



ARTÍCULO ESPECIAL

Enfermedad arterial periférica e infección por virus inmunodeficiencia humana

P. Altés Mas^{a,*}, S. Bellmunt Montoya^a, B. Soto Carricas^b, M. Sirvent González^a, L.I. Martínez Carnovale^a y J.R. Escudero Rodríguez^a

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Radiología, Sección de Angiorradiología, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 27 de enero de 2010; aceptado el 29 de junio de 2011

Disponible en Internet el 14 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Infección por VIH;
Riesgo vascular;
Arteriosclerosis;
Enfermedad arterial periférica;
Índice tobillo-brazo;
Engrosamiento íntima-media

Resumen Con el descenso en morbimortalidad por la introducción del tratamiento antirretroviral combinado de gran actividad (TARGA), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una «afectación crónica». Patologías como la aterosclerosis arterial han aumentado su protagonismo entre estos pacientes. Hay evidencia de que los pacientes infectados por el VIH tienen una elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares que se atribuye a factores propios de la infección y de su tratamiento. Hemos querido realizar una revisión de la posible elevada prevalencia de enfermedad arterial periférica (EAP) en pacientes positivos para el VIH y de los distintos métodos utilizados para su diagnóstico. Hay pocos estudios para concluir, pero algunos muestran una mayor prevalencia de EAP en pacientes positivos para el VIH. Se han utilizado métodos de diagnóstico no invasivo como el índice tobillo-brazo (ITB) o el engrosamiento íntima-media (EIM) para el diagnóstico objetivo y el test de Edimburgo para la detección de pacientes sintomáticos.

© 2010 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HIV infection;
Vascular risk;
Arteriosclerosis;
Peripheral artery disease;
Ankle-brachial index;

Peripheral artery disease and HIV infection

Abstract Thanks to the introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART) the morbidity-mortality in HIV patients is now lower, and this infection has now become a «chronic disease». Diseases such as arterial atherosclerosis have increased in these patients. There is evidence that HIV infected patients have a high prevalence of cardiovascular diseases. It may be related to the viral infection and its treatment. We attempt to review the possible high

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paltesm@santpau.cat (P. Altés Mas).

Intima-media thickness

prevalence of peripheral arterial disease (PAD) in HIV infected patients and the different diagnostic methods. Although there are not enough studies, some of them show a higher prevalence of PAD in HIV+ patients. The diagnostic methods were ankle-brachial index (ABI) and the intima-media thickness for the objective diagnosis and the Edinburgh test for the symptomatic patients. © 2010 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivo

La arteriopatía obliterante (AO) o enfermedad arterial periférica (EAP) y el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) son dos entidades bien diferenciadas. La primera se trata de una manifestación periférica de la enfermedad ateromatosa sistémica, mientras que la segunda es una infección vírica que apareció en la década de los ochenta, cuya historia natural lleva a una inmunodepresión severa.

Con la aparición del tratamiento antirretroviral combinado o de gran actividad (TARGA) la mortalidad se ha reducido desde 1995 hasta el 2001 de 21,3 a 5 por cada 100 pacientes¹. Se puede hablar de una cronificación de estos enfermos. En individuos infectados por el VIH la relevancia de la enfermedad arterial arteriosclerótica ha crecido progresivamente desde la introducción del TARGA². Además de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos, como hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y sobre todo tabaquismo, en estos pacientes podrían intervenir otros múltiples derivados de la propia infección y de su tratamiento.

La intención de esta revisión bibliográfica es valorar la importancia de la arteriopatía obliterante en la población positive para el VIH, así como en los distintos grupos de pacientes con esta enfermedad. También se evaluarán diferentes métodos diagnósticos de la EAP utilizables, como cribaje en esta población, sobre todo el índice tobillo-brazo (ITB) y el índice íntima-media o engrosamiento íntima-media (EIM).

Desarrollo

Epidemiología de la arteriopatía obliterante

La prevalencia total de la enfermedad, basada en pruebas objetivas, se ha evaluado en varios estudios, y es del orden del 3 al 10% en la población general, con un aumento hasta del 15-20% en los individuos de más de 70 años de edad³. La prevalencia de la EAP de la extremidad solo puede estimarse con el empleo de determinaciones no invasivas en una población general. La prueba más ampliamente utilizada es el ITB.

