

Riesgo vascular en pacientes con infección crónica por el VIH-1: controversias con implicaciones terapéuticas, clínicas y pronósticas

Fernando Dronda

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La aterosclerosis incrementa el riesgo cardiovascular y la posibilidad de desarrollar un infarto agudo de miocardio (IAM) o un ictus. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan con frecuencia alteraciones morfológicas y alteraciones metabólicas (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia insulínica, diabetes) que podrían incrementar el riesgo vascular. La frecuente coexistencia de factores de riesgo clásico (dieta aterogénica, tabaquismo, inactividad física, consumo de cocaína), el progresivo incremento de la edad media de los pacientes infectados por el VIH-1 y la polimedicación que reciben, dificulta la estimación del efecto directo que las nuevas terapias pudieran tener sobre este riesgo. Amplios estudios clínicos de cohortes, de naturaleza retrospectiva y diseños diversos, ofrecen resultados contradictorios sobre el riesgo vascular de la población con infección por el VIH. Se precisa un mayor período de observación, y controlar el efecto de los otros factores de riesgo clásico, para depurar el posible efecto deletéreo que las nuevas terapias pudieran tener sobre el riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Dislipemia. Infección por el VIH. Riesgo cardiovascular. Ictus. Infarto de miocardio. Factores de riesgo.

Cardiovascular risk in patients with chronic HIV-1 infection: A controversy with therapeutic, clinical and prognostic implications

Atherosclerosis increases cardiovascular risk and the possibility of developing acute myocardial infarction (AMI) or stroke. Patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) often present morphological and metabolic alterations (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, insulin resistance, diabetes) that can increase vascular risk.

Este trabajo fue parcialmente presentado en la X Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Oviedo, marzo 2003.

Correspondencia: Dr. F. Dronda.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: fdronda.hrc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 30-4-2003; aceptado el 29-7-2003.

The frequent coexistence of classic risk factors (atherogenic diet, smoking, physical inactivity, cocaine abuse), the progressive increase in mean age of HIV-1 infected patients, and the polymedication they receive make it difficult to estimate the direct effect that new therapies may have on cardiovascular risk. Retrospective clinical studies with diverse designs in large cohorts offer contradictory results for cardiovascular risk in the HIV-infected population. Longer observational periods are needed and the effect of other classic risk factors needs to be controlled, in order to establish the possible detrimental effect the new therapies may have on cardiovascular risk in this population.

Key words: Dyslipidemia. HIV-infected. Cardiovascular risk. Stroke. Myocardial infarction. Risk factors.

Introducción

Las nuevas terapias de alta eficacia han (TARGA) transformado las expectativas y el pronóstico del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). En los países desarrollados, se ha logrado una espectacular mejoría en la calidad de vida y una mayor supervivencia, lo cual produce que determinadas enfermedades crónicas (hepatopatía crónica viral, cardiopatía isquémica, ictus, etc.), que afectan con frecuencia a la población general, comiencen a aparecer en pacientes que antes no llegaban a desarrollarlas, por el pronóstico fatal a corto plazo que existía.

Aunque las alteraciones cardíacas en el paciente con infección por el VIH-1 fueron ya descritas en los primeros años de la epidemia (1983)¹, con una prevalencia elevada (entre 28 y 73%), y con capacidad de afectar cualquier estructura del corazón (endocardio, miocardio o pericardio)², ha sido recientemente cuando se comenzó a comunicar casos de complicaciones vasculares (ictus e infartos agudos de miocardio, IAM) en pacientes jóvenes infectados por el VIH-1³⁻⁶. La relación temporal con la aparición de terapias combinadas con los inhibidores de proteasa (IP) hizo que se sugiriera una cierta causalidad entre ambos hechos. Algunas de estas complicaciones podrían estar relacionadas con los fármacos administrados, aunque todavía está por definir su toxicidad a largo plazo.

