

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, terapia antirretroviral de gran actividad y enfermedad cardiovascular

C. Jericó, H. Knobel y J. Pedro-Botet

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas.
Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España

Introducción

La aparición de alteraciones metabólicas en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un hecho frecuente y bien conocido¹⁻³. La modificación de la historia natural de la enfermedad con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha supuesto un cambio notable en las expectativas de supervivencia y morbilidad de los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, la terapia antirretroviral, responsable del restablecimiento inmunológico y la consecuente disminución de enfermedades oportunistas⁴, ha facilitado la emergencia de problemas de salud, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus, hasta ahora de escasa trascendencia clínica en estos pacientes⁵.

Lipodistrofia y alteraciones metabólicas en pacientes con TARGA

De forma paralela a la aplicación del TARGA, se advirtieron en estos pacientes cambios en la distribución de la grasa corporal y alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Estas alteraciones, descritas en su conjunto como un nuevo síndrome, parecían relacionarse con los regímenes terapéuticos que incluían un inhibidor de la proteasa (IP)⁶.

La redistribución de la grasa corporal, o lipodistrofia, comprende diferentes presentaciones clíni-

cas que, de forma aislada o combinada, incluyen la lipohipertrofia, o acumulación de grasa troncular (peri o intraabdominal, dorsocervical y mamaria), y la lipoatrofia, o disminución de la grasa subcutánea periférica, particularmente evidente en la cara, las nalgas y las extremidades. La lipodistrofia, cuya prevalencia varía ampliamente entre los pacientes que reciben TARGA, se observó inicialmente en aquellos que recibían IP. El papel de los distintos tipos de fármacos y de cada fármaco en particular no está esclarecido. Se ha sugerido un efecto aditivo en el desarrollo de lipodistrofia, los IP en forma de lipoacumulación y los inhibidores de nucleósidos en forma de lipoatrofia⁷⁻⁹. La patogenia de la lipodistrofia, aunque no aclarada, parece ser multifactorial. Así, al efecto directo de los antirretrovirales hay que añadir el restablecimiento inmunológico, la producción alterada de citocinas u hormonas y factores genéticos y ambientales como la dieta y el sedentarismo¹⁰⁻¹⁴. La prevalencia de los cambios morfológicos es muy variable (2-84%) en función de la definición empleada, los métodos de evaluación clínica, el tiempo de seguimiento y el tipo de cohorte analizada.

Las alteraciones del perfil lipídico se presentan con elevada prevalencia entre los pacientes infectados por el VIH que reciben TARGA, y de forma especial en aquellos tratados con IP, que presentan un discreto aumento del cLDL, un cHDL normal o bajo, y unos triglicéridos significativamente elevados^{15,16}. También en pacientes tratados con, inhibidores de la retrotranscriptasa nucleósidos o no, que no habían recibido previamente IP, se han descrito diferentes alteraciones del metabolismo lipoproteico^{17,18}.

Correspondencia: Dr. J. Pedro-Botet.
Servicio de Medicina Interna. Hospital del Mar.
Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: 86620@imas.imim.es

Los pacientes infectados por el VIH que reciben TARGA presentan una incidencia elevada de resistencia a la insulina, responsable de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en estos pacientes¹⁹. La patogenia de la resistencia a la insulina que desarrollan estos pacientes no está aclarada, aunque se han implicado varios factores, entre los que destaca, junto al efecto directo de los fármacos antirretrovirales, la disfunción metabólica causada por el VIH de forma intrínseca. Al igual que el resto de las anomalías metabólicas secundarias al TARGA, las alteraciones del metabolismo de la glucosa se han reportado principalmente con los IP, incluso en individuos seronegativos. Además, se ha comprobado en los pacientes tratados con TARGA que en las modificaciones del esquema terapéutico o switch que sustituyen el IP por un inhibidor de retrotranscriptasa no nucleósido producen una evidente mejoría de la resistencia a la insulina²⁰.

La agrupación de las alteraciones metabólicas descritas definen en estos pacientes un síndrome con características superponibles al síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios propuestos por el Panel III del National Cholesterol Education Program (NCEP)²¹, hecho que condiciona un elevado riesgo cardiovascular^{6,22-24}. Los resultados de un reciente estudio realizado por Hadigan et al²⁴, en el que se compara el riesgo cardiovascular de un grupo de pacientes infectados por el VIH con lipodistrofia frente a sujetos control, demuestran la asociación de alteraciones metabólicas (hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cHDL bajo y obesidad central) en los pacientes con lipodistrofia, siendo superior el riesgo cardiovascular de este grupo.