Una de las herramientas fundamentales en el diagnóstico de la EAP es la medición del ITB. Un ITB inferior a 0,9 es 90% sensible y 98% específico para determinar una estenosis de un 50% o más detectada por angiografía⁴.

Según un metaanálisis, el ITB aporta información adicional a los clásicos factores de riesgo de Framingham y, cuando se combina con los factores de riesgo de Framingham, un ITB $\leq 0,90$ aproximadamente dobla el riesgo de mortalidad

total, de mortalidad cardiovascular y de evento coronario mayor en todas las categorías de Framingham⁵.

Existen otras publicaciones recientes que establecen una relación entre la enfermedad coronaria y la vasculopatía periférica⁶. Para la detección de la enfermedad arterial periférica (EAP) Kafetzakis utiliza mediciones realizadas sobre imágenes eco-doppler en modo B. Concretamente el EIM calculado en las arterias carótidas y femorales. Así, estas mediciones han resultado un marcador independiente para la presencia y la gravedad de la enfermedad obstrutiva coronaria definida como estenosis de > 50% en alguna arteria coronaria principal y detectada por coronariografía.

Epidemiología del virus de la inmunodeficiencia humana

Desde la descripción de los primeros casos a principios de la década de los ochenta, el sida se ha convertido en la primera pandemia del siglo XXI. Los avances terapéuticos han permitido disminuir mucho la mortalidad, y la enfermedad se ha convertido, en los países desarrollados, en una «infección crónica». A pesar de ello su prevalencia aumenta, con diferentes tasas según la geografía.

Globalmente, la infección por el VIH/ sida constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/ sida (ONUSIDA) estima que, desde el inicio de la pandemia, más de 60 millones de personas se han infectado por el VIH, de las que un tercio han fallecido. Solo durante el año 2002 se calcula que ocurrieron en el mundo 5 millones de nuevas infecciones y más de 3 millones de fallecimientos. De los 42 millones de personas vivas infectadas estimadas a finales del año 2002, el 95% residen en países en vías de desarrollo, el 70% en África subsahariana.

España ha sido el país de la Unión europea con la mayor tasa anual de incidencia de sida por millón de habitantes hasta el año 1998, en que fue superado por Portugal. La tasa máxima de incidencia en España fue en 1994, cuando ocurrieron 183 casos por cada millón de habitantes. A partir de 1996, con la introducción del TARGA, se inició una caída del 28% en la incidencia de sida entre 1996 y 1997. Podría hablarse de tres etapas en la evolución de la pandemia en nuestro país. La primera, desde los inicios hasta 1989, se caracterizó por una rápida propagación en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y en varones con prácticas de riesgo homo/ bisexuales. Entre 1990 y 1995 se hizo evidente la magnitud de la epidemia, al alcanzarse la máxima incidencia de sida (más de 7.000 casos anuales) y fallecimientos (más de 5.000 fallecimientos anuales) convirtiendo al sida en la primera causa de muerte en individuos entre 25 y 44 años. Por último, a partir del 1996, se

produjo un descenso importante de nuevas infecciones y una caída espectacular de la incidencia de sida y de la mortalidad, lo que ha supuesto una cronificación de la epidemia con una estabilización del número de pacientes que viven con la infección⁷. En la actualidad se podría considerar que las situaciones que se asocian a un mayor riesgo de infección en nuestro país son, en orden decreciente, el uso de drogas por vía parenteral, las prácticas homo/ bisexuales de riesgo entre hombres y el contacto heterosexual con una pareja infectada. El número de personas infectadas en nuestro país permanece estabilizado entre 110.000 y 150.000 pacientes.

Virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedad arterial periférica

A pesar de existir cierta controversia al respecto, parece correcto afirmar que los pacientes infectados por el VIH y tratados con combinación de antirretrovirales tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones ateroscleróticas prematuras⁸. Algunos estudios documentan una mayor incidencia de eventos coronarios en pacientes positivos para el VIH o en pacientes infectados y recibiendo TARGA^{9,10}. En referencia al tratamiento de estos pacientes, el grupo que está recibiendo inhibidores de la proteasa (IP) es el más afectado por eventos cardiovasculares¹¹.