El aumento del riesgo cardiovascular constituye en la actualidad un motivo de preocupación en los pacientes

tratados para la infección por el VIH-1. A los hábitos de vida de los pacientes, que suponen un mayor riesgo (tabaquismo, sedentarismo), hay que sumar la alta frecuencia con que desarrollan dislipemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia), intolerancia hidrocarbonada y alteraciones morfológicas corporales. Estos hechos ha originado que, tanto a nivel internacional⁷ como nacional⁸, se hayan elaborado recomendaciones para un mejor tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas que con tanta frecuencia aparecen en los pacientes con infección crónica por el VIH-1 y que reciben las nuevas terapias de combinación. La presente revisión pretende evaluar, según el estado del arte actual que genera una gran controversia y resultados contradictorios, el potencial riesgo cardiovascular que pudieran presentar los pacientes infectados por el VIH.

Factores de riesgo cardiovascular

En la población general, los factores de riesgo clásico son bien conocidos desde hace décadas en que se dispone de resultados procedentes del estudio Framingham⁹ (tabla 1). La sumación de factores incrementa el riesgo cardiovascular de forma exponencial¹⁰. Las elevaciones de los triglicéridos y del colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) incrementan el riesgo de cardiopatía isquémica¹¹. La hipertrigliceridemia, a través de un incremento de la viscosidad plasmática, también puede contribuir a un mayor riesgo de enfermedad vascular¹².

El llamado "síndrome metabólico" o asociación de diversos factores de riesgo cardiovascular (tabla 2), que presenta un porcentaje significativo de la población general¹³, aumenta el riesgo de desarrollar un episodio vascular de forma significativa. Más del 20% de la población general americana cumple estos criterios, según las guías del Adult Treatment Panel III. Su frecuencia se incrementó de forma paralela al aumento ponderal¹³. En la población infectada por el VIH, la incidencia de factores de riesgo vascular y "síndrome metabólico" es considerable: más de la mitad de los pacientes presenta dos o más factores de riesgo clásico y el 18% cumple criterios de "síndrome metabólico", incluso en ausencia de mediciones de los perímetros cintura-cadera¹⁴. Un amplio estudio observacional con más de 17.800 pacientes infectados por el VIH, procedentes de 3 continentes, ha revelado que el 25% tienen edades que suponen riesgo cardiovascular, más del 50% presentan hábito tabáquico, el 8% hipertensión arterial, el 2,5% diabetes mellitus y el 25% alteraciones morfológicas compatibles con lipodistrofia¹⁵. La dislipemia se presentó con frecuencia, aunque los porcentajes variaron según la pauta antirretroviral recibida por el paciente¹⁵.

Los nuevos antirretrovirales como productores de dislipemia

Desde hace años, y mucho antes de disponer de los fármacos actuales, ya comenzaron a observarse diversas alteraciones del metabolismo lipídico en los pacientes con infección crónica por el VIH-1¹⁶. Datos recientes, procedentes de la cohorte MACS norteamericana, han mostrado las variaciones lipídicas que se producen en varones homosexuales tras la infección por el VIH, y de forma secuencial tras la introducción de las nuevas

TABLA 1. Factores de riesgo clásico y factores emergentes, cuya contribución cuantitativa no está todavía bien establecida, implicados en el riesgo cardiovascular

Factores de riesgo clásicos	
Factores de riesgo positivos	
Hipercolesterolemia (incremento del colesterol LDL)	
Diabetes mellitus u otros equivalentes de cardiopatía isquémica	
Otras formas de arteriosclerosis precoz (p. ej., aneurisma abdominal)	
Edad	
Varones ≥ 45 años; mujeres ≥ 55 años o menopausia sin estrógenos	
Historia familiar	
Varones: primer grado con cardiopatía isquémica < 55 años	
Mujeres: primer grado con cardiopatía isquémica < 65 años	
Tabaquismo	
HTA ($\geq 140/90$ mm Hg o tratamiento antihipertensivo)	
Colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl)	
Factores de riesgo negativos	
Colesterol HDL alto (≥ 60 mg/dl)	
Factores emergentes	
Factores relacionados con hábitos de vida	
Obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30)	
Inactividad física, factores étnicos y psicosociales	
Dieta aterogénica	
Factores de riesgo emergentes	
Lipoproteína (a)	
Homocisteína	
Factores protrombóticos (fibrinógeno)	
Factores proinflamatorios (proteína C reactiva)	
Hipertrigliceridemia	
Arteriosclerosis subclínica	

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

TABLA 2. Síndrome metabólico (síndrome X), definido por la presencia de tres o más de los siguientes datos

Factores de riesgo	Definición
Obesidad abdominal	
Varones	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL	
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	$\geq 130/\geq 85$ mm Hg
Glucosa (ayunas)	≥ 110 mg/dl

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

terapias antirretrovirales¹⁷. En 50 pacientes, de un total de 517 seroconvertidores, se analizaron los niveles de colesterol total, colesterol HDL y LDL, antes de la infección, antes de introducir terapias combinadas y tras recibir estos tratamientos. Se observó un descenso del colesterol total, colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL tras la infección por el VIH-1; con un posterior ascenso en estos parámetros tras la introducción del tratamiento¹⁷.