Riesgo cardiovascular e infección por el VIH

Aunque un análisis de las principales causas de mortalidad en pacientes infectados por el VIH durante la era TARGA no demostró un incremento de la mortalidad cardiovascular²⁵, cada vez es más frecuente la notificación de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes. Se han descrito casos de enfermedad coronaria prematura en adultos jóvenes infectados por el VIH con aparente bajo riesgo cardiovascular, e incluso en ausencia de factores de riesgo²⁶⁻³² y se han hallado lesiones ateroscleróticas subclínicas con una frecuencia superior a la esperada para su grupo de edad y sexo^{33,34}.

Sin embargo, los datos aportados por estudios epidemiológicos, que relacionan la incidencia de episodios cardiovasculares entre los pacientes infectados por el VIH que siguen tratamiento antirretroviral, son todavía limitados y, en ocasiones, con-

tradictorios. En un estudio retrospectivo de casos y controles de 15 pacientes infectados por el VIH con un episodio cardiovascular reciente, el análisis multivariado identificaba como factores de riesgo a los denominados clásicos (hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo e historia familiar de cardiopatía isquémica), y no a el uso del TARGA³⁵. Por otro lado, en otro estudio retrospectivo realizado con una cohorte de 4.993 pacientes infectados por el VIH y tratados con diferentes esquemas de terapia antirretroviral se observaba un incremento de la incidencia de infarto de miocardio desde la introducción del TARGA³⁶. En este sentido, Jutte et al³⁷ describieron un incremento del riesgo cardiovascular cinco veces superior entre los pacientes tratados con IP.

No se dispone todavía de resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo realizados para monitorizar la aparición de síndromes coronarios agudos y, por tanto, conocer la verdadera incidencia y prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH que reciben TARGA. Por el gran número de pacientes incluidos, cabe destacar el estudio Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs (DAD)³⁸. Este ensayo, realizado con diversas cohortes de varios países y que tiene prevista su finalización a finales de 2002, recoge datos de más de 20.000 pacientes e incluye entre sus objetivos conocer los factores de riesgo cardiovascular al inicio del estudio y la incidencia de episodios coronarios o equivalentes. Los resultados preliminares presentados en la Conferencia de Retrovirus, celebrada en Seattle durante el presente año, constatan un mayor riesgo de hipercolesterolemia en los pacientes infectados por el VIH que reciben TARGA y un perfil lipídico más favorable en aquellos tratados con no análogos de nucleósidos³⁹. Asimismo, se presentaron datos referentes a la cohorte HOPS, que incluye más de 5.000 pacientes seguidos de forma prospectiva desde 1993. En esta serie se objetiva un riesgo coronario significativamente más elevado en los pacientes tratados con IP⁴⁰.

Con la finalidad de estimar el riesgo cardiovascular en la población con infección por el VIH, Egger et al²² realizaron un análisis comparativo entre los datos de un estudio que evaluaba factores de riesgo cardiovascular en sujetos infectados por el VIH, con o sin lipodistrofia⁶, y los del Caerphilly Heart Disease Study⁴¹, estudio de prevención cardiovascular realizado con varones galeses. Tras la aplicación de la ecuación de Framingham, estimaron el riesgo cardiovascular a 5 años para varones y mujeres de 30 a 50 años infectados por el VIH, con o sin hábito tabáquico, que presentaban lipodistrofia inducida por

el TARGA. Entre la población de 30 años era necesario tratar a 71 y 217 varones y mujeres no fumadores, respectivamente, para obtener beneficio, mientras se requería a 40 varones y 100 mujeres entre los fumadores. Estas cifras variaban para la población de 50 años, donde se necesitaban 18 y 15 casos para los no fumadores y 13 y 10 entre los fumadores, respectivamente. Estos datos, como matizan los autores, precisan de nuevos estudios prospectivos que corroboren la asociación de las complicaciones metabólicas del TARGA con el aumento del riesgo cardiovascular.

Intervenciones terapéuticas

Con las evidencias descritas, y a pesar de que se desconocen las consecuencias a largo plazo de los efectos del TARGA sobre la morbilidad cardiovascular, parece razonable recomendar que los pacientes infectados por el VIH sean evaluados y tratados según las recomendaciones de consenso para el control del riesgo cardiovascular global dirigidas a la población general. En este sentido, el Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group⁴² ha elaborado unas guías clínicas preliminares para la evaluación y el tratamiento de estos enfermos basándose en las recomendaciones del Panel II del NCEP⁴³. En nuestro país disponemos del Documento de Consenso del GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida, que propone unas directrices sobre la actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en estos pacientes⁴⁴, así como de la reciente Guía del Manejo de las Dislipemias en Pacientes Infectados por el VIH⁴⁵. Todos estos documentos coinciden en la recomendación inicial de medidas no farmacológicas en estos pacientes. Así, el cumplimiento de dietas adaptadas a la alteración metabólica predominante, la práctica regular de ejercicio físico aeróbico y el abandono del hábito tabáquico, ampliamente extendido entre estos pacientes, se imponen como actitudes básicas para el tratamiento de estas complicaciones. El uso de fármacos para las alteraciones metabólicas debe individualizarse hasta que no dispongamos de un mayor conocimiento sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional, así como de las potenciales interacciones medicamentosas con la terapia antirretroviral.

