



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Espectro de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH

Fernando Lozano

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

RESUMEN

Palabras clave:

Infección por VIH
Riesgo cardiovascular
Arteriosclerosis
Cardiopatía isquémica

Hay múltiples evidencias de que los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto varones como mujeres y tanto adultos como niños, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Dichas evidencias provienen tanto de estudios cuyas variables primarias han sido las propias manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica silente, accidente vasculocerebral [AVC] y arteriopatía periférica), como diversos marcadores de aterosclerosis prematura y disfunción endotelial determinados a distintos niveles (carótidas, coronarias o arterias periféricas) y con diferentes procedimientos diagnósticos (EIM, CAC, FMD, rigidez arterial, índice tobillo/brazo, etc.). Este exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica de los pacientes VIH-positivos está manifestamente asociado con la propia infección por el VIH y con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y, de forma menos relevante y homogénea, con el uso de inhibidores de la proteasa de primera generación. La hipertensión arterial, cuya relación con la infección por el VIH es mucho menos clara, se asocia, además de con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, con la existencia de lipodistrofia.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Spectrum of cardiovascular disease in HIV-infected patients

ABSTRACT

Keywords:

HIV infection
Cardiovascular risk
Arteriosclerosis
Ischemic heart disease

A large body of evidence indicates that HIV-infected patients, both men and women, as well as adults and children, have a higher risk of developing arteriosclerotic cardiovascular disease. This evidence comes from studies whose main primary variables were the clinical manifestations of arteriosclerotic cardiovascular disease (acute myocardial infarction, silent myocardial ischemia, stroke and peripheral arterial disease) and the distinct markers of premature atherosclerosis and endothelial dysfunction determined in different sites (carotid, coronary or peripheral arteries) and with distinct diagnostic procedures (carotid intima-media thickening, coronary artery calcification, flow-mediated vasodilation, arterial rigidity, ankle/arm index, etc.). This excess risk of arteriosclerotic cardiovascular disease in HIV-positive patients is clearly associated with the HIV infection *per se* and with classical cardiovascular risk factors, and, to a lesser extent and less uniformly, with the use of first-generation protease inhibitors. Hypertension, whose association with HIV infection is far less clear, is related to both traditional cardiovascular risk factors and to lipodystrophy.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la importancia de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA) ha venido creciendo de forma progresiva desde que, tras la introducción y ulterior generalización del tratamiento antirretroviral combinado o de gran actividad (TARGA), descendieron drásticamente la incidencia y mortalidad de las enfermedades definitorias de sida y, en contrapartida, aumentaron las de otras diversas comorbilidades, entre las que se incluye la ECVA. A este aumento de la incidencia de ECVA también contribuye sustancialmente el envejecimiento de la población infectada por el VIH, que, propiciado por la enorme ganancia de vida conseguida por el TARGA, lleva aparejado un incremento de diversos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como: hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes, enfermedad renal crónica, etc.

Pero, además de una mayor prevalencia de estos FRCV "tradicionales", y muy especialmente del tabaquismo¹, en estos pacientes concurren otros múltiples FRCV inherentes a la propia infección por el VIH y al TARGA^{2,3}. Tal acumulación de elementos predisponentes justifica el exceso de riesgo de ECVA que los pacientes infectados por el VIH tienen con relación a los individuos VIH-negativos. En este capítulo se revisan las evidencias científicas más relevantes que hay al respecto, agrupando los estudios que las sustentan en función de la variable principal investigada por éstos: infarto agudo de miocardio (IAM), isquemia miocárdica silente, aterosclerosis carotídea o coronaria asintomática, accidente vasculocerebral (AVC), enfermedad arterial periférica (EAP), HTA, etc. Conviene señalar en este punto que los mencionados estudios distan mucho de ser homogéneos en cuanto a diseño, metodología, definición de las variables, duración del período de seguimiento, etc., lo que dificulta el análisis conjunto o comparativo de sus resultados y puede explicar algunas de las discrepancias que hay entre ellos.

Infarto agudo de miocardio

Estudios comparativos con la población general

Diversos estudios han cotejado la incidencia de IAM y/o el riesgo de presentarlo entre los pacientes infectados por el VIH y la población general. El primero de ellos, que utilizó los registros de la mutua de seguros Kaiser Permanente, del Norte de California, obtuvo una tasa de hospitalización debida a IAM, ajustada por edad, significativamente superior entre los pacientes con infección por el VIH ($n = 4.159$) que entre los individuos VIH-negativos ($n = 39.877$) (4,3 frente a 2,9 episodios por 1.000 personas-año, respectivamente; $p = 0,07$)⁴. En cambio, en los pacientes VIH-positivos no se registraron diferencias significativas entre antes y después de iniciar cualquier régimen de TARGA o, más en concreto, un régimen basado en inhibidores de la proteasa (IP), si bien la mediana del período de seguimiento sólo fue de 4,1 años⁴. Otro estudio, también retrospectivo e igualmente efectuado con la base de datos de una aseguradora médica californiana (Medi-Cal), reportó una mayor incidencia de IAM entre los individuos con infección por el VIH ($n = 28.513$; 4,12 episodios por 1.000 personas-año) que entre los VIH-negativos ($n = 3.054.696$; 3,32 episodios por 1.000 personas-año), diferencia que fue especialmente marcada entre los pacientes más jóvenes (varones menores de 34 años y mujeres menores de 44 años). Asimismo, la realización de TARGA sólo se asoció con un mayor riesgo de IAM entre los pacientes más jóvenes (de 18 a 33 años de edad)⁵.