Las nuevas terapias de combinación, especialmente aquellas que contienen IP, también producen alteraciones en este sentido. Su implicación en la producción de alteraciones morfológicas (lipodistrofia) y metabólicas está todavía en estudio. Con frecuencia se asocian ambas en los pacientes infectados por el VIH, que reciben tratamientos

combinados de alta eficacia. En un subestudio transversal de la cohorte francesa APROCO, que incluía 614 pacientes con terapias triples con IP > 12 meses, la mitad de los pacientes presentaban las dos alteraciones combinadas, y sólo el 14% no presentaron ni una ni otra alteración¹⁸. Las alteraciones metabólicas (59% incremento LDL-colesterol, 57% hipercolesterolemia, 28% hipertrigliceridemia, 23% intolerancia hidrocarbonada, 22% reducción HDL-colesterol) fueron más frecuentes en los pacientes con lipodistrofia¹⁸.

En esta misma línea apunta el estudio prospectivo y comparativo realizado por Hadigan et al¹⁹ con 71 pacientes infectados por el VIH que recibían terapias combinadas y habían desarrollado lipodistrofia. Se demostró que los factores de riesgo cardiovascular estaban incrementados en estos pacientes, y la hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, adiposidad troncular y colesterol HDL bajo fueron especialmente prevalentes en los pacientes con lipodistrofia en comparación con los controles¹⁹.

Las dislipemias en los pacientes infectados por el VIH son con frecuencia producidas por elevaciones del colesterol VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Existen dos enfermedades congénitas de los lípidos (hiperlipemia combinada familiar e hipertrigliceridemia familiar) que cursan también con elevaciones del colesterol VLDL. En un trabajo recientemente publicado, se intentó dilucidar el perfil lipídico y riesgo cardiovascular en un amplio grupo de pacientes infectados por el VIH (n = 184), con y sin terapias antirretrovirales en comparación con pacientes sin infección por el VIH con hiperlipemia combinada familiar (n = 10) o hipertrigliceridemia familiar (n = 14)²⁰. Mediante un exhaustivo estudio de lipoproteínas sanguíneas se determinó colesterol total, colesterol LDL y HDL, triglicéridos totales, apolipoproteína A₁, apolipoproteína B y VLDL. Los pacientes con hiperlipemia combinada familiar, que cursan con elevaciones de apolipoproteína B, tienen un elevado riesgo vascular en contraste con aquellos pacientes con hipertrigliceridemia familiar (apolipoproteína B normal) cuyo riesgo es reducido²⁰.

El 61% de los pacientes infectados por el VIH tuvieron dislipemia, siendo en tres cuartas partes de los casos del tipo Fredrickson IV (VLDL alto con LDL normal). Este patrón lipídico no difirió del que presentaban los pacientes con hipertrigliceridemia familiar (bajo riesgo vascular)²⁰. Por lo tanto, se plantea la duda si las alteraciones lipídicas, observadas tan frecuentemente en los pacientes infectados por el VIH que reciben terapias combinadas, son suficientemente aterogénicas como para incrementar el riesgo cardiovascular. Estudios correctamente diseñados, y con seguimiento a largo plazo, deben aclarar estos interrogantes.

