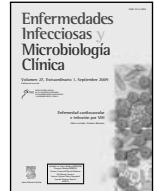




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Factores de riesgo cardiovascular dependientes del paciente en población con infección por VIH

Joaquín Portilla

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular

VIH

Factores de riesgo

LA PATOGENIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) ES COMPLEJA, Y EN ELLA INTERVIENEN TANTO LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV) ESTABLECIDOS PARA LA POBLACIÓN GENERAL Y DEPENDIENTES DEL PACIENTE, COMO LOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA) Y EL PROPIO VIH. ALGUNOS DE LOS FRCV TRADICIONALES SON MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH QUE EN POBLACIÓN GENERAL. EN PAÍSES DESARROLLADOS PREDOMINAN LOS VARONES CON INFECCIÓN POR VIH Y GRACIAS AL TARGA SU ESPERANZA DE VIDA HA AUMENTADO DE FORMA SIGNIFICATIVA. LA PREVALENCIA DE TABACISMO (37-72%) ES MAYOR QUE EN POBLACIÓN GENERAL COMO TAMBÉN LA DE DIABETES MELLITUS (17%), RESISTENCIA INSUÍNICA (17-51%), DISLIPÉMIA (22-49%) E HIPERTRIGLICERIDEMIA (34%). LA MAYOR PREVALENCIA EN ESTOS PACIENTES DEPENDE DE LOS PROPIOS ESTILOS DE VIDA Y DEL TIEMPO DE EXPOSICIÓN AL TARGA, ESPECIALMENTE A DETERMINADOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES. AUNQUE EL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH PERMANECE BAJO, LOS FRCV ESTABLECIDOS PARA POBLACIÓN GENERAL IRÁN COBRANDO UNA IMPORTANCIA CONFORME AUMENTANDO PROGRESIVAMENTE LA EDAD DE LOS PACIENTES. ESTUDIOS LONGITUDINALES DE COHORTES SEÑALAN LA MAGNITUD DE ASOCIACIÓN DE ESTOS FACTORES DE RIESGO CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH. TENIENDO EN CUENTA TODOS LOS FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA INFECCIÓN POR VIH, DEBEN DISEÑARSE MODELOS MATEMÁTICOS ESPECÍFICOS PARA ESTA POBLACIÓN QUE PERMITAN CALCULAR EL RCV INDIVIDUAL DE CADA PACIENTE Y ESTABLECER MEDIDAS DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR.

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

Patient-related cardiovascular risk factors in the HIV-infected population

ABSTRACT

Keywords:
Cardiovascular disease
HIV
Risk factors

The pathogenesis of arteriosclerosis in HIV-infected patients is complex. Both patient-related cardiovascular risk factors (CVRF) established for the general population and those related to highly-active antiretroviral therapy (HAART) and HIV infection *per se* are involved. Some traditional CVRF are more frequent in HIV-infected patients than in the general population. In developed countries, HIV infection is more frequent among men and, due to HAART, their life expectancy has significantly increased. The prevalence of smoking (37-72%) is higher than in the general population, as is that of diabetes mellitus (17%), insulin resistance (17-51%), dyslipidemia (22-49%) and hypertriglyceridemia (34%). The higher prevalence in these patients is probably due to lifestyle and length of exposure to HAART, especially to certain antiretroviral drugs. Although overall cardiovascular risk in patients with HIV remains low, CVRF established for the general population become more important with increasing age. Longitudinal cohort studies indicate the magnitude of the association of these risk factors with cardiovascular disease in patients with HIV infection. In view of all the factors that intervene in HIV infection, specific mathematical models should be designed for this population that would allow individual cardiovascular risk to be calculated in each patient and measures for cardiovascular prevention to be established.

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

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados y son una fuente importante de discapacidad física, bajas laborales y aumento del coste sanitario. El envejecimiento y el aumento de la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión arterial (HTA) e hipercolesterolemia en la población, explica la elevada mortalidad cardiovascular que ocurre en los países occidentales.