Continuando con la comparación entre pacientes VIH-positivos y la población general, merecen ser destacados 2 estudios más recientes y, por tanto, más representativos de la situación clínica actual en lo que a características del TARGA y a otras diversas circunstancias se refiere. El primero de ellos, basado en los registros de altas hospitalarias de 2 centros de primer nivel de una ciudad estadounidense,

con 3.851 pacientes VIH-positivos y 1.044.589 controles incluidos durante el período 1996-2004, obtuvo una incidencia de IAM significativamente mayor entre los pacientes infectados por el VIH que entre los controles (11,13 frente a 6,98 episodios por 1.000 personas-año)⁶. El riesgo relativo de los primeros respecto a estos últimos de presentar un IAM, ajustado por las características demográficas y los FRCV tradicionales (excepto por el tabaquismo, que no estaba incluido en los registros hospitalarios) fue 1,75 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,51-2,02; $p < 0,0001$). Cabe reseñar que la prevalencia de HTA, diabetes mellitus y dislipemia fue superior entre los pacientes con infección por el VIH⁶, lo cual puede justificar, en parte, el exceso de riesgo que hay en ellos.

El segundo de los mencionados estudios, realizado en Dinamarca mediante la comparación de datos de todos los pacientes infectados por el VIH integrados en la Danish HIV Cohort Study durante el período 1995-2004 ($n = 3.953$) con los de 373.856 individuos del Danish National Hospital Registry, investigó la tasa de "primera hospitalización por cardiopatía isquémica confirmada", variable combinada que incluía tanto el diagnóstico de IAM como la realización de un *by-pass* coronario o de una revascularización coronaria percutánea. Los pacientes infectados por el VIH que aún no habían iniciado el TARGA tuvieron un riesgo superior (riesgo relativo [RR]: 1,39; IC del 95%, 0,81-2,33), pero sin alcanzar significación estadística, de tener una primera hospitalización por cardiopatía isquémica confirmada que los individuos de la población general. Sin embargo, dicho riesgo fue significativamente mayor entre los pacientes que realizaban TARGA (RR: 2,12; IC del 95%, 1,62-2,76), aunque no se incrementó más durante los 8 años subsiguientes al inicio de éste⁷. Así pues, tomando los datos de todos estos estudios en conjunto y pese a tener en cuenta sus limitaciones, resulta evidente que los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de presentar un IAM que los individuos VIH-negativos.

Estudios de cohortes no comparativos

Entre ellos destacan, por su carácter prospectivo longitudinal y por la magnitud de la población incluida, los efectuados en la cohorte internacional D:A:D (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs), integrada a su vez por 11 cohortes de diversos países de Europa, Australia y Estados Unidos. El primer estudio sobre incidencia de IAM de esta cohorte⁸ incluyó 23.468 pacientes infectados por el VIH que fueron incorporados a ésta entre diciembre de 1999 y abril de 2001. En él se observó una baja tasa global de incidencia de IAM así como que la realización de TARGA se asoció a un incremento del 26% en la tasa de IAM por cada año de tratamiento durante los primeros 4 a 6 años de éste⁸. Además, como en los estudios comparativos comentados en el apartado anterior, muchos de los FRCV clásicos (tabaquismo, edad más avanzada, sexo masculino, antecedentes de cardiopatía isquémica y diabetes) se asociaron también con un mayor riesgo de presentar IAM⁸. Sendos estudios posteriores de esta misma cohorte, que se comentan detalladamente en el capítulo "Factores de riesgo cardiovascular dependientes del tratamiento antirretroviral" de este número monográfico, observaron la existencia de un mayor riesgo de IAM en los pacientes cuyos regímenes incluían IP⁹, exceso de riesgo que no podía ser explicado totalmente por la presencia de dislipemia, o abacavir o didanosina¹⁰. Del mismo modo, otros estudios de cohortes se han centrado exclusivamente en el impacto del TARGA, y más concretamente de los IP, sobre la incidencia de IAM u otras manifestaciones clínicas graves de ECVA^{11,12}, pero, por este mismo motivo, no son objeto de comentario en este apartado.

Isquemia miocárdica silente

Uno de los diversos análisis parciales efectuados dentro del estudio SMART investigó la presencia de trastornos electrocardiográficos

indicativos de isquemia miocárdica (onda Q o descenso del segmento ST) en pacientes sin manifestaciones clínicas ni antecedentes de ésta. De los 4.831 pacientes incluidos, 526 (10,9%) presentaban dichas anomalías, siendo muy similar la prevalencia particular de cada una de ellas (el 5,9 y el 5,5%, respectivamente)¹³. En el conjunto de los pacientes incluidos en el estudio la isquemia miocárdica silente así definida fue más frecuente que la cardiopatía isquémica sintomática (el 11,4 frente al 3,9%). En el análisis de regresión logística múltiple los únicos factores independientemente asociados con la presencia de los mencionados trastornos electrocardiográficos fueron la edad mayor de 60 años y la realización concomitante de terapia antihipertensiva (marcador subsidiario de HTA), pero no así otros FRCV tradicionales ni la realización de TARGA en general o de una determinada clase de éste¹³.

Con la misma finalidad, y previamente a éste, un estudio francés de casos y controles utilizó una prueba de esfuerzo en vez de un electrocardiograma en reposo¹⁴. De los 99 pacientes VIH-positivos incluidos, todos los cuales realizaban TARGA desde al menos 12 meses antes y no tenían ningún antecedente ni síntoma de cardiopatía, 11 (10,1%) presentaron trastornos electrocardiográficos característicos de isquemia miocárdica durante la realización del ejercicio. Al comparar las características de estos pacientes con las de los que no presentaron anomalías en la mencionada prueba, se observó que aquellos tenían significativamente más edad, más adiposidad central y más trastornos metabólicos (hiperglucemia y dislipemia) que éstos. Los factores asociados en el análisis multivariante con una prueba patológica fueron: edad más avanzada, lipoacumulación central e hipercolesterolemia¹⁴. Estos resultados, concordantes de ambos estudios, son importantes si se tiene en cuenta que los individuos con isquemia miocárdica silente revelada por anomalías electrocardiográficas en reposo o tras una prueba de esfuerzo tienen un riesgo aumentado de IAM y muerte súbita.