En los últimos tiempos se han comunicado diversos subestudios lipídicos de ensayos clínicos que valoraban diversas terapias de inicio^{21,22}. En la comparación de pautas triples con D4T-DDI asociados a nevirapina (NVP), lamivudina (3TC) o indinavir (IDV), se objetivó que el primero de éstos podría tener una mayor capacidad de incrementar el colesterol HDL, con los potenciales efectos beneficiosos que ello pudiera suponer²¹. En otro trabajo, se determinó el colesterol total y el colesterol HDL en pacientes que iniciaron pautas con AZT-3TC-IDV frente a AZT-3TC-efavirenz (EFV) frente a EFV-IDV. En los 3 grupos se produjeron elevaciones de ambos parámetros

lipídicos, con incrementos más marcados del colesterol HDL en mujeres y en aquellos varones que recibieron EFV²². El carácter retrospectivo de los estudios, el análisis de las muestras a partir de plasmas congelados y la ausencia de ayuno, en ocasiones, pueden limitar las conclusiones de estos resultados. El único estudio disponible hasta la fecha que compara directamente EFV y NVP en terapias de inicio, demostró que se produjeron alteraciones lipídicas en todos los brazos del ensayo clínico; aunque los pacientes que recibieron NVP mostraron mayores incrementos del colesterol HDL, y consiguientemente menores cocientes colesterol total/colesterol HDL²³. La implicación de este hecho a largo plazo está todavía por definir.

Los nuevos antirretrovirales como productores de aterosclerosis subclínica

En un subestudio de la cohorte suiza, y mediante la realización de ecografía de alta resolución sobre arterias carótidas y femorales, se intentó aclarar si las terapias combinadas que reciben los pacientes infectados por el VIH (n = 168) producen un mayor grado de aterosclerosis subclínica con respecto a un grupo control de pacientes no infectados por el VIH (n = 68)²⁴. Aunque se detectó una frecuencia mayor de placas ateroscleróticas en el primer grupo (55% frente a 38%), estos pacientes presentaron con más frecuencia factores de riesgo clásico (tabaquismo, dislipemia), y no se pudo concluir que dichas placas ateromatosas estuvieran en relación con los IP²⁴.

Otro trabajo prospectivo, longitudinal y controlado intentó determinar la frecuencia de placas arteriales carótideas ateroscleróticas en 3 grupos de pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica:

- Pacientes infectados por el VIH con terapias combinadas con IP durante > 12 meses (n = 44).
- Pacientes infectados por el VIH sin tratamiento (n = 45).
- Pacientes sin infección por el VIH (n = 45).

A todos los pacientes se les practicó ecografía de alta resolución para valorar engrosamientos en la capa media-intima carotídea. Aunque las alteraciones lipídicas se encontraron de forma significativamente superior en el grupo A, no se apreciaron diferencias significativas en el grosor de la pared arterial entre los 3 grupos²⁵.

Un estudio francés ha intentado detectar la frecuencia e importancia de la isquemia miocárdica silente, mediante la realización de test de esfuerzo convencional, en un subgrupo de pacientes infectados por el VIH (n = 99) de su cohorte total (n = 396). Los criterios de inclusión fueron recibir terapias combinadas con IP durante más de 12 meses y no presentar antecedentes indicativos de cardiopatía isquémica²⁶. Un total de 11 pacientes desarrollaron alteraciones durante la prueba, lo que supone una prevalencia del 10,1%. En el análisis multivariante, la isquemia miocárdica silente se asoció a la edad, incremento del diámetro abdominal e hipercolesterolemia. Ello les lleva a los autores a recomendar la realización de prueba de esfuerzo en aquellos pacientes infectados por el VIH con lipohipertrofia abdominal e hipercolesterolemia²⁶.

Primeros casos de cardiopatía isquémica en pacientes con infección por el VIH-1

En ocasiones, la cardiopatía isquémica puede estar relacionada con el consumo de ciertas sustancias no prescritas como la cocaína. Desde los primeros años de la década de 1990, se han descrito episodios de cardiopatía isquémica en pacientes jóvenes (23-32 años) que adquirieron la infección por VIH-1 por vía parenteral o sexual, y sin antecedentes familiares o personales que les predispusieran especialmente a padecer una enfermedad coronaria²⁷. En este estudio necrópsico se incluyeron 8 pacientes, y se encontraron alteraciones compatibles con enfermedad (arteritis) por citomegalovirus en 2 casos y oclusión por fibrosis de la arteria coronaria descendente anterior izquierda en otros 5 casos²⁷. Su etiopatogenia no está suficientemente aclarada, aunque podrían estar implicados diversos mecanismos de aterogénesis o angiítis inducidos por sustancias extrañas o el propio virus.

