriano-sarabia, N., Margolis, D. M., Hill, C., Carolina, N., & Hill, C. (2015). *HHS Public Access.* 12(11), 750–764. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3352>.Eradicating
- Bartlett, D. B., Fox, O., McNulty, C. L., Greenwood, H. L., Murphy, L., Sapey, E., Goodman, M., Crabtree, N., Thøgersen-Ntoumani, C., Fisher, J. P., Wagenmakers, A. J. M., & Lord, J. M. (2016). Habitual physical activity is associated with the maintenance of neutrophil migratory dynamics in healthy older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 56, 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.024>
- Baylis, C. (2008). *Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease.* <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00424.2007>.
- Bonato, M., Galli, L., Passeri, L., Longo, V., Pavei, G., Bossolasco, S., Bertocchi, C., Cernuschi, M., Balconi, G., Merati, G., Lazzarin, A., La Torre, A., & Cinque, P. (2017). A pilot study of brisk walking in sedentary combination antiretroviral treatment (cART)- treated patients: Benefit on soluble and cell inflammatory markers. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2095-9>
- Bonato, M., Turrini, F., De Zan, V., Meloni, A., Plebani, M., Brambilla, E., Giordani, A., Vitobello, C., Caccia, R., Piacentini, M. F., La Torre, A., Lazzarin, A., Merati, G., Galli, L., & Cinque, P. (2020). A Mobile Application for Exercise Intervention in People Living with HIV. In *Medicine and Science in Sports and Exercise* (Vol. 52, Issue 2). <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002125>
- Boulware, D. R., Hullsiek, K. H., Puronen, C. E., Rupert, A., Baker, J. V., French, M. A., Bohjanen, P. R., Novak, R. M., Neaton, J. D., & Sereti, I. (2011). Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *Journal of Infectious Diseases*, 203(11), 1637–1646. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir134>
- Briggs, B. C., Ryan, A. S., Sorkin, J. D., & Oursler, K. K. (2021). Feasibility and effects of high-intensity interval training in older adults living with HIV. *Journal of Sports Sciences*, 39(3), 304–311. <https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1818949>
- Campbell, P. T., Campbell, K. L., Wener, M. H., Wood, B. L., Potter, J. D., McTiernan,

- A., & Ulrich, C. M. (2009). A yearlong exercise intervention decreases crp among obese postmenopausal women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *41*(8), 1533–1539. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31819c7feb>
- Cotter, B. R. (2006). Endothelial dysfunction in HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports*, *3*(3), 126–131. <https://doi.org/10.1007/BF02696656>
- Cutrono, S. E., Lewis, J. E., Perry, A., Signorile, J., Tiozzo, E., & Jacobs, K. A. (2016). The Effect of a Community-Based Exercise Program on Inflammation, Metabolic Risk, and Fitness Levels Among Persons Living with HIV/AIDS. *AIDS and Behavior*, *20*(5), 1123–1131. <https://doi.org/10.1007/s10461-015-1245-1>
- Deresz, L. F., Schöler, C. M., de Bittencourt, P. I. H. J., Karsten, M., Ikeda, M. L. R., Sonza, A., & Dal Lago, P. (2018). Exercise training reduces oxidative stress in people living with HIV/AIDS: a pilot study. *HIV Clinical Trials*, *19*(4), 152–157. <https://doi.org/10.1080/15284336.2018.1481247>
- Dianatinasab, M., Ghahri, S., Dianatinasab, A., Amanat, S., & Fararouei, M. (2020). Effects of Exercise on the Immune Function, Quality of Life, and Mental Health in HIV/AIDS Individuals. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1228*, 411–421. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1\\_28](https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_28)
- Doitsh, G., & Greene, W. C. (2016). Dissecting How CD4 T Cells Are Lost during HIV Infection. *Cell Host and Microbe*, *19*(3), 280–291. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.012>
- Draganidis, D., Karagounis, L. G., Athanailidis, I., Chatzinikolaou, A., Jamurtas, A. Z., & Fatouros, I. G. (2016). Inflammaging and Skeletal Muscle: Can Protein Intake Make a Difference? *Journal of Nutrition*, *146*(10). <https://doi.org/10.3945/jn.116.230912>
- Effective Public Health Practice Project. (2003). Quality assessment tool for quantitative studies. *Effective Public Health Practice Project*, 2–5. [https://www.ehphp.ca/PDF/Quality Assessment Tool\\_2010\\_2.pdf](https://www.ehphp.ca/PDF/Quality%20Assessment%20Tool_2010_2.pdf)
- Effective Public Health Practice Project (EPHPP). (1998). Dictionary for Quality Assessment Tool for Quantitative Studies Dictionary. *Effective Public Health Practice Project*. [https://merst.ca/wp-content/uploads/2018/02/quality-assessment-dictionary\\_2017.pdf](https://merst.ca/wp-content/uploads/2018/02/quality-assessment-dictionary_2017.pdf)
- Esposito, F., Corona, A., & Tramontano, E. (2012). HIV-1 Reverse Transcriptase Still Remains a New Drug Target: Structure, Function, Classical Inhibitors, and New Inhibitors with Innovative Mechanisms of Actions. *Molecular Biology*