La relación del VIH con la enfermedad aterosclerosa se podría explicar por diversos mecanismos fisiopatológicos. En primer lugar están las alteraciones del metabolismo de los lípidos que aparecen con más frecuencia en pacientes positivos para el VIH, con redistribución de la grasa, aparición de diabetes e hiperlipidemia. Estos efectos están muy relacionados con el tratamiento con antirretrovirales, siendo los IP el grupo que con mayor frecuencia los causa. Pueden presentarse elevaciones aisladas o combinadas de los triglicéridos y del colesterol total, con cambios variables en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL). El mecanismo de la glucosa también se ve afectado en los pacientes positivos para el VIH, sobre todo en pacientes tratados con IP, en los que se observa intolerancia a la glucosa hasta en un 40%¹². Además, el propio virus y su tratamiento pueden tener efectos proinflamatorios sobre la célula endotelial y un efecto aterogénico primario¹. Según Mercié et al.¹³ hay dos fases en las que la respuesta inflamatoria puede estar implicada en la progresión de la aterosclerosis en pacientes afectados por el VIH. El primer momento sería en la respuesta inflamatoria en la reconstitución inmunológica (aumento del recuento de CD4) del paciente con la introducción del TARGA. Otra explicación alternativa se relaciona con la migración leucocitaria transmembrana: Birdsall et al.¹⁴ han demostrado que la migración de los CD4 T se relaciona con la expresión de otros linfocitos y la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF)- α . *In vivo*, este fenómeno puede conllevar la debilitación de la placa fibrosa hasta la apoptosis de las células de músculo liso subendoteliales. Así, esta ruptura de la placa podría explicar posibles eventos isquémicos cardiovasculares.

La prevalencia de la EAP, también manifestación aterosclerótica, en la población con infección por el VIH podría ser más elevada que en la población no infectada de la misma edad (tabla 1). El primer estudio, publicado en 2001,

en establecer una relación entre EAP prematura y VIH fue realizado por Depairon et al.¹⁵. Estos autores revelaron que los pacientes positivos para el VIH presentaban significativamente más afectación aterosclerótica que los pacientes no infectados por el VIH. Se determinaron el número de placas de ateroma a nivel femoral y carotídeo mediante ecografía de alta definición modo B, y definiendo placa ateromatosa como un EIM de 1.200 μm . Demuestran que la proporción de individuos que tienen una placa de ateroma o más a nivel de las arterias femorales y carótidas es significativamente superior en el grupo de personas infectadas por el VIH que en un grupo de características demográficas similares de personas no infectadas. Se trataba de individuos de entre 30 y 50 años, 168 individuos positivos para el VIH y 68 controles. En el grupo de positivos para el VIH, 93 (55,4%) pacientes tienen una o más placas a nivel femoral o carotídeo en comparación con 26 (38,2%) del grupo de negativos para el VIH ($p=0,02$). En el primer grupo llama la atención la elevada prevalencia de fumadores y de pacientes con trastornos del perfil lipídico. Así, las diferencias encontradas entre los grupos son otorgadas a la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en el grupo de pacientes positivos para el VIH.

Posteriormente, Periard et al.¹⁶ publicaron en 2008 un estudio descriptivo transversal en el que investigaron la prevalencia de EAP en 92 pacientes infectados por el VIH (edad media de 49,5 años) y comparándolo con un grupo control de 32 pacientes fumadores pero negativos para el VIH (edad media de 47 años). Utilizan métodos diagnósticos clínicos, test de claudicación intermitente (CI) de Edimburgo y hemodinámicos de EAP (ITB en reposo y después del ejercicio). Se vio que el 15,2% de estos pacientes positivos para el VIH eran claudicantes según el test de Edimburgo. El ITB reveló una EAP hemodinámica en un 20,7% (con IC 95%: 12,2-29,1) de pacientes (9,8% ITB patológicos en reposo y 10,9% tras el ejercicio) en el grupo de positivos para el VIH. Además del importante número de pacientes con EAP sintomática, en este grupo destaca que un 61,9% de los individuos de la muestra eran fumadores activos. En el grupo control no hubo ningún paciente claudicante, ningún ITB alterado en reposo y un 6,3% eran patológicos tras el ejercicio. El estudio muestra como predictores independientes de EAP en los pacientes positivos para el VIH la edad, la diabetes mellitus y el nivel bajo de CD4. Destaca la elevada prevalencia que obtienen de EAP que dista mucho de la referida en otras series para pacientes de estas edades. Ello puede ser debido a las medidas más sensibles, como el realizar ITB después del ejercicio. Aun así, la población positiva para el VIH aparece como un grupo con más riesgo de EAP. No expone los resultados en relación con el uso de antirretrovirales.