A finales de 1990, y coincidiendo con el amplio empleo de terapias combinadas con IP, se han referido casos de aterosclerosis coronaria e infarto de miocardio^{3,4}. Las coronariografías realizadas mostraron oclusiones significativas de las arterias coronarias, y en uno de los 2 casos descritos las lesiones se diagnosticaron poco tiempo después de iniciar terapia de alta eficacia con ritonavir + saquinavir³. Se asociaban alteraciones importantes del metabolismo lipídico, con hipercolesterolemia y elevaciones del colesterol LDL³⁻⁵. La angioplastia transluminal percutánea fue efectiva en algún paciente, aunque se produjeron reestenosis que obligaron a reintervenciones quirúrgicas con técnicas alternativas⁵.

Estudios que apoyan que el riesgo vascular está aumentado por los nuevos tratamientos

Como ya se ha comentado, los primeros casos que levantaron la voz de alarma se comunicaron hace años³⁻⁵. La relación temporal entre estos hechos y el reciente uso de los IP sugirió cierta causalidad. Otras comunicaciones también han apuntado un mayor riesgo de episodio vascular a los 10 años entre aquellos pacientes que recibían IP (6%) que los que eran tratados sin IP (3%)¹⁴. Se siguen publicando casos puntuales de infarto agudo de miocardio (IAM; n = 24) que incrementan la preocupación sobre el tema²⁸, aunque la mortalidad a corto plazo se redujo en dicho trabajo recientemente publicado²⁸.

La cohorte americana HIV Outpatient Study (HOPS) se compone de más de 5.600 pacientes infectados por el VIH, procedentes de 8 ciudades norteamericanas, reclutados entre 1993-2002. Sólo se diagnosticaron 2 episodios de IAM en la época inicial, antes de disponer de las nuevas terapias, mientras que se detectaron 19 casos desde la introducción de los tratamientos combinados²⁹. La incidencia de IAM se incrementó tras 1996, fecha en que se introdujeron los IP. Tras ajustar por los diferentes factores de riesgo clásico, se concluye que los IP incrementan el riesgo cardiovascular más de 6 veces²⁹.

El estudio multicéntrico DAD ha incluido más de 23.000 pacientes infectados por el VIH procedentes de

3 continentes (Europa, Australia y EE.UU.), en un intento de aclarar si el riesgo cardiovascular está realmente aumentado en estos pacientes³⁰. En un análisis preliminar completado en febrero de 2002 se detectaron 129 IAM (36 fatales), con una incidencia global baja de 3,5 episodios × 1.000 pacientes/año. Se ha observado que por cada año de recibir las nuevas terapias de combinación se incrementa el riesgo cardiovascular en el 26% (RR, 1,26; IC 95%, 1,12-1,41), alcanzando una incidencia de 6,4 episodios × 1.000 pacientes/año cuando el tratamiento se recibe durante más de 6 años³⁰.

Estudios que apoyan que el riesgo vascular está mediatizado por los factores de riesgo clásicos

Ya se ha comentado el estudio ecográfico de la cohorte suiza que destaca el hecho de ser los factores de riesgo clásicos (tabaco, dislipemia) los que aumentan la frecuencia de placas de ateroma arterial, y no la utilización de IP²⁴.

En un estudio caso-control, realizado en la Universidad de San Luis (EE.UU.), se detectaron 16 episodios de cardiopatía isquémica en pacientes infectados por el VIH en 1 año³¹. Estos pacientes presentaron una media de tres factores de riesgo clásico, en comparación con una media de 1 en los controles (n = 32). No se apreciaron diferencias respecto al tiempo de exposición a las nuevas terapias, y se

TABLA 3. Características basales y evolutivas de 23 pacientes infectados por el VIH con complicaciones vasculares estudiados en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid) en dos períodos terapéuticos diferentes (años 1994-1997/1998-2000)*

	1994-1997 (n = 9)	1998-2000 (n = 14)
Varón/mujer	6/3	10/4
Mediana edad (rango)	32 (25-52)	35 (31-74)
IAM/ictus	2/7	6/7
Ambos	0	1
Factores riesgo		
Tabaquismo	9	11
Hepatopatía crónica	6	6
Hipertensión	1	1
Dislipemia	1	5
Edad > 65	0	2
Diabetes mellitus	0	1
Nefropatía crónica	0	1
Sobrepeso	0	1
Cocaína	0	1
Ninguno	0	0
Terapia antirretroviral		
Ninguna	5	0
Antes evento vascular	3	9
Doble NRTI	3	1
IP	NA	8
Mediana tiempo (meses) en tratamiento	NA	29 (1-42)
Tras evento vascular	1	5
Evolución		
Muerte	9	1
Relacionada con el VIH-1	8	0

NRTI: inhibidores de retrotranscriptasa; IP: inhibidores de proteasa; IAM: infarto agudo de miocardio; NA: no aplicable; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1.