Las ECV arterioscleróticas incluyen la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica, la arteriosclerosis aórtica y el aneurisma de aorta abdominal o torácica. En los últimos años, diferentes estudios realizados en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) señalan que hay un aumento progresivo en la incidencia de ECV en esta población¹⁻⁴, que podría explicarse por el aumento de su esperanza de vida con el consiguiente envejecimiento biológico, a las alteraciones metabólicas producidas por los fármacos antirretrovirales (FAR) y al propio VIH. El estudio multicorte D:A:D (Data Collection on Adverse Events on anti-HIV drugs) señala que el riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio (IAM) aumenta a medida que se prolonga la duración del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y se asocia con el uso de inhibidores de la proteasa (IP)⁴. Un análisis reciente de esta cohorte sugiere que la exposición reciente a abacavir o didanosina incrementa el riesgo de desarrollar IAM⁵.

Por todo ello, la investigación e identificación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que acontecen en los pacientes con infección por VIH, son fundamentales para establecer medidas de prevención primaria que disminuyan la incidencia de ECV en esta población.

En el presente artículo se desarrollan los FRCV tradicionales y emergentes dependientes del paciente y se intenta identificar las particularidades que hay en pacientes infectados por el VIH.

Factores de riesgo cardiovascular dependientes del paciente

La patogenia de la ECV es la arteriosclerosis, que se desarrolla de forma silenciosa durante muchos años y cuyo origen es multifactorial, implicándose en este proceso factores genéticos y medioambientales que constituyen los denominados FRCV. La identificación de estos factores surge de la combinación de estudios experimentales y de los datos extraídos de estudios transversales y longitudinales realizados en población general, especialmente el estudio Framingham⁶ y el proyecto europeo SCORE⁷. A partir de los resultados de estos estudios se han establecido diferentes FRCV y desarrollado modelos matemáticos que permiten calcular el riesgo cardiovascular (RCV) individual en un paciente determinado. Los FRCV establecidos son capaces de predecir de forma independiente la ECV^{8,9}. Pueden clasificarse como modificables, y por lo tanto susceptibles de prevención y tratamiento, y los que no lo son, como por ejemplo la edad, el sexo del paciente y su historia familiar (tabla 1). Por otra parte, se siguen identificando otros FRCV, denominados emergentes, que podrían explicar por qué algunos pacientes sin FRCV tradicionales pueden presentar ECV, incluso a temprana edad.

En pacientes con infección por VIH, tanto los FRCV tradicionales como los emergentes son predictores de ECV y en algunos estudios su prevalencia es mayor que en población general¹⁰ (tabla 2).

Factores de riesgo establecidos

Edad y sexo

El envejecimiento es un factor independiente de ECV y afecta por igual a varones y mujeres. La exposición acumulativa y continuada a los diferentes factores aterogénicos explica el aumento del RCV con

Tabla 1

Principales factores de riesgo cardiovascular (RCV) dependientes del paciente

Factores de RCV establecidos

No modificables

Antecedentes familiares de primer grado de cardiopatía isquémica y de aparición precoz (familiares varones < 55 años y familiares mujeres < 65 años)
Edad (varón ≥ 45 años; mujer ≥ 55 años o menopausia precoz)
Sexo: superior en varones

Modificables

Tabaquismo
Hipertensión arterial (≥ 140/90 mmHg o en tratamiento)
cLDL elevado (moderado: 130-159 mg/dl; alto: 160-189 mg/dl; muy alto: ≥ 190 mg/dl)
cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres)
Diabetes mellitus (equivalente a enfermedad coronaria establecida)
Glucosa basal alterada (100-125 mg/dl)
Resistencia insulínica
Síndrome metabólico
Obesidad
Sedentarismo
Dieta aterogénica
PCR ≥ 1 mg/dl
Microalbúminuria
Deficiencia estrogénica

Factores de riesgo emergentes

Lipídicos

Triglicéridos elevados
Lipoproteína (a) elevada
Partículas de cLDL pequeñas y densas
Apolipoproteína B elevada
Apolipoproteína A-I reducida
Cociente colesterol total/cHDL elevado

No lipídicos

Homocisteína sérica elevada
Disfunción endotelial
Factores protrombóticos
Otros biomarcadores inflamatorios (IL-6)
Hipogonadismo. Disfunción eréctil
Incremento grosor íntima-media carotídea
Factores genéticos no lipídicos

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva.

la edad. El aumento del riesgo absoluto de enfermedad coronaria (EC) adquiere significación clínica a partir de los 45 años en los varones y de la menopausia en las mujeres. A cualquier edad, los varones presentan siempre mayor RCV que las mujeres, a excepción de los grupos de edad más avanzada (> 80 años).