Sharma et al. desarrollaron otro estudio en 2007 en una comunidad de mujeres de Brooklyn¹⁷. El número total de participantes era de 335, de las que 238 eran pacientes positivas para el VIH, con una edad media de 40 años. Analizaron la prevalencia de EAP mediante ITB. Así, la prevalencia de ITB inferior a 0,9 fue de 0,9% entre todas las mujeres, siendo imposible realizar mediciones en subgrupos. Se trata de una cohorte joven para tener una elevada incidencia de EAP. Destaca que un 7,2% de las pacientes positivas para el VIH y un 6,9% del grupo de negativas para el VIH presentaron un ITB anormalmente alto, superior a 1,4. El sobrepeso aparece como un factor independiente de tener un elevado

Tabla 1 Resumen de los principales estudios que han relacionado enfermedad arterial periférica con VIH mediante diferentes métodos diagnósticos

Estudio	Método	Muestra	Estudio	Resultados	Conclusiones
Depairon et al. ¹⁵ (2001)	Nº placas fem/ carot	168 VIH + 68 controles 30-50 años	Transversal descriptivo	VIH + 55,4% con placa VIH - 38,4% con placa	Elevada prevalencia de FRCV en VIH +
Periard et al. ¹⁶ (2007)	Test claudicación ITB	92 VIH + 49,5 años 32 fumadores 47 años	Transversal descriptivo	Grupo VIH + claudican 15,2% EAP 20,7% Grupo control claudican 0 EAP 6,3%	Elevada prevalencia EAP VIH +
Sharma et al. ¹⁷ (2007)	ITB	335 mujeres 40 años (238 VIH +)	Transversal descriptivo	0,9% ITB < 0,9	Escasa EAP en la población VIH + joven
Palacios et al. ¹⁸ (2008)	Test claudicación ITB	> 55 años 99 VIH + 99 VIH -	Transversal descriptivo	VIH + 5% claudican 10,2% ITB < 0,9 VIH - 1% claudican 1% ITB < 0,9	Son grupos heterogéneos por sus FRCV
Olalla et al. ¹⁹ (2009)	ITB	147 VIH + 45,8 años	Transversal descriptivo	22,45% ITB patológico	DLP y IP asociados Mezcla ITB altos y bajos
Gutiérrez et al. ²⁶ (2008)	ITB EIM	139 VIH + 45,8 años	Transversal descriptivo	2,8% ITB < 0,9 21,58% EIM > 0,8	EIM más específico para ateromatosis precoz

DLP: dislipemia; EAP: enfermedad arterial periférica; EIM: engrosamiento íntima-media; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IP: inhibidores de la proteasa; ITB: índice tobillo-brazo.

ITB. Quizá aspectos técnicos (manguitos de presión demasiado ajustados pueden dar presiones de corte demasiado altas) en la toma de las medidas puedan explicar estos resultados.