*Referencia: 32.

destaca que la hipertensión arterial y la dislipemia podrían ser factores más fuertemente implicados en el desarrollo de cardiopatía isquémica que los actuales tratamientos antirretrovirales³¹.

En nuestra población infectada por el VIH la incidencia de eventos vasculares no ha sido excesiva. De forma retrospectiva, se detectaron 23 pacientes que habían desarrollado un IAM y/o accidente cerebrovascular entre 1994 y 2000. Las principales características de la serie pueden consultarse en la tabla 3. La frecuencia de factores de riesgo clásico fue elevada en ambas etapas del estudio³². A pesar de que 5 pacientes iniciaron su primera pauta antirretroviral potente después de haber desarrollado la complicación vascular, la evolución clínica y la mortalidad estuvo claramente disminuida en el segundo período del estudio³².

Estudios que apoyan que el riesgo vascular está estable o ha disminuido en los tiempos actuales

Una amplísima cohorte de pacientes infectados por el VIH, atendidos en los diversos centros de veteranos norteamericanos y seguidos durante más de 8 años (1993-2001), ha permitido valorar la incidencia de IAM y/o ictus y su importancia como motivo de ingreso hospitalario o muerte³³. El estudio fue retrospectivo e incluyó 36.766 pacientes infectados por el VIH. La mortalidad por cualquier causa disminuyó desde $21,3 \times 100$ pacientes/año (1995) a 5×100 pacientes/año (2001). La incidencia de ingresos por episodios vasculares descendió entre 1995 y 2001 desde $1,7 \times 100$ pacientes/año a $0,9 \times 100$ pacientes/año, y todo ello independientemente de la pauta antirretroviral prescrita (IP o inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos) o el tiempo de exposición a las nuevas terapias (< 2 , $2-4$ o > 4 años)³³.

Otro estudio de una cohorte italiana, evaluada en diferentes períodos de tiempo (1989-1995, $n = 544$ pacientes; 1996-1998, $n = 382$; 1999-2001, $n = 600$), mostró la progresiva reducción de eventos vasculares desde el 12,3 al 1,7% entre el primer y último período, así como una disminución significativa de la mortalidad cardíaca desde el 3,1 al 0,7%, respectivamente. Todo ello a pesar de producirse el esperado incremento del colesterol total sanguíneo en aquellos pacientes que recibieron las nuevas terapias combinadas³⁴.

No se ha incrementado la incidencia de ingresos por IAM, antes o después de la introducción de IP, en una cohorte (Kaiser Permanente, California) con más de 4.300 varones infectados por el VIH, seguidos durante 6 años y medio³⁵. En la comparación con un grupo similar de pacientes sin infección por el VIH, sí se observó una mayor incidencia de cardiopatía isquémica (6,7 en los casos frente a 4,1 episodios $\times 1.000$ pacientes/año en el grupo control; $p = 0,003$). Se especula que factores proinflamatorios o de otro tipo, implicados en la infección crónica por el VIH-1, podrían explicar dichas diferencias³⁵.

Conclusiones

1. La frecuente observancia de alteraciones metabólicas, en los pacientes infectados por el VIH que reciben TARGA, es un motivo de preocupación por el potencial incremento del riesgo vascular a medio-largo plazo.

2. Los datos clínicos actualmente disponibles, procedentes de estudios retrospectivos y de cohortes (y con las limitaciones inherentes a estos trabajos), ofrecen resultados contradictorios sobre el riesgo real de la población infectada por el VIH de padecer una complicación vascular.

3. Con los últimos adelantos informáticos y nuevas posibilidades de intercomunicación, estudios prospectivos correctamente diseñados, amplios y con largos períodos de observación podrían contestar a la controvertida pregunta si realmente el riesgo vascular está incrementado en los pacientes con infección crónica por el VIH-1.