Complementarios a estos datos son los de un estudio transversal que ha demostrado una prevalencia de disfunción diastólica del 37% en pacientes infectados por el VIH asintomáticos¹⁵ y los de un pequeño estudio de casos y controles efectuado con 30 pacientes infectados por el VIH, todos los cuales recibían TARGA y estaban asintomáticos, y 26 individuos VIH-negativos emparejados con aquellos por edad y otras características demográficas. Según dicho trabajo, los pacientes con infección por el VIH, además de una menor tolerabilidad al ejercicio, presentaron una mayor prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (el 64 frente al 12%; $p < 0,001$) así como una fracción de eyección y una velocidad sistólica pico medida por ecocardiografía-Doppler significativamente menores que los individuos del grupo control ($60,4 \pm 8,7$ frente a $66,9 \pm 6,9\%$; $p < 0,01$ y $11,4 \pm 1,6$ frente a $13,5 \pm 2,2$ cm/s; $p < 0,001$, respectivamente), hallazgos que pueden ser indicativos de una isquemia miocárdica silente¹⁶.

Accidente vasculocerebral

La primera referencia acerca de la relación entre AVC e infección por el VIH la aportó un estudio retrospectivo efectuado en la época anterior al advenimiento del TARGA (1988-1991) con los datos de los pacientes diagnosticados de sida en 46 hospitales de 2 estados de Estados Unidos, el cual llamó la atención acerca de que dichos pacientes presentaban un elevado riesgo de presentar AVC, tanto de tipo isquémico (RR: 13,7; IC del 95%, 6,1-30,8) como hemorrágico (RR: 25,5; IC del 95%, 11,2-58,0)¹⁷. Mucho más recientemente, un estudio español ha investigado de forma retrospectiva la incidencia y los factores de riesgo de los AVC isquémicos acaecidos entre 1996 y 2008 en una cohorte de pacientes infectados por el VIH que realizaban TARGA, utilizando como grupo control a los pacientes de la misma cohorte que no habían tenido ningún episodio de AVC. La incidencia de AVC isquémico fue de 189 episodios por 100.000 pacientes-año. Los factores asociados en el análisis multivariante

fueron: alcoholismo (odds ratio [OR]: 7,13; IC del 95%, 1,69-30,11; $p = 0,007$), diagnóstico previo de sida (OR: 6,61; IC del 95%, 2,03-21,51; $p = 0,002$) y una menor duración del TARGA (OR: 0,97; IC del 95%, 0,96-0,99; $p < 0,001$). Cabe reseñar que el 24% de los pacientes que habían sufrido un AVC tenía aterosclerosis arterial importante¹⁸. A este respecto, como se verá en el siguiente apartado, los pacientes infectados por el VIH presentan una elevada prevalencia de aterosclerosis carotídea subclínica.

Arteriosclerosis subclínica

Dado que las diversas manifestaciones clínicas de ECVA (IAM, AVC, EAP, etc.) e, incluso, la isquemia miocárdica silente, constituyen complicaciones tardías del prolongado proceso de la aterosclerosis y puesto que, hasta el presente, la incidencia de aquellas es relativamente baja en la población aún joven de los pacientes infectados por el VIH, se ha recurrido al uso de diversos marcadores subsidiarios de aterosclerosis y disfunción endotelial que permiten poner de manifiesto de forma más precoz la presencia de anomalías arteriales. Dichos marcadores incluyen el engrosamiento de la capa íntima-media carotídea (EIM), la calcificación de las arterias coronarias (CAC), la rigidez arterial y la vasodilatación dependiente de endotelio (FMD), estos 2 últimos medidos en arterias periféricas (braquiales y femorales).

Engrosamiento de la capa íntima-media carotídea

El marcador precoz de ECVA más usado por su simplicidad y excelente relación con la existencia de aterosclerosis subclínica es la medición, mediante ecografía de alta resolución en modo B, del grosor de la íntima-media de las arterias carótidas. A este respecto, cabe comentar los resultados muy reveladores de diversos trabajos de investigación realizados con dicho procedimiento diagnóstico. El más completo de ellos desde el punto de vista metodológico es, sin duda, el muy recientemente publicado por un grupo del Hospital General de San Francisco¹⁹. Este estudio comparó el EIM en la carótida común, la bifurcación carotídea y la carótida interna entre 4 grupos de pacientes infectados por el VIH: "controladores de elite" (carga viral persistentemente indetectable sin realizar TARGA; $n = 33$), "no controladores" (sin realizar TARGA y con carga viral detectable; $n = 96$), "respondedores al TARGA" (carga viral indetectable durante la realización de éste; $n = 175$) y "no respondedores al TARGA" (en fracaso virológico; $n = 92$), así como con individuos VIH-negativos (grupo control; $n = 93$). Los controladores de elite presentaban un mayor EIM de las referidas arterias que los sujetos VIH-negativos (0,91 frente a 0,72 mm; $p < 0,001$), pero similar al de los pacientes no controladores (0,91 frente a 0,83 mm; $p = 0,13$), diferencias que se mantuvieron después de ajustar por los diferentes FRCV tradicionales y la cifra de linfocitos CD4, lo cual indica que la propia infección por el VIH se asocia más estrechamente con la presencia de aterosclerosis carotídea que la viremia plasmática o la inmunodeficiencia celular. En relación con ello, las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad fueron mayores en el conjunto de los pacientes infectados por el VIH que en los sujetos VIH-negativos. Por otra parte, los pacientes que realizaban TARGA mostraron un mayor EIM que los VIH-positivos que no lo realizaban (0,94 frente a 0,85 mm; $p = 0,006$), diferencia que, asimismo, permaneció significativa tras ajustar por los FRCV clásicos y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por el VIH¹⁹. En la misma dirección que éste han apuntado otros estudios. Uno de ellos, realizado en la Universidad de Frankfurt²⁰, ha mostrado que los pacientes infectados por el VIH tienen un EIM en la carótida común y en el bulbo carotídeo, ajustado por los diferentes FRCV, un 5,7% (IC del 95%, 3,08-8,38%; $p < 0,0001$) y un 24,4% (IC del 95%, 19,5-29,4%; $p < 0,0001$) mayores, respectivamente, que los individuos VIH-negativos. Asimismo, como en el artículo anterior, ambas determinaciones fueron

