



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Introducción

Esteban Martínez

Servicio de Infecciones, Hospital Clínic, Barcelona, España

He tenido la oportunidad y el gusto de coordinar esta monografía sobre enfermedad cardiovascular e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que publica ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. Diversos autores de reconocido prestigio clínico en España han analizado la información disponible acerca de la enfermedad cardiovascular en los pacientes seropositivos respecto a los aspectos diferenciales con la población general, los factores implicados, la fisiopatología, la evaluación del riesgo y las medidas de intervención, y discuten acerca de algunas controversias actuales.

En los países desarrollados, el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha revolucionado el pronóstico y la supervivencia del paciente infectado por el VIH-1. El TARGA ha conseguido reducir de forma espectacular la mortalidad y ha mejorado la calidad de vida del paciente infectado por el VIH. No obstante, la mortalidad actual de los pacientes seropositivos es unas 5 veces superior a la de la población general de la misma edad y sexo<sup>1</sup>. Las principales causas de mortalidad de los pacientes infectados por VIH siguen siendo las infecciones y los tumores definitorios de sida debido, sobre todo, al diagnóstico tardío. Sin embargo, la tendencia actual indica una disminución del sida y un aumento de las complicaciones de las hepatopatías, las neoplasias y los episodios cardiovasculares<sup>1,2</sup>.

Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica que la población no infectada, aunque también una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como hipertensión, diabetes y dislipemia. Algunos estudios que han restringido la inclusión de pacientes con factores de riesgo tradicionales no han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de población<sup>3,4</sup>. Estas diferencias resultan particularmente llamativas y sugieren el importante peso específico que tienen los factores de riesgo tradicionales en la enfermedad cardiovascular isquémica de los pacientes infectados por VIH.

La infección por VIH y otras infecciones crónicas, particularmente la hepatitis C, contribuyen de forma específica y proporcionan un riesgo adicional que justifica un tratamiento temprano, eficaz y continuado<sup>5</sup>. Quizás los estudios de interrupción del tratamiento antirretroviral son los que más claramente han informado acerca del papel de los efectos agudos de la viremia del VIH sobre la enfermedad cardiovascular isquémica. El estudio SMART<sup>6</sup> detectó que los pacientes aleatorizados a realizar pautas intermitentes de TARGA no sólo presentaban más infecciones oportunistas y más mortalidad asociada al VIH, sino también un mayor riesgo de enfermedad de órganos o sistemas como el hepático, el renal y el cardiovascular en comparación con los pacientes en tratamiento antirretroviral continuo.

Hace 10 años, con la introducción del TARGA y la aparición de los inhibidores de la proteasa (IP) se empezaron a comunicar casos de aterosclerosis precoz e infartos de miocardio en los pacientes infectados por el VIH<sup>7</sup>. La relación temporal entre estos hechos sugirió cierta causalidad. El tratamiento antirretroviral, en términos generales, aumenta el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), pero el aumento relativo del cHDL es generalmente más bajo que el aumento del colesterol total<sup>8</sup>. Los IP de primera generación producían resistencia a la insulina<sup>9</sup>, aunque los IP utilizados con mayor frecuencia en la actualidad (particularmente atazanavir y quizás darunavir) parecen tener un impacto menor. Sin embargo, son los NRTI de la timidina<sup>10,11</sup>, y no los IP, los que se asocian con un aumento de la resistencia a la insulina en voluntarios sanos y a un mayor riesgo de diabetes en los grandes estudios de cohortes<sup>12-14</sup>.