4. Se precisa controlar el efecto de los otros factores de riesgo clásico, tan frecuentes en la población infectada por el VIH, para intentar depurar el posible efecto deletéreo que las terapias actuales pudieran tener sobre el riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Autran BR, Gorin I, Lerbowitch M. AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet* 1983;1:767-9.
2. Kaul S, Fishbein MC, Siegel RJ. Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome. *Am Heart J* 1991;122:535-44.
3. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors (letter). *Lancet* 1998;351:1328.
4. Behrens G, Schmidt H, Meyer, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors (letter). *Lancet* 1998;351:1958.
5. Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hitgen M. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors (letter). *Lancet* 1998;351:1958-9.
6. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors (letter). *Lancet* 1998;351:1959.
7. Dubé 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.
8. 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. En: Documentos de Consenso de GESIDA. Terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH (2000-2002). Madrid: Doyma, 2002; p. 157-71.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kamel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
10. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. *Circulation* 1999;100:1481-92.
11. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
12. Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC. Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *Am J Med* 2001;110:488-92.
13. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Inter Med* 2003;163:427-36.

14. Wall JL, David M, Fichtelbaum CJ. The risk of ischemic cardiovascular disease is significant in persons with HIV infection. En: Programs and Abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002 [Abstract 695-T].
15. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, D'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. AIDS 2003;17:1179-93.
16. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992;327:329-37.
17. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA 2003;289:2978-82.
18. Savès M, Raffi F, Capeau J, Rozemaub W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002;34:1396-405.
19. 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.
20. Mauss S, Stechel J, Willers R, Schmutz G, Berger F, Richter WO. Differentiating hyperlipidaemia associated with antiretroviral therapy. AIDS 2003;17:189-94.
21. Van der Valk M, Kastelein JJP, Murphy RL, Van Leth F, Katlama C, Horban A, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001;15:2407-14.
22. Tashima KT, Bausserman L, Alt EN, Aznar E, Flanagan TP. Lipid changes in patients initiating efavirenz- and indinavir-based antiretroviral regimens. HIV Clin Trials 2003;4:29-36.
23. Van Leth F, Phanuphak P, Gazzard B, Cahn P, Wood R, Bloch M, et al. Lipid changes in a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine (2NN Study). En: Programs and Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 2003 [Abstract 752].
24. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals focus on protease inhibitor therapy. AIDS 2001;15:329-34.
25. Currier J, Kendall M, Henry K, Torriani F, Storey S, Shikuma C, et al. Carotid intima-media thickness in HIV-infected and uninfected adults: ACTG 5078. En: Programs and Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 2003 [Abstract 131].
26. Duong M, Cottin Y, Piroth L, Fargeot A, Lhuiller I, Bobillier M, et al. Exercise stress testing for detection of silent myocardial ischemia in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002;34:523-8.
27. Tabib A, Greenland T, Mercier I, Lorie R, Mornex JF. Coronary lesions in young HIV-positive subjects at necropsy. Lancet 1992;340:730.
28. Matetzky S, Domingo M, Kar S, Noc M, Shah PK, Kaul S, et al. Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 2003;163:457-60.
29. 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.
30. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2003;349:1993-2003.
31. David MH, Hornung R, Fichtelbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2002;34:98-102.
32. Dronda F, Moreno S, Pérez-Elias MJ, Casado JL, Antela A, Moreno A. Vascular disease in HIV-infected patients: A comparative study of two different therapeutic periods (1994-1997 versus 1998-2000). AIDS 2002;16:1971-4.
33. Bozzette 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.
34. Torre D, Pugliese A, Orofino G. Effect of highly active antiretroviral therapy on ischemic cardiovascular disease in patients with HIV-1 infection. Clin Infect Dis 2002;35:631-2.
35. Klein D, Hurley I. Hospitalizations for coronary heart disease and myocardial infarction among men with HIV-1 infection: Additional follow-up. En: Programs and Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 2003 [Abstract 747].

NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antibiogramas, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, ésta se anunciará oportunamente en la revista y se abrirá un período de inscripción gratuito durante 3 meses para los socios de la SEEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante 1 mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.