más patológicas entre los pacientes que realizaban TARGA que entre los que no lo realizaban²⁰. Un estudio de casos y controles ha revelado también que los pacientes con infección por el VIH tienen un EIM en la carótida común significativamente mayor que los individuos VIH-negativos sin ECVA ($0,64 \pm 0,20$ frente a $0,55 \pm 0,05$ mm; $p = 0,001$), pero similar al de los pacientes VIH-negativos previamente diagnosticados de enfermedad coronaria. Los factores asociados con un mayor EIM fueron la existencia de HTA, diabetes o hipercolesterolemia y la mayor duración tanto de la infección por el VIH como de la terapia con IP. Con referencia a estos últimos, los pacientes tratados con IP mostraron un EIM significativamente mayor que los VIH-positivos que nunca habían tomado dichos fármacos²¹. Una investigación conjunta de las cohortes WIHS (Women's Interagency HIV Study) y MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) ha reportado un mayor engrosamiento de la EIM y una presencia más frecuente de lesiones ateroscleróticas en la arteria carótida común de los pacientes infectados por el VIH, pero especialmente en los que presentan cifras de linfocitos CD4 < 200 células/ μ l. Entre éstos, los varones tienen una prevalencia de las citadas lesiones 2 veces mayor y las mujeres 1,74 veces mayor que la de los individuos VIH-negativos. Esta circunstancia se asoció estadísticamente con la cifra de CD4 pero no con la carga viral ni el TARGA²². Un reciente análisis comparativo entre 433 pacientes VIH-positivos de la cohorte FRAM con 5.749 sujetos VIH-negativos de las cohortes CARDIA y MESA ha constatado un mayor EIM de la carótida interna/bulbo carotídeo ($+0,148$ mm; IC del 95%, $0,072$ - $0,224$; $p = 0,0001$) y la carótida común ($+0,033$ mm; IC del 95%, $0,010$ - $0,056$; $p = 0,005$). La asociación de la infección por el VIH con el EIM fue similar a la de los FRCV tradicionales como el tabaquismo²³. Un estudio español relacionó la existencia de EIM o placas carotídeas con el RCV en 132 pacientes VIH-positivos. Se halló aterosclerosis subclínica en el 26,6% de los pacientes con muy bajo RCV a 10 años (< 5%), en el 35,3% de los de bajo RCV (5-9%) y en el 76,5% de los de RCV moderado o alto ($\geq 10\%$). El uso de TARGA, la edad y la HTA fueron factores asociados a la existencia de aterosclerosis²⁴. Diversos estudios más antiguos²⁵⁻²⁸ y otro recientemente publicado²⁹, por lo general con menor número de pacientes incluidos, comunicaron también una mayor prevalencia de EIM carotídeo, más frecuente en pacientes con dislipemia u otros FRCV clásicos y en los tratados con IP²⁵⁻²⁸.

Resultados similares a éstos se han obtenido también en niños y adolescentes. Así, por ejemplo, McComsey et al³⁰ comprobaron que los niños infectados por el VIH tenían un grosor del EIM, tanto en las arterias carótidas comunes como en las internas, significativamente mayor que los niños del grupo control así como que aquellos presentaban también una mayor prevalencia de resistencia a la insulina, obesidad central y dislipemia junto a concentraciones plasmáticas más elevadas de mieloperoxidasa y más bajas de homocisteína. En total concordancia con estos datos, el estudio PERI puso de manifiesto que los niños VIH-positivos tenían un EIM en la carótida común más gruesa que los controles (480 [463 - 518] frente a 426 μ m [415 - 453]; $p < 0,001$), y que tal circunstancia se asociaba a una mayor prevalencia de dislipemia y a concentraciones plasmáticas más elevadas de PCR de alta sensibilidad³¹.

Pero, además, algunos estudios de carácter longitudinal han constatado que este marcador prematuro de ECVA empeora más rápidamente en los pacientes infectados por el VIH que en los individuos seronegativos. El equipo antes citado del Hospital General de San Francisco, además del interesante estudio comentado con anterioridad¹⁹, había publicado previamente otro en el que señaló que la tasa de progresión a 1 año del EIM era superior entre los pacientes con infección por el VIH que entre los del grupo control ($0,074 \pm 0,13$ frente a $-0,006 \pm 0,05$; $p = 0,002$) y que tal progresión estaba relacionada con la inmunodeficiencia celular³². Datos parecidos a éstos (aumento del grosor de la íntima-media de $0,02$ mm [$0,012$ - $0,029$]) tras 1 año de seguimiento, se obtuvieron en un estudio longitudinal no controlado efectuado con 346 pacientes infectados por el VIH de la

cohorte de Aquitania. Un factor favorecedor de dicha progresión, además de los clásicos, y al igual que en el estudio anterior, fue tener una cifra baja de linfocitos CD4³³.

Sin embargo, otros estudios con menor número de pacientes no han encontrado tales diferencias entre individuos infectados y no infectados por el VIH. El ACTG 5078 no halló diferencias estadísticamente significativas en la capa íntima-media de la carótida común derecha entre pacientes VIH-positivos tratados con IP durante más de 2 años y pacientes VIH-positivos no tratados con IP ($0,690$ frente a $0,712$ mm; $p = 0,80$), ni entre el conjunto de estos 2 grupos y el de individuos VIH-negativos ($0,698$ mm; $p = 0,45$)³⁴. Un seguimiento longitudinal durante 3 años de los mencionados pacientes tampoco registró diferencias significativas en la tasa de progresión anual del EIM entre los 2 grupos de pacientes infectados por el VIH ($0,0096$ frente a $0,0058$ mm/año; $p = 0,19$), ni entre el conjunto de ambos y los sujetos VIH-negativos ($0,0085$ mm/año; $p = 0,71$)³⁵. Las discrepancias entre estos estudios y los mencionados con antelación pueden deberse a la distinta metodología utilizada en ellos. La asociación más estrecha de la infección por el VIH con el EIM en la arteria carótida interna y el bulbo carotídeo que con el de la carótida común²³, podría explicar tales discrepancias, lo cual se ve apoyado por el hecho de que en la población general el EIM en la carótida interna y en el bulbo carotídeo constituye un mejor marcador de IAM que el de la carótida común. Ello puede justificar que los estudios que han combinado ambas localizaciones^{19,20,23} muestren una mejor correlación entre infección por el VIH y EIM que los que sólo midieron éste en la carótida común.