Bibliografía

1. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31.
2. Grunfeld C, Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:329-37.
3. Muga R, Tor J, Rey-Joly C, Pardo A, Llobet P, Foz M. Dislipemia e infección por VIH-1 en adictos a drogas intravenosas. *Med Clin (Barc)* 1993;100:161-3.
4. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
5. Ippolito G, Galati V, Serraino D, Girardi E. The changing picture of the HIV/AIDS epidemic. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:1-12.
6. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.
7. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871-5.
8. Aldeen T, Wells C, Hay P, Davidson F, Lau R. Lipodystrophy associated with nevirapine-containing antiretroviral therapies. *AIDS* 1999;13:865-7.
9. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13:1659-67.
10. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease-inhibitor associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-3.
11. Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV. Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med* 1999;130:873-82.
12. Clerici M, Galli M, Bosis S, Gervasoni C, Moroni M, Norbiato G. Immunoendocrinologic abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:956-61.
13. Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95:3191-8.
14. Wurtz R, Ceaser S. Adipose redistribution in human immunodeficiency virus-seropositive patients: association with CD4 response. *Clin Infect Dis* 2000;31:1497-8.
15. Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemias in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100:700-5.
16. Bonnet F, Saves M, Droz C, Peuchant E, Chene G, Beylot J, et al. Increase of atherogenic plasma profile in HIV-patients treated with protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:199-200.
17. Moyle GJ, Baldwin C. Lipid elevations during non-nucleoside RTI (NNRTI) therapy: a cross-sectional analysis. *Antiviral Ther* 1999;4(Suppl 2):58.
18. Polo R, Verdejo J, Martinez-Rodríguez S, Madrigal P, González-Munoz M. Lipodystrophy, fat accumulation, and mixed syndrome in protease inhibitor-naïve HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:284-6.
19. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998;12:F167-73.
20. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999;13:805-10.
21. National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
22. Egger M, Junghans C, Friis-Møller N, Lundgren JD. Highly active antiretroviral therapy and coronary heart disease: the need for perspective. *AIDS* 2001;15(Suppl 5):193-201.
23. Galli M, Ridolfo AL, Gervasoni C. Cardiovascular disease risk factors in HIV-infected patients in the HAART era. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:1-12.

24. 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.
25. Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, Woolley IJ, Davis T, Davidson R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32:1487-93.
26. Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1958.
27. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.
28. Karmochkine M, Raguin G. Severe coronary artery disease in a young HIV infected man with no cardiovascular risk factors who was treated with indinavir. *AIDS* 1998;12:2499.
29. Flynn TE, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131:548.
30. Koppel K, Bratt G, Rajs J. Sudden cardiac death in a patient on 2 years of highly active antiretroviral treatment: a case report. *AIDS* 1999;13:1993-4.
31. Friedl AC, Attenhofer CH, Schalcher C, Amann FW, Flepp M, Jenini R, et al. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:2790-2.
32. Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31:787-97.
33. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:F123-8.
34. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Swiss HIV Cohort Study. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals: focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:329-34.
35. David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:98-102.
36. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000;5:329-33.
37. Jutte A, Schwenk A, Franzen C, Romer K, Diet F, Diehl V, et al. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment? *AIDS* 1999;13:1796-7.
38. On line: www.cphiv.dk/dad
39. Van Leth F, Friis-Moller N, Weber R, D'Arminio Monforte A, Kirk O, Thiebaut R, et al. Distinguishable lipid profiles between PI and NNRTI therapy may carry different risk of cardiovascular disease. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [resumen 34]. Seattle, marzo de 2002.
40. Holmberg S, Moorman A, Tong T, Ward D, Wood K, Greenberg AE, et al. Protease inhibitor use and adverse cardiovascular outcomes in ambulatory HIV patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [resumen 698]. Seattle, marzo de 2002.
41. Egger M, Smith GD, Pfluger D, Altpeter E, Elwood PC. Triglyceride as a risk factor for ischemic heart disease in British men: effect of adjusting for measurement error. *Atherosclerosis* 1999;143:275-84.
42. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216-24.
43. National Cholesterol Education Program. Second report of the National Cholesterol Education Program on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment panel II). *Circulation* 1994;89:1329-445.
44. Martínez E, Fernández-Miranda C, Conget I, Moreno S, Santamaría JM, Boix V, et al. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el sida. Diciembre de 2001. Disponible en: www.msc.es/sida/publicaciones
45. Masana L, Negro E, Pedro-Botet J, Clotet B. Guía del manejo de las dislipemias en pacientes infectados por el VIH. *Edipharma* 2002;1-77.