*International*, 2012, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2012/586401>

- Faria, N. R., Rambaut, A., Suchard, M. A., Baele, G., Bedford, T., Ward, M. J., Tatem, A. J., Sousa, J. D., Arinaminpathy, N., Pépin, J., Posada, D., Peeters, M., Pybus, O. G., & Lemey, P. (2014). The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, 346(6205), 56–61. <https://doi.org/10.1126/science.1256739>
- Fedewa, M. V., Hathaway, E. D., & Ward-Ritacco, C. L. (2017). Effect of exercise training on C reactive protein: A systematic review and meta-Analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, 51(8), 670–676. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-095999>
- Ferrari Silva, B., Oliveira, G. H. de, Ferraz Simões, C., Vissoci, J. R. N., Peres, S. B., & Moraes, S. M. F. de. (2021). Effects of exercise modality and intensity on the CD4 count in people with HIV: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*, 0(0), 1–10. <https://doi.org/10.1080/09540121.2021.1902932>
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908, 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
- Frank, T. D., Carter, A., Jahagirdar, D., Biehl, M. H., Douwes-Schultz, D., Larson, S. L., Arora, M., Dwyer-Lindgren, L., Steuben, K. M., Abbastabar, H., Abu-Raddad, L. J., Abyu, D. M., Adabi, M., Adebayo, O. M., Adekanmbi, V., Adetokunboh, O. O., Ahmadi, A., Ahmadi, K., Ahmadian, E., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: A systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *The Lancet HIV*, 6(12), e831–e859. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30196-1)
- Garcia, A., Fraga, G. A., Vieira, R. C., Silva, C. M. S., Trombeta, J. C. D. S., Navalta, J. W., Prestes, J., & Voltarelli, F. A. (2014). Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. *Journal of Sports Sciences*, 32(8), 785–792. <https://doi.org/10.1080/02640414.2013.858177>
- Ghazizadeh Darband, S., Saboory, E., Sadighparvar, S., Kaviani, M., Mobaraki, K., Jabbari, N., & Majidinia, M. (2020). The modulatory effects of exercise on the inflammatory and apoptotic markers in rats with 1,2-dimethylhydrazine-induced

- colorectal cancer. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 98(3), 147–155. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0329>
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607–610. <https://doi.org/10.1038/nri3041>
- Gomes Neto, M., Ogalha, C., Andrade, A. M., & Brites, C. (2013). A systematic review of effects of concurrent strength and endurance training on the health-related quality of life and cardiopulmonary status in patients with HIV/AIDS. *BioMed Research International*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/319524>
- Green, D. J., Maiorana, A., O’Driscoll, G., & Taylor, R. (2004). Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *Journal of Physiology*, 561(1), 1–25. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.068197>
- Guariglia, D. A., Pedro, R. E., Deminice, R., Rosa, F. T., Peres, S. B., & Franzói De Moraes, S. M. (2018). Effect of combined training on body composition and metabolic variables in people living with HIV: A randomized clinical trial. *Cytokine*, 111(August 2017), 505–510. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.05.028>
- Harris, K., & Yudin, M. H. (2020). HIV Infection in Pregnant Women: A 2020 Update. *Prenatal Diagnosis*, 40(13), 1715–1721. <https://doi.org/10.1002/pd.5769>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online)*, 343(7829), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Ibeneme, S. C., Omeje, C., Myezwa, H., Ezeofor, S. N., Anieto, E. M., Irem, F., Nnamani, A. O., Ezenwankwo, F. E., & Ibeneme, G. C. (2019). Effects of physical exercises on inflammatory biomarkers and cardiopulmonary function in patients living with HIV: A systematic review with meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3960-0>
- Ibeneme, Sam Chidi, Irem, F. O., Iloanusi, N. I., Ezuma, A. D., Ezenwankwo, F. E., Okere, P. C., Nnamani, A. O., Ezeofor, S. N., Dim, N. R., & Fortwengel, G. (2019). Impact of physical exercises on immune function, bone mineral density, and quality of life in people living with HIV/AIDS: A systematic review with meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3916-4>
- Jaggers, J. R., & Hand, G. A. (2016). Health Benefits of Exercise for People Living With