Calcificación de las arterias coronarias

Otro marcador precoz subsidiario de aterosclerosis coronaria es la presencia de CAC revelada por tomografía computarizada. No obstante, esta técnica, debido sin duda a su mayor coste y complejidad, se ha usado con menor frecuencia que la medición del EIM de las carótidas por ecografía. El estudio más amplio al respecto, efectuado por investigadores de la cohorte MACS³⁶, ha comparado tanto la prevalencia como la intensidad de la CAC entre varones infectados por el VIH nunca tratados previamente ($n = 84$), infectados por el VIH que recibían TARGA ($n = 531$) y VIH-negativos ($n = 332$). Después de ajustar por las variables demográficas y los distintos FRCV, la prevalencia de CAC fue ligeramente mayor entre los pacientes con infección por el VIH, tanto *naïve* como los que realizaban TARGA, que en los individuos del grupo control (OR: 1,35; IC del 95%, $0,70$ - $2,61$, y OR: 1,33; IC del 95%, $0,87$ - $2,05$, respectivamente). Por el contrario, la intensidad de CAC fue significativamente menor en los pacientes que habían realizado TARGA durante más de 8 años que en los individuos VIH-negativos (OR: 0,43; IC del 95%, $0,24$ - $0,79$), circunstancia que los autores achacaron a la elevada frecuencia (51%) con que aquellos realizaban terapia hipolipemiente³⁶.

Sendos estudios de casos y controles efectuados hace varios años y con un número considerablemente menor de pacientes, no mostraron diferencias significativas entre individuos VIH-positivos y VIH-negativos emparejados por edad y sexo^{37,38}. Con posterioridad a éstos, un estudio transversal no comparativo evaluó la prevalencia de CAC en una cohorte de 327 pacientes de ambos sexos en el período 2002-2004, detectándola en el 56,1% de los varones y en el 47,1% de las mujeres. Esta prevalencia de CAC, superior a la esperada para la edad de los pacientes (varones, $44,9 \pm 7,4$ años, y mujeres, $41,9 \pm 6,4$ años) se asoció a mayor edad y más elevadas concentraciones plasmáticas de apolipoproteína B, PCR de alta sensibilidad y glucosa, pero no al uso de TARGA ni, más concretamente, de IP³⁹. En contraposición, otro estudio transversal obtuvo una mayor puntuación de CAC en pacientes con VIH tratados con IP que en los que nunca habían tomado estos fármacos⁴⁰. Adicionalmente, en el seguimiento longitudinal durante 6 años de los pacientes de uno de los estudios anteriormente citados³⁸, se ha objetivado que los pacientes que falle-

cieron a consecuencia de ECVA confirmada tenían un elevado *score* de CAC cuando se investigó ésta 6 años antes⁴¹.

Perfusión miocárdica

Finalmente, otro estudio ha evaluado la presencia de disfunción endotelial en las arterias coronarias midiendo la perfusión miocárdica y el flujo coronario de reserva mediante tomografía con emisión de positrones en pacientes VIH-positivos, con y sin hipercolesterolemia, que realizaban TARGA, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los individuos de ambos grupos ni entre ellos y los del grupo control⁴².

Enfermedad arterial periférica

La asociación de EAP prematura e infección por el VIH se demostró en primera instancia por Depairon et al²⁶. Mediante ecografía en modo B de alta resolución, estos autores revelaron que la proporción de pacientes infectados por el VIH que presenta 1 o más placas de ateromas en las arterias femorales es significativamente superior que la de personas VIH-negativas de similares características demográficas (el 55 frente al 38%; $p = 0,02$) así como que los factores asociados con la existencia de dichas placas fueron la edad, el sexo masculino, el tabaquismo y unas mayores concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad²⁶. Estos resultados han sido corroborados posteriormente con otros métodos. Un estudio prospectivo de cohortes que investigó la prevalencia de EAP, tanto sintomática como asintomática, en 92 pacientes infectados por el VIH usando el cuestionario de claudicación de Edimburgo y el índice de presión arterial tobillo/brazo en reposo y tras ejercicio, respectivamente, puso de manifiesto que el 15,2% de ellos (el 61,9% de los cuales eran fumadores) presentaba claudicación intermitente y que el 20,7% de éstos tenía una EAP subclínica revelada por un índice tobillo/brazo anormal en reposo (9,8%) o tras el ejercicio (10,9%). Asimismo, reveló que todos los pacientes que tenían dichas pruebas patológicas a los que se les realizó una ecografía-Doppler (84%) mostraron oclusiones o estenosis ateroscleróticas en las arterias ilíacas o femorales. Los factores asociados con EAP fueron la edad, el tabaquismo, la diabetes y una menor cifra de linfocitos CD4⁴³. Usando los mismos procedimientos, un estudio español⁴⁴ comparó la prevalencia de EAP sintomática y asintomática entre los pacientes infectados por el VIH mayores de 50 años atendidos entre octubre de 2005 y julio de 2006 en una consulta VIH ($n = 99$) y otros tantos individuos de la población general (emparejamiento a razón de 1:1 por edad y sexo) a quienes se les realizó un chequeo en una mutua de trabajo. Por lo que respecta a las características de ambos grupos, una mayor proporción de pacientes VIH presentaba un RCV a 10 años superior al 20% (el 29,5 frente al 13,4%; $p = 0,008$), mientras que un menor porcentaje de éstos eran fumadores (el 30,3 frente al 46,5%; $p = 0,02$). Con todo, el 5% de los pacientes infectados por el VIH frente al 1% de los sujetos del grupo control presentó claudicación intermitente según el cuestionario de Edimburgo. La prevalencia de EAP subclínica demostrada por un índice tobillo/brazo patológico ($> 0,90$) fue del 10,2%, en comparación con el 1% de los individuos de la población general (RR: 1,91; IC del 95%, 1,50-2,43; $p = 0,01$)⁴⁴. Otro grupo español ha demostrado la existencia de una estrecha correlación entre el índice tobillo/brazo y el EIM carotídeo⁴⁵. Un estudio no comparativo efectuado en 335 mujeres de la cohorte WIHS puso de relieve que un 7,8% de ellas tenían EAP definida por un índice tobillo/brazo $> 0,90$, pero cabe destacar que en el 6,9% dicho índice era muy patológico ($> 1,40$). Los factores asociados con esta última circunstancia fueron el tabaquismo y los valores anormales por ambos extremos de masa corporal⁴⁶.