Otro estudio publicado en el 2008, en este caso de un grupo español, es el de Palacios et al.¹⁸, que realizaron una comparativa entre pacientes positivos para el VIH y una muestra de la población general, midiendo en ambos grupos las prevalencias de claudicación intermitente mediante el test de Edimburgo y EAP hemodinámica mediante ITB. Se trata de individuos mayores de 50 años y cada grupo es de 99 sujetos. En la muestra de pacientes positivos para el VIH hay menos fumadores, pero tienen un riesgo cardiovascular a los 20 años más elevado que la muestra de la población general (29,5 frente al 13,4%; $p=0,008$). Destaca en el grupo de positivos para el VIH una prevalencia más elevada de dislipemia y de diabetes mellitus. En el primer grupo el 10,2% tiene un ITB alterado (inferior a 0,9) y hasta el 5% claudican; en el segundo tan solo un 1% presenta una claudicación intermitente y el mismo porcentaje tiene un ITB alterado. Las diferencias entre ambos grupos en la EAP diagnosticada por ITB fueron estadísticamente significativas (RR: 1,91; IC del 95%: 1,50-2,43; $p=0,01$). Se trata de unos grupos bastante diferentes entre sí al comparar sus factores de riesgo, por lo que los resultados deberían ser tomados con precaución. A modo de conclusión, la autora recomienda el seguimiento de los pacientes positivos para el VIH con pruebas de diagnóstico no invasivo, como el ITB, y su tratamiento con antiagregantes plaquetarios en caso de ser este patológico.

Otro grupo español, en este caso de Olalla et al., presentaron en el año 2009 los resultados de su trabajo en el que recogen 147 pacientes positivos para el VIH a los que se les realiza un ITB¹⁹. Se trata de un estudio con un amplio porcentaje de varones (82,3%). Tienen un ITB patológico (inferior a 0,9 o superior a 1,3) 33 pacientes, lo que supone un 22,45% de la muestra. Tras analizar muchas otras variables, únicamente la dislipemia y el uso de IP se asocian independientemente a ITB alterado (OR: 2,68; IC 95%: 1,06-6,91). Creemos que son dos de los factores de riesgo más a tener en cuenta en la población infectada por el VIH. Se debe tener en cuenta que los autores consideran ITB patológico tanto por debajo de 0,9 como superior a 1,3; por lo tanto los resultados no pueden considerarse como prevalencia de EAP.

Existen estudios que han relacionado VIH y EAP mediante el uso de marcadores de enfermedad arterial ateromatosa que no son los clásicos utilizados en la angiología. Son marcadores como el EIM, la rigidez arterial y la vasodilatación dependiente de endotelio (FMD). Uno de los que reúne más evidencia en la literatura médica es el EIM (tabla 2).

En una publicación en el 2009 de Hsue et al., del Hospital General de San Francisco²⁰, se realizaron mediciones del EIM al nivel de la carótida común, de la bifurcación y de la carótida interna según el protocolo ARIC²¹. Ante la evidencia de la mayor prevalencia de eventos coronarios en pacientes positivos para el VIH tratados con TARGA (ya comentada), buscaban marcadores de riesgo coronario. En este estudio se dividieron los individuos VIH en 4 grupos: «controladores de élite» (carga viral indetectable y sin

Tabla 2 Principales estudios que han relacionado VIH y EIM

Estudio	Método	Muestra	Estudio	Resultados	Conclusiones
Hsue et al. ²⁰ (2009)	EIM ACC, bifurcación, ACI (ARIC)	33 CV indetectable sin TARGA 96 CV detectable sin TARGA 175 CV indetectable con TARGA 92 CV detectable con TARGA 93 VIH -	Transversal descriptivo	CV indetectable sin TARGA EIM progresión 0,91 mm CV detectable sin TARGA progresión 0,83 mm VIH + no TARGA progresión 0,85 mm VIH + TARGA progresión 0,94 mm VIH - progresión 0,72 mm	EIM superior en VIH + frente a VIH - Dentro de los VIH+, mayor EIM en los tratados con TARGA
Hsue et al. ²² (2004)		148 VIH + 63 VIH -	Cohortes prospectivo longitudinal	Progresión VIH + 0,074 mm Progresión VIH - 0,006 mm (regresión)	Mayor progreso de EIM en VIH +
Mercié et al. ¹³ (2005)	EIM ACC	346 VIH + (la mayoría tratados)	Cohortes prospectivo longitudinal	Aumento EIM 0,02 mm en 1 año	EIM aumenta con FRCV EIM aumenta con CD4 elevados
Currier et al. ²⁵ (2007)	EIM ACC	45 VIH + IP + 45 VIH + IP - 45 VIH -	Cohortes prospectivo longitudinal	VIH, + IP, + aumenta 0,0096 mm/ año VIH + IP - aumenta 0,0058 mm/ año VIH - aumenta 0,0085/ año	EIM aumenta con CD4 nadir elevado, con hipercoleste- rolémia, hiperhomocistei- nemia y con uso de ritonavir
Lekakis et al. ²³ (2008)	EIM ACC	71 VIH + sin EC 29 VIH - sin EC 25 VIH + con EC	Casos y controles	VIH + sin EC EIM 0,64 mm VIH - EIM sin 0,55 mm VIH - con EC 0,66 mm	Valores comparables de EIM en pacientes VIH + y pacientes VIH - con EC

ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; CV: carga viral; EC: enfermedad coronaria; EIM: engrosamiento íntima-media; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

tratamiento n=33), «no controladores» (carga viral detectable y sin tratamiento n=96), «respondedores al TARGA» (carga viral indetectable y con tratamiento n=175), «no respondedores» (carga viral detectable a pesar del tratamiento n=92). También se realizó un grupo control de pacientes VIH negativos (n=93). En los resultados destaca una elevación del EIM en los pacientes «controladores de élite», similar al del grupo «no controladores», en comparación con los pacientes VIH-(0,91 mm en positivos para el VIH «controladores de élite» p < 0,001, 0,83 mm en positivos para el VIH «no controladores» frente a 0,72 mm en negativos para el VIH). Estas diferencias se mantuvieron después de ajustar los resultados por los diferentes factores de riesgo cardiovascular tradicionales y por la cifra de CD4. Además, los pacientes infectados por el VIH

tratados con TARGA presentaron un EIM mayor que los pacientes no tratados (0,94 mm frente a 0.85 mm; p < 0,006). Estos resultados, estadísticamente significativos, nos sugieren que la afectación del EIM se eleva por la propia infección y por el tratamiento. Este mismo grupo, en un estudio anterior (2004), observó que este indicador de enfermedad aterosclerosa empeora más en pacientes infectados por el VIH que en los no infectados. Se trata de una publicación en la que se evalúa la evolución del EIM a un año en dos grupos diferenciados por ser positivos o no al VIH²². Analizan la evolución de 148 pacientes infectados por el VIH frente a un grupo control de características demográficas similares. La medición inicial de EIM fue más elevada en el grupo VIH (los positivos para el VIH progresan + 0,074 mm (IC 95%: + - 0,13) frente a un decrecimiento de 0,006 mm (IC 95%: + - 0,05) en

el grupo negativo para el VIH, y los resultados a un año muestran un mayor aumento de este índice en este grupo. La cifra de CD4 nadir inferior o igual a 200 células/ μ l (medida al inicio de la infección y sin haber empezado el tratamiento) aparece como marcador independiente de empeoramiento, además de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos (el grupo de infectados por el VIH eran más hipertensos, más fumadores y con mayor índice de hiperlipidemias). Destaca en estos estudios del grupo de San Francisco el uso de un protocolo consensuado para la realización del EIM, el ya referenciado ARIC.

Un trabajo similar, SUPRA (*surveillance of the progression of atherosclerosis in HIV-1 infected patients*), llevaron a cabo Mercié et al. en el seguimiento durante un año a 346 pacientes positivos para el VIH. Miden el EIM a nivel de la carótida común en el mes 0 y al mes 12 de una muestra de pacientes en su mayoría tratados por su VIH. Como resultado observan una progresión de 0,02 mm (IC 95%: 0,012-0-029) del EIM. Al contrario que en el estudio anterior, observan un mayor engrosamiento en pacientes con una cifra de CD4 superior a 450 células/ μ l en el mes 0. Además el empeoramiento está relacionado con factores de riesgo cardiovascular clásicos como el sexo masculino y el tabaquismo¹³.

Otro aspecto diferente es el que aporta un estudio de casos y controles de Lekakis et al. Dividieron la muestra en tres diferentes grupos, uno de ellos de pacientes positivos para el VIH (con 71 individuos), otro de pacientes con cardiopatía isquémica (de 29 individuos) y otro el grupo control (de 25 pacientes). Tanto el grupo de cardiópatas como el de pacientes infectados por el VIH mostraron una elevación del EIM similar y significativamente más alta ($p=0,001$) que el grupo de pacientes control (0,64 + - 0,2 mm en positivos para el VIH, 0,66 + - 0,08 mm en negativos para el VIH con enfermedad coronaria y 0,55 + - 0,05 mm en los controles negativos para el VIH sin enfermedad coronaria). En un análisis de subgrupos los pacientes infectados por el VIH y en tratamiento con IP presentaron una mayor elevación del EIM, de las cifras de tensión arterial y del colesterol y triglicéridos²³.