El estudio D:A:D es el mayor estudio prospectivo de cohortes que estudia la implicación del TARGA en el riesgo de infarto de miocardio. En este estudio, la incidencia de infarto es estable y baja (3,5 casos por 1.000 personas-año) y, aunque los IP representan un factor de riesgo independiente, los factores de riesgo cardiovascular clásicos muestran una mayor contribución relativa al desarrollo de infarto de miocardio que la exposición a los IP. El riesgo atribuido a los IP en el estudio D:A:D se debe, en parte, a las alteraciones lipídicas inducidas por los miembros de esta familia. Más recientemente, la cohorte del estudio D:A:D evaluó la contribución de cada uno de los NRTI en el riesgo de infarto de miocardio<sup>15</sup> y sus resultados fueron sorprendentes. Contrariamente a lo que se esperaba, los pacientes que tomaban NRTI análogos de la timidina no se asociaron con un mayor riesgo cardiovascular a pesar de su contribución a la dislipemia, resistencia a la insulina, y la lipoatrofia. Sorprendentemente, la exposición en los últimos 6 meses de abacavir o didanosina se asoció en un 90 y 50%, respectivamente, con un aumento del riesgo de infarto de miocardio después del ajuste de múltiples factores cardiovasculares. Curiosamente, el exceso de riesgo, según describieron los autores, desaparece rápidamente después de la cesación de estos fármacos. El aumento del riesgo asociado con el uso reciente de abacavir (pero no de didanosina) fue descrito en el estudio SMART<sup>16</sup>. El riesgo atribuido a los NRTI no dependía de los lípidos plasmáticos ni de otros factores relacionados con la infección por VIH o con el metabolismo. Los hallazgos del estudio D:A:D no se han confirmado en ensayos aleatorizados ni en otras cohortes<sup>17-20</sup>. Es probable que factores de confusión que son muy difíciles de controlar sean los responsables de estas discrepancias. El uso de abacavir/lamivudina

Correo electrónico: esteban@fundsoriano.es

cuando se controla el sesgo de la prescripción, de la replicación viral, y de la enfermedad cardiovascular no se asocia a cambios significativos de biomarcadores de inflamación, disfunción endotelial, resistencia a la insulina o hipercoagulabilidad en comparación con el uso de tenofovir/emtricitabina<sup>21</sup>. Hoy por hoy, no se puede establecer una recomendación de restricción del uso de abacavir en función del riesgo cardiovascular<sup>22</sup>, aunque algunas recomendaciones del tratamiento sugieren evitar el uso de abacavir en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

La estimación del riesgo cardiovascular en los pacientes seropositivos mediante instrumentos convencionales, como la escala de Framingham, resulta útil en la práctica<sup>23</sup> y confirma hasta qué punto los factores de riesgo tradicionales son determinantes en esta población. La detección temprana y agresiva de dichos factores de riesgo, y la detección temprana de la infección por VIH y la instauración precoz de un tratamiento tolerado y efectivo, constituyen los principios básicos para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica en los pacientes VIH-positivos. Finalmente, la evitación o el cambio de tratamiento con antirretrovirales que tienen un mayor riesgo claramente demostrado, como los IP, puede jugar un papel adicional en la disminución del riesgo cardiovascular, aunque su importancia es probablemente mucho menor que la de los factores tradicionales y la de la propia infección por VIH.

Espero que la presente monografía sea una ayuda valiosa para mejorar el conocimiento de la enfermedad cardiovascular en las personas infectadas por VIH.

#### Declaración de conflicto de intereses

El autor declara haber recibido financiación como investigador, consultor o conferenciante de Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, y Tibotec.

#### Bibliografía

- Martínez E, Milinkovic A, Buira E, De Lazzari E, León A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Medicine*. 2007;8:251-8.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:590-8.
- 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.
- Lebech AM, Wiinberg N, Kristoffersen US, et al. Carotid intima-media thickness in HIV patients treated with antiretroviral therapy. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:173-9.
- Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:569-76.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
- 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.
- 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.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251-4.
- Blümler RM, Van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, Van Agtmael MA, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:227-36.
- Shlay JC, Bartsch G, Peng G, Wang J, Grunfeld C, Gibert CL, et al. Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naïve persons randomized to protease inhibitor-, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, or protease inhibitor plus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:506-17.
- Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2005;19:1375-83.
- Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirsche B, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;45:111-9.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008;31:1224-9.
- D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-26.
- Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:F17-24.
- Brothers CH, Hernández JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:20-8.
- Benson C, Ribaud H, Zheng E, Koletar S, Smurzynski M, Bosch R, et al. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: results from ACTG A5001. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, 2009. Abstract 721.
- Costagliola D. The current debate on abacavir: risks and relationship between HIV viremia and cardiovascular events. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, July 19-22, 2009. Invited lecture MOAB201.
- Bedimo R, Westfall A, Drechsler H, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular disease in the HAART era. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, July 19-22, 2009. Abstract MOAB202.
- Martínez E, Larrousse M, Pérez I, et al. No evidence for recent abacavir/lamivudine use in promoting inflammation, endothelial dysfunction, hypercoagulability, or insulin resistance in virologically suppressed HIV-infected patients: a substudy of the BICOMBO randomized clinical trial (ISRCTN61891868). 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, July 19-22, 2009. Abstract MOAB203.
- Press Release. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use, 20-23 April 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/24966009en.pdf>
- Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*. 2006;7:218-30.