Otro método distinto para evaluar la presencia de EAP prematura es la medición de la FMD, que es un excelente marcador subsidiario de disfunción endotelial. Numerosos estudios transversales efectua-

dos tanto en adultos^{28,47-53} como en niños⁵⁴, en general con un escaso número de pacientes, han constatado una reducción significativa de la FMD en las arterias braquiales o femorales de los pacientes infectados por el VIH (incluso en los que tienen un RCV bajo o intermedio y no presentan dislipemia) respecto a los individuos VIH-negativos. En algunos de ellos esta alteración de la FMD fue mayor en los pacientes tratados con IP de primera generación^{28,47,53,54}, mientras que en otros se asoció a distintos FRCV tradicionales^{28,47,52}, resistencia a la insulina^{55,56} u otros elementos relacionados con la infección por el VIH^{49,51,53}. Con respecto a los FRCV, un ensayo clínico piloto ha demostrado el efecto beneficioso de la pravastatina sobre el FMD, lo cual, de confirmarse, abre una perspectiva terapéutica y preventiva para la disfunción endotelial en estos pacientes⁵⁷.

La presencia de EAP subclínica también se ha investigado mediante la estimación de la elasticidad arterial, aunque este marcador precoz de ECVA se ha utilizado poco hasta ahora y, por tanto, la experiencia acumulada con él es más escasa que con los otros procedimientos. Van Vonderen et al²⁹, evaluaron la elasticidad carotídea, femoral y braquial en 77 pacientes infectados por el VIH (22 de ellos *naïve*, 55 con TARGA y 23 con lipodistrofia) así como en 55 individuos sin infección por el VIH, mediante el dispositivo de Young y la velocidad de la onda del pulso. Los citados autores observaron una menor distensibilidad y *compliance* femoral (14,1 y 31,5%, respectivamente) que en los individuos del grupo control, que estaba en concordancia con los resultados obtenidos en las carótidas. Los pacientes que realizaban TARGA mostraban valores inferiores de ambos parámetros que los que nunca habían recibido TARGA, mientras que no se registraron diferencias significativas entre los que tenían y no tenían lipodistrofia²⁹. Un estudio reciente ha comparado la onda del pulso diastólico en las arterias braquiales, determinada con un tonómetro externo, entre 32 pacientes infectados por el VIH que nunca habían recibido TARGA y 30 individuos VIH-negativos con un perfil demográfico y de RCV similar. Tras ajustar por los diversos FRCV clásicos, se apreció que los pacientes VIH-positivos tenían una menor elasticidad en las arterias braquiales, tanto en las de mayor como en las de menor tamaño ($-2,25$ mmHg; $p = 0,08$, y $-1,30$ mmHg; $p = 0,02$, respectivamente), que los individuos VIH-negativos y que estos cambios de la elasticidad arterial sólo se asociaron con la edad, el tabaquismo y la coinfección por virus de la hepatitis C o de la hepatitis B⁵⁸. Sin embargo, otro trabajo no halló diferencias significativas de elasticidad arterial aórtica o periférica entre VIH-positivos y negativos analizando la onda del pulso diastólico⁵⁹.

Hipertensión arterial

La potencial relación entre HTA, infección por el VIH y TARGA no ha sido tan bien establecida como para otras ECVA, dada la discrepancia de los estudios existentes al respecto. La prevalencia de HTA en pacientes infectados por el VIH comunicada antes de la disponibilidad del TARGA era generalmente similar a la de la población general. En la era del TARGA, diversos estudios tampoco encontraron una mayor prevalencia de ésta. Así, por ejemplo, y limitándonos a los más recientes, Jericó et al⁶⁰, comparando una amplia cohorte de pacientes VIH-positivos con un grupo control igual de numeroso no hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a prevalencia de HTA entre ambos colectivos (el 13 frente al 13,5%, respectivamente). Cabe destacar que, además de la edad y del mayor índice de masa corporal, la lipoacumulación central fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA (OR: 2,26; IC del 95%, 1,20-4,24)⁶⁰. En una cohorte noruega, la prevalencia de HTA fue del 36,5%, similar también a la de la población general de dicho país. No obstante, la presión arterial diastólica (PAD) media fue mayor en los individuos VIH-positivos y la HTA fue más frecuente (44,4%) en los pacientes cuya duración de TARGA era superior a 5 años⁶¹.