- HIV: A Review of the Literature. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 10(3), 184–192. <https://doi.org/10.1177/1559827614538750>
- Jaggers, J. R., Prasad, V. K., Dudgeon, W. D., Blair, S. N., Sui, X., Burgess, S., & Hand, G. A. (2014). Associations between physical activity and sedentary time on components of metabolic syndrome among adults with HIV. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*, 26(11), 1387–1392. <https://doi.org/10.1080/09540121.2014.920075>
- Jaggers, J. R., Sneed, J. M., Lobelo, R. L. F., Hand, G. A., Dudgeon, W. D., Prasad, V. K., Burgess, S., & Blair, S. N. (2016). Results of a nine month home-based physical activity intervention for people living with HIV. *International Journal of Clinical Trials*, 3(3), 106. <https://doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20162793>
- Kamitani, E., Sipe, T., Higa, D., Mullins, M., & Soares, J. (2017). Interventions in Persons Living With Hiv : Overview of. *AIDS Education and Prevention*, 29(4), 347–363. <https://doi.org/10.1521/aeap.2017.29.4.347.EVALUATING>
- Kasapis, C., & Thompson, P. D. (2005). The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1563–1569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.077>
- Kohut, M. L., McCann, D. A., Russell, D. W., Konopka, D. N., Cunnick, J. E., Franke, W. D., Castillo, M. C., Reighard, A. E., & Vanderah, E. (2006). Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of  $\beta$ -blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(3), 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.12.002>
- Lau, B., Sharrett, R., Kingsley, L. A., Post, W., Palella, F. J., Visscher, B., & Gange, S. J. (2006). C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Archives of Internal Medicine*, 166(1), 64–70. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.1.64>
- Luan, Y. Y., & Yao, Y. M. (2018). The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Immunology*, 9(JUN), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01302>
- Mangona, L., Daca, T., Tchonga, F., Bule, O., Bhatt, N., Jani, I., Damasceno, A., & Prista, A. (2015). Effect of Different Types of Exercise in HIV + Mozambican Women Using Antiretroviral Therapy. *The Open AIDS Journal*, 9(1), 89–95. <https://doi.org/10.2174/1874613601509010089>

- McKinney, R. (2014). Antiretroviral therapy. *Handbook of Pediatric HIV Care, Second Edition*, 28(3), 335–359. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544781.013>
- Murakami, T., & Ono, A. (2021). HIV-1 entry: Duels between Env and host antiviral transmembrane proteins on the surface of virus particles. *Current Opinion in Virology*, 50, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.07.005>
- Neto, M. G., Conceição, C. S., Carvalho, V. O., & Brites, C. (2015). Effects of combined aerobic and resistance exercise on exercise capacity, muscle strength and quality of life in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(9), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138066>
- Neuhaus, J., Jacobs, D. R., Baker, J. V., Calmy, A., Duprez, D., Rosa, A. La, Kuller, L. H., Pett, S. L., Ristola, M., Ross, M. J., Shlipak, M. G., Tracy, R., & Neaton, J. D. (2010). Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 201(12), 1788–1795. <https://doi.org/10.1086/652749>
- Nosrat, S., Whitworth, J. W., & Ciccolo, J. T. (2017). Exercise and mental health of people living with HIV: A systematic review. *Chronic Illness*, 13(4), 299–319. <https://doi.org/10.1177/1742395317694224>
- Oursler, K. K., Sorkin, J. D., Ryan, A. S., & Katznel, L. I. (2018). A pilot randomized aerobic exercise trial in older HIV-infected men: Insights into strategies for successful aging with HIV. *PLoS ONE*, 13(6), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198855>
- Park, M. H., Shin, K. A., Kim, C. H., Lee, Y. H., Park, Y., Ahn, J., & Kim, Y. J. (2018). Effects of long-distance running on cardiac markers and biomarkers in exercise-induced hypertension runners: An observational study. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 42(4), 575–583. <https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.4.575>
- Pepys, M. B. (2003). C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*, 112(2), 299–299. <https://doi.org/10.1172/jci200318921c>
- Quiles, N. N., Piao, L., & Ortiz, A. (2020). The effects of exercise on lipid profile and blood glucose levels in people living with HIV: A systematic review of randomized controlled trials. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*, 32(7), 882–889. <https://doi.org/10.1080/09540121.2019.1665163>
- Roos, R., Myezwa, H., Van Aswegen, H., & Musenge, E. (2014). Effects of an education and home-based pedometer walking program on ischemic heart disease risk factors in people infected with HIV: A randomized trial. *Journal of Acquired Immune*