No todos los estudios que han realizado mediciones del EIM han aportado evidencia de un mayor engrosamiento en los pacientes positivos para el VIH. Currier et al. realizaron un trabajo, publicado en 2007, con tres grupos de 45 individuos: pacientes positivos para el VIH tratados con IP durante más de dos años, pacientes positivos para el VIH no tratados con IP en más de dos años y un grupo control de pacientes negativos para el VIH. Realizaron mediciones de EIM en la carótida común a las 2, 24, 48, 72, 96 y 144 semanas. En el primer grupo hubo un aumento de 0,0096 mm/ año, de 0,0058 mm/ año en el grupo de positivos para el VIH que no había recibido tratamiento con IP y de 0,0085 en el grupo de negativos para el VIH. No hubo con estos resultados diferencias significativas entre los grupos ni entre la suma de pacientes positivos para el VIH comparados con los negativos para el VIH. Un mayor engrosamiento estuvo relacionado con una elevada cifra de CD4 nadir (medida al principio de la infección), con elevación del colesterol y de la homocisteína en sangre y con el uso de ritonavir (IP)^{24,25}.

El grupo de Gutiérrez et al. publica en 2008 otro trabajo en el que ponen en relación el ITB y el EIM²⁶. Realizan estas mediciones sobre una muestra de 139 pacientes

positivos para el VIH con una edad media de 45,8 años. Entre estos 4 pacientes (2,8%) presentaron un ITB patológico y 30 (21,58%) una EIM superior a 0,8 mm (considerado patológico). Todos los pacientes con ITB alterado tenían un EIM patológico, superior a 0,8 mm ($p=0,005$). En el análisis de subgrupos la edad el tabaquismo y la hipertensión se muestran como factores independientes de aumento del EIM. Este no se realiza en los pacientes con ITB alterado al ser un grupo pequeño. El EIM se muestra como una prueba más sensible para el cribaje de estos pacientes. El ITB es menos sensible y más específico y podría captar a una población con una enfermedad ateromatosa más avanzada (tabla 1).

Conclusiones

Con esta revisión de la literatura parece haber indicios de asociación entre el VIH y su tratamiento con la EAP.

Destaca la importancia de los factores de riesgo clásicos que aparecen en casi todos los estudios. Se deberían hacer más análisis en esta dirección, puesto que quizás el VIH y su tratamiento puedan interferir en la prevalencia de la ateromatosis por la modificación de los factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes positivos para el VIH destacan por ser un grupo muy fumador, además de tener alteraciones lipídicas y de la glucemia debidas a la propia infección y al tratamiento. Dos estudios (Mercié¹³ y Currier²⁴) relacionan la progresión de EIM con un elevado número de CD4 nadir y, en cambio, Hsue²⁰ considera una cifra de CD4 nadir inferior a 200 células/ μ l como marcador independiente de un elevado EIM. Explicaciones etiopatológicas relacionadas con la inflamación y la respuesta inmunológica del individuo frente a la infección pueden justificar estos resultados, pero se tendrán que ver más estudios para aclarar el papel de este marcador.

Para un correcto manejo de estos pacientes sería necesario conocer cuál es el grupo con un mayor riesgo de aterosclerosis prematura. El ITB y el EIM podrían ser una herramienta potencialmente útil para predecir el riesgo cardiovascular en esta población. El ITB es una herramienta fácil de usar y barata. El procedimiento es simple y rápido y puede ser realizado por cualquier personal sanitario debidamente entrenado. El EIM es un método de diagnóstico no invasivo contrastado que puede ser útil para la detección de la ateromatosis prematura. Para ser un método reproducible el EIM necesita un protocolo bien establecido.

Entre los pacientes positivos para el VIH y en tratamiento con TARGA, el grupo en tratamiento con IP es el más afectado por la aterosclerosis. Así, los test no invasivos de detección de riesgo cardiovascular adquieren mayor valor (ITB e EIM) en esta población¹⁵.