Sin embargo, otros estudios sí han registrado una mayor frecuencia de HTA entre los pacientes con infección por el VIH. Coloma et

al⁶², en un análisis comparativo entre 740 pacientes VIH-positivos y donantes voluntarios de sangre emparejados por edad y sexo, detectaron una mayor prevalencia de HTA entre los primeros (el 25 frente al 15%; $p < 0,0001$). Al igual que sucedió en el estudio anteriormente comentado, los pacientes VIH-positivos con HTA tuvieron una mayor prevalencia de lipodistrofia así como mayores concentraciones plasmáticas de colesterol que los normotensos. Siguiendo en nuestro país, Palacios et al⁶³, en un estudio prospectivo longitudinal de pacientes que iniciaron TARGA, observaron que 1 año después de haber comenzado éste la prevalencia de HTA era del 26% y que tanto la presión arterial sistólica (PAS) como la PAD y la presión del pulso experimentaron un incremento estadísticamente significativo. Los factores asociados con el aumento de PAS fueron tener una mayor edad, elevadas cifras de PAS al inicio del TARGA, mayores concentraciones plasmáticas de colesterol y un recuento de linfocitos CD4 más bajo.

Con relación a esto último, en un análisis en 17.170 pacientes de la cohorte D:A:D, cuya tasa de incidencia de HTA fue 72,1 (IC del 95%, 68,2-76,0) casos por 1.000 personas-año, los factores asociados con el desarrollo de HTA fueron: mayor edad, sexo masculino, mayor índice de masa corporal, mayores cifras de presión arterial al inicio del TARGA, elevadas concentraciones plasmáticas de colesterol y, una vez más, la existencia de lipodistrofia clínica. Sin embargo, ni la realización de TARGA ni el uso concreto de ninguna clase de antirretrovirales predispuso a desarrollar HTA. Es más, el uso acumulado de inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos se asoció a un menor riesgo de HTA⁶⁴. Sin embargo, un estudio longitudinal de la cohorte MACS, que comparó a 5.578 varones VIH-positivos con un grupo control, observó que, tras ajustar por edad, raza, masa corporal y tabaquismo, los pacientes infectados por el VIH tuvieron un menor riesgo de presentar HTA que los individuos VIH-negativos. Asimismo, la prevalencia de PAS entre los que tomaban TARGA desde hacía menos de 2 años fue similar a la de los individuos del grupo control, pero fue significativamente superior en los que llevaban tomando TARGA de 2 a 5 años (OR: 1,51; IC del 95%, 1,25-1,82) y más de 5 años (OR: 1,70; IC del 95%, 1,34-2,16). En cambio, la PAD no experimentó cambios con relación a la duración del TARGA⁶⁵. Por el contrario, otro estudio longitudinal no registró cambios en la PAS ni la PAD en sendas determinaciones efectuadas 1 y 6 meses después de iniciar el TARGA⁶⁶.

Conclusiones

A. Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar ECVA, como lo demuestra que presenten:

- Una mayor incidencia que la población general de IAM y hospitalizaciones debidas a cardiopatía isquémica.
- Una elevada prevalencia de isquemia miocárdica silente revelada por la presencia de trastornos electrocardiográficos en reposo o tras la realización de un esfuerzo controlado así como por disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.
- Una notable frecuencia de ACV isquémicos.
- Una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica puesta de manifiesto mediante marcadores precoces de ésta, como EIMC y CAC.
- Una mayor prevalencia de enfermedad arterial periférica definida por la existencia de placas de ateroma, un índice de presión arterial tobillo/brazo patológico, disfunción endotelial (determinada por una disminución de la FMD) o rigidez arterial.

B. La ECV arteriosclerótica evoluciona más rápidamente en los pacientes infectados por el VIH.

C. Las anteriormente mencionadas manifestaciones clínicas y subclínicas de ECVA se relacionan principalmente con la propia infección por el VIH y con los FRCV tradicionales (tabaquismo, edad más avanza-

da, dislipemia, HTA, etc.). Aunque también hay una relación entre ellas y la realización de TARGA, en particular con los regímenes que contienen IP de primera generación, ésta es menos estrecha y de menor relevancia que la asociación con la infección por el VIH y los FRCV.

D. La relación entre HTA e infección por el VIH es mucho más incierta. En los pacientes infectados por el VIH la HTA parece asociarse con la lipodistrofia.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Fernando Lozano declara que ha actuado como consultor para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithkline, Gilead, Janssen-Cilag, Merck Sharp and Dome, Pfizer y Roche Pharmaceuticals, y que ha participado como ponente en reuniones o simposios patrocinados por estas entidades. Asimismo, manifiesta que ha recibido ayudas para actividades educativas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithkline, Gilead, Janssen-Cilag, Pfizer, Merck Sharp and Dome y Roche Pharmaceuticals.

El Dr. Fernando Lozano no comenta en este artículo el uso de ningún medicamento o producto comercial en fase de investigación o no comercializado.

Bibliografía

1. Savés M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2003;37:292-8.
2. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation.* 2008;118:e29-35.
3. Martínez E, Larrousse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs? *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:28-34.
4. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:471-7.
5. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:506-12.
6. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007;92:2506-12.
7. Obel N, Thompson HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1625-31.
8. 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.
9. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, d'Arminio-Monforte A, El-Sadr WM, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356:1723-35.
10. 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 multicohort collaboration. *Lancet.* 2008;356:1723-35.
11. 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.
12. Iloeje UH, Yuan Y, L'Italien G, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC, et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2005;6:37-44.
13. Carr A, Grund B, Neuhaus J, El-Sadr WM, Grandits G, Gibert C, et al. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults. *AIDS.* 2008;22:257-67.
14. 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.
15. Nayak G, Ferguson M, Tribble DR, Porter CK, Rapena R, Marchicelli M, et al. Cardiac diastolic dysfunction is prevalent in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2009;23:231-8.
16. Schuster I, Thöni GJ, Edérhy S, Walther G, Nottin S, Vinet A, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol.* 2008;101:1213-7.
17. Cole JW, Pinto AN, Hebel JR, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, et al. Acquired immunodeficiency syndrome and the risk of stroke. *Stroke.* 2004;35:51-6.
18. Corral I, Quereda C, Moreno A, Pérez-Eliás MJ, Dronda F, Casado JL, et al. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:559-63.
19. Hsue PY, Hunt PW, Scnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS.* 2009. Epub ahead of print.