*Deficiency Syndromes*, 67(3), 268–276.  
<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000299>

- Saumoy, M., Alonso-Villaverde, C., Navarro, A., Olmo, M., Vila, R., Maria Ramon, J., Di Yacovo, S., Ferrer, E., Curto, J., Vernet, A., Vila, A., & Podzamczar, D. (2016). Randomized trial of a multidisciplinary lifestyle intervention in HIV-infected patients with moderate-high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 246, 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.014>
- Schaap, L. A., Pluijm, S. M. F., Deeg, D. J. H., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Colbert, L. H., Pahor, M., Rubin, S. M., Tylavsky, F. A., & Visser, M. (2009). Higher inflammatory marker levels in older persons: Associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(11), 1183–1189. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp097>
- Seitz, R. (2016). Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 43(3), 203–222. <https://doi.org/10.1159/000445852>
- Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), 1–24. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006965>
- Thomas, W., Schmitz, K. H., & Kurzer, M. S. (2008). *Arikawa2011*. 1002–1010. <https://doi.org/10.1249/MSS.ObO>
- Tiozzo, E., Jayaweera, D., Rodriguez, A., Konefal, J., Melillo, A. B., Adwan, S., Chen, L., Parvus, C., Figueroa, M., Hodgson, N., Woolger, J. M., Kanka, R., Perry, A., & Lewis, J. E. (2013). Short-term combined exercise training improves the health of HIV-infected patients. *Journal of AIDS and HIV Research*, 5(3), 80–89. <https://doi.org/10.5897/JAHR12.076>
- Urrutia, G., & Bonfill, X. (2010). PRISMA\_Spanish.pdf. In *Medicina Clínica* (Vol. 135, Issue 11, pp. 507–511). <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- Wawrzyniak-Gramacka, E., Hertmanowska, N., Tylutka, A., Morawin, B., Wacka, E., Gutowicz, M., & Zembron-Lacny, A. (2021). The association of anti-inflammatory diet ingredients and lifestyle exercise with inflammaging. *Nutrients*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/nu13113696>
- Wirth, M. D., Jagers, J. R., Dudgeon, W. D., Hébert, J. R., Youngstedt, S. D., Blair, S. N., & Hand, G. A. (2015). Association of Markers of Inflammation with Sleep and Physical Activity Among People Living with HIV or AIDS. *AIDS and Behavior*, 19(6), 1098–1107. <https://doi.org/10.1007/s10461-014-0949-y>

- Woods, J. A., Wilund, K. R., Martin, S. A., & Kistler, B. M. (2012). Exercise, inflammation and aging. *Aging and Disease*, 3(1), 130–140.
- Yang, Z., Scott, C. A., Mao, C., Tang, J., & Farmer, A. J. (2014). Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 44(4), 487–499. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0128-8>
- Zanetti, Hugo R., Da Cruz, L. G., Lourenço, C. L., Neves, F. F., Silva-Vergara, M. L., & Mendes, E. L. (2017). Does nonlinear resistance training reduce metabolic syndrome in people living with HIV? A randomized clinical trial. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 57(5), 678–684. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.16.06294-0>
- Zanetti, Hugo Ribeiro, Da Cruz, L. G., Lourenço, C. L. M., Ribeiro, G. C., Ferreira De Jesus Leite, M. A., Neves, F. F., Silva-Vergara, M. L., & Mendes, E. L. (2016). Nonlinear resistance training enhances the lipid profile and reduces inflammation marker in people living with HIV: A randomized clinical trial. *Journal of Physical Activity and Health*, 13(7), 765–770. <https://doi.org/10.1123/jpah.2015-0540>
- Zanetti, Hugo Ribeiro, Gonçalves, A., Teixeira Paranhos Lopes, L., Mendes, E. L., Roever, L., Silva-Vergara, M. L., Neves, F. F., & Resende, E. S. (2020). Effects of exercise training and statin use in people living with human immunodeficiency virus with dyslipidemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(1), 16–24. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002120>
- Zhang, J. xia, Zhang, Y. ping, Wu, Q. nan, & Chen, B. (2014). Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin–angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine*, 48(1), 135–142. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0239-5>