Se podría detectar un grupo de pacientes positivos para el VIH sobre los que ser más energéticos en la prevención de complicaciones cardiovasculares. Se debe optimizar el control de los factores de riesgo cardiovascular. Se deberá considerar la antiagregación y el uso de estatinas en estos pacientes. Además, con la estratificación de los pacientes infectados por el VIH según su riesgo vascular se podría influir sobre la combinación de antirretrovirales a utilizar, evitando los IP en caso de riesgo vascular elevado, y siempre teniendo en cuenta que el principal objetivo en el manejo

de los pacientes positivos para el VIH es el control de su infección.

Se precisan más trabajos, con más pacientes, que describan mejor la relación entre la infección por VIH y la EAP, así como el uso del ITB y otros índices como herramientas diagnósticas y armas para predecir riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Boezzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;348:702-10.
2. Lozano F. Espectro de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2009;27 Suppl 1:3-9.
3. Norgren L, Hiat WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Consenso inter-societario para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:S1-75.
4. Lange SF, Trampisch HJ, Pittrow D, Darius H, Mahn M, Allemberg JR, et al. Profound influence of different methods for determination of the ankle brachial index on the prevalence estimate of peripheral arterial disease. *BMC Public Health.* 2007;7:147.
5. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee LG, Chambliss LE, et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: a Meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208.
6. Kafetzakis A, Kochiadakis G, Laliotis A, Peteanarakis I, Toulopakis E, Igoumenidis N, et al. Association of Subclinical Wall Changes of Carotid, Femoral and Popliteal Arteries With Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Chest.* 2005;128:2538-43.
7. Cañas EJ, García-León FJ, América G. Epidemiología de la infección VIH y SIDA. En: Pachón J, Pujol E, Rivero A, editores. *La infección por VIH: guía práctica de la sociedad andaluza de Enfermedades Infecciosas.* 2^a ed. Sevilla: Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2003. p. 37-54.
8. Sklar P, Masur H. HIV Infection and Cardiovascular Disease—Is There Really a Link? *N Engl J Med.* 2003;349:21.
9. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet.* 2002;360:1747-8.
10. DAD study group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:1991-2003.
11. Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Blawell M. Association between Protease Inhibitor Use and Increased Cardiovascular Risk in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: a Systematic Review. *HIV/AIDS. Clin Infect Dis.* 2003;37: 959-72.
12. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:130-9.
13. Mercié P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Ivvorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increase over time in HIV-1 infected patients. *HIV Med.* 2005;6:380-7.
14. Birdsall HH, Trial J, Lin HJ, Green DM, Sorrentino GW, Siwak EB, et al. Transendothelial migration of lymphocytes from HIV-1-infected donors: a mechanism for extravascular dissemination of HIV-1. *J Immunol.* 1997;158:5968-77.
15. Depairon M, Chesseix S, Sudre P, Redondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS.* 2001;15:329-34.
16. Periard D, Cavassini M, Taféé P, Chevalley M, Senn L, Chapuis-Taillard C, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-Infected Persons. *Clin Infect Dis.* 2008;46:761-7.
17. Sharma A, Colman S, Pitts R, Minkoff HL, DeHovitz JA, Lazar J. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Med.* 2007;8:555-60.
18. Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sánchez MA, Valdivielso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;8:1043-6.
19. Olalla J, Salas D, Del Arco A, De la Torre J, Prada JL, Machín-Hamalainen S, et al. Ankle-brachial index and HIV: the role of Antiretrovirals. *HIV Med.* 2009;10:1-5.
20. Hsue PY, Hunt PW, Scnall 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.
21. Chambliss 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;146:483-94.
22. 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 VIH infection. *Circulation.* 2004;109:1603-8.
23. Lekakis J, Tsiodras S, Ikonomidis I, Palios J, Poulakou G, Rallidis L, et al. HIV-positive patients treated with PI have vascular changes resembling those observed in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2008;115:189-96.
24. Currier JS, Kendall MA, Zakin 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 inhibitors exposure. *AIDS.* 2005;19:927-33.
25. 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.
26. Gutiérrez F, Bernal E, Padilla S, Hernández I, Masià M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;2: 1369-76.