20. Lorenz MW, Stephan C, Harmjan S, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:720-6.
21. 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 Science (Lond)*. 2008;115:189-96.
22. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, et al. Low CD4+ T cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS*. 2008;22:1615-24.
23. Grunfeld C, Delaney J, Wanke C, Currier J, Scherzer R, Biggs M, et al. HIV infection is an independent risk factor for atherosclerosis similar in magnitude to traditional cardiovascular disease risk factors. Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal: February 8-11, 2009. Abstract 746.
24. Jericó C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayón JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke*. 2006;37:812-7.
25. 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.
26. Depairon M, Chessex 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.
27. Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis*. 2002;162:433-8.
28. Chironi G, Escut L, Gariepy J, Cagny A, Teicher E, Monsuez JJ, et al. Carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:490-3.
29. Van Vonderen MGA, Smulders YM, Stehouwer CDA, Danner SA, Gundy CM, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:153-61.
30. McCormsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV infected children. *AIDS*. 2007;21:921-7.
31. Giuliano ICB, De Freitas SFT, De Souza M, Caramelli B. Subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coron Artery Dis*. 2008;19:167-72.
32. 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 HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-8.
33. Mercié P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Ivorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:380-7.
34. Currier JS, Kendall MA, Zackin 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.
35. 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.
36. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz J, Palella FJ, Post W, Witt MD, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2008;22:1589-99.
37. Acevedo M, Sprecher DL, Calabrese L, Pearce GL, Coyner DL, Halliburton SS, et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients: a call for cardiovascular prevention. *Atherosclerosis*. 2002;163:349-54.
38. Talwani R, Falusi OM, Mendes de León CF, Nerad JL, Rich S, Proia LA, et al. Electron beam computed tomography for assessment of coronary artery disease in HIV-infected men receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:191-5.
39. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1482-9.
40. Meng Q, Lima JA, Lai H, Vlahov D, Celentano DD, Strathdee SA, et al. Coronary artery calcification, atherogenic lipid changes, and increased erythrocyte volume in black injection drug users infected with human immunodeficiency virus-1-treated with protease inhibitors. *Am Heart J*. 2002;144:642-8.
41. Adeyemi OM, Rezaei K, Akimov S, Hwang J, Sha BE, Kessler HA. Coronary artery calcification on electron beam computed tomography: a 6-year follow-up study of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:113-4.
42. Lebech AM, Kristoffersen US, Wiinberg N, Kofoed K, Andersen O, Hesse B, et al. Coronary and peripheral endothelial function in HIV patients studied with positron emission tomography and flow-mediated dilatation: relation to hypercholesterolemia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:2049-58.
43. Périard D, Cavassini M, Taffé 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.
44. 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 Human Retroviruses*. 2008;8:1043-6.
45. Gutiérrez F, Bernal E, Padilla S, Hernández I, Masía M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:1369-71.
46. Sharma A, Holman S, Pitt R, Minkoff HL, Dehovitz JA, Lazar J. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Med*. 2007;8:555-60.
47. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104:257-62.
48. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallat S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM*. 2003;96:825-32.
49. Blum A, Hadas V, Burke M, Yust I, Kessler A. Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction. *Clin Cardiol*. 2005;28:149-53.
50. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1325-32.
51. Van Wijk JP, De Koning EJ, Cabezas MC, Joven J, Op't Roodt J, Rabelink TJ, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1117-23.
52. Blanco JJ, García IS, Cerezo JG, De Rivera JM, Anaya PG, et al. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:133-9.
53. Andrade AC, Ladeia AM, Netto EM, Mascarenhas A, Cotter B, Benson CA, et al. Cross-sectional study of endothelial function in HIV-infected patients in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:27-33.
54. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*. 2005;112:103-9.
55. Beckman JA, Goldfine AB, Dunaif A, Gerhard-Herman M, Creager MA. Endothelial function varies according to insulin resistance disease type. *Diabetes Care*. 2007;30:1226-32.
56. Mondy KE, De las Fuentes L, Waggoner A, Onen NF, Bopp CS, Lassa-Claxton S, et al. Insulin resistance predicts endothelial dysfunction and cardiovascular risk in HIV-infected persons on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:849-56.
57. Hürlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, Flepp M, Enseleit F, Bécher M, et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart*. 2006;92:110-2.
58. Baker J, Duprez D, Rapkin J, Grimm R, Neaton J, Henry K. Untreated HIV infection is associated with impaired arterial elasticity. In: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal: February 8-11, 2009. Abstract 725.
59. Sevastianova K, Sutinen J, Westerbacka J, Ristola M, Yki-Järvinen H. Arterial stiffness in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2005;10:925-35.
60. Jericó C, Knobel H, Montero M, Sorli ML, Guelar A, Gimeno JL, et al. Hypertension in HIV-infected patients: prevalence and related factors. *Am J Hypertens*. 2005;18:1396-401.
61. Baekken M, Os I, Sanvik L, Oektedalen O. Hypertension in an urban HIV-positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy. *J Hypertens*. 2008;26:2126-33.
62. Coloma Conde AG, Álvarez Albarrán M, Roca-Cusach Coll A, Domingo Pedrol P, Puig Campmany M. Prevalence of arterial hypertension and lipid profile in HIV patients. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:681-4.
63. Palacios R, Santos J, García A, Castells E, González M, Ruiz J, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV Med*. 2006;7:10-5.
64. Thiebaut R, El Sadr WM, Friis-Møller N, Rickenbach M, Reiss P, Monforte AD, et al. Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2005;10:811-23.
65. Seaberg E, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick J, Riddler A, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19:953-60.
66. Grandinico JM, Fichtenbaum CJ. Short-term effect of HAART on blood pressure in HIV-infected individuals. *HIV Clin Trials*. 2008;9:52-60.