El aumento en la esperanza de vida gracias al TARGA ha condicionado cambios en el patrón epidemiológico de la infección por VIH. La mayoría de las personas que viven con la infección en los países desarrollados son varones y, además, envejecen progresivamente. En el estudio D:A:D, la proporción de varones ≥ 45 años y mujeres ≥ 55 años aumentó del 25% en 1999/2000 al 37% en 2005/2006^{1,4}.

Historia familiar

Constituye un factor de riesgo independiente, especialmente en los sujetos más jóvenes con una historia familiar de EC. El riesgo relativo entre familiares de primer grado (padre, madre, hermanos o hijos) es entre 2-12 veces superior al de la población general. El riesgo de EC es mayor cuanto más joven es el miembro de la familia afectado en el momento de la aparición de la enfermedad y cuanto mayor es el número de parientes de primer grado con EC.

Tabaquismo

El consumo de tabaco es uno de los principales FRCV y aumenta de forma significativa el riesgo de mortalidad por ECV. El riesgo es directamente proporcional al tiempo que se lleva fumando, la cantidad de cigarrillos diarios y el contenido en nicotina o alquitrán. La

Tabla 2

Prevalencia y etiopatogenia de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Factor de riesgo	Prevalencia pacientes VIH (%)	Comentarios específicos para población VIH
Edad y sexo	–	<ul style="list-style-type: none"> – Predominan los varones con VIH en países desarrollados – Varón VIH, RR (IC del 95%) de IAM: 1,99 (1,04-3,79)¹ – Edad (≥ 5 años), RR (IC del 95%) de IAM: 1,38 (1,26-1,50)¹
Tabaquismo	37-72	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a la población general – RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 2,17 (1,30-3,62)¹
Hipertensión arterial	8-28	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia similar o incluso inferior a población general – Su frecuencia aumenta con la edad y exposición al TARGA – RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 1,90 (1,20-3,02)¹
Diabetes mellitus	17	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 2,38 (1,35-3,99)¹
Resistencia insulínica	17-51	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – Las diferencias entre los estudios se deberían a la definición de caso, tipo de estudio y a diferencias en el TARGA
Síndrome metabólico	14-25	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia similar a población general – Las diferencias se pueden deber a la definición de caso
Sobrepeso	3,90	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia inferior a la población general – La presencia de lipoatrofia puede disminuir el IMC
Dislipemia	22-46	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a la población general – Hiperoxisterolemia, RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 1,16 (1,04-1,30)¹ – El uso de FAR con mejor perfil lipídico e hipolipemiantes pueden disminuir esta prevalencia
Hipertrigliceridemia	34	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – RR (IC del 95%) de IAM sin influencia del TARGA: 1,39 (1,12-1,73)¹ – El uso de FAR con mejor perfil lipídico e hipolipemiantes pueden disminuir esta prevalencia
Microalbuminuria	8,7	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – Se asocia a HTA y duración de la infección por VIH
Hipogonadismo	17-25	<ul style="list-style-type: none"> – Se asocia a aumento cLDL, HTA, RI y disfunción erétil
Disfunción erétil	61-74	<ul style="list-style-type: none"> – Prevalencia superior a población general – Puede ser una manifestación precoz de alteración del flujo vascular por arteriosclerosis
Proteína C reactiva	–	<ul style="list-style-type: none"> – Elevada en población infectada por VIH – Valores elevados de PCR se asocian a ECV, infección avanzada y mortalidad – Escasa especificidad como RCV en pacientes con VIH
Disfunción endotelial	–	<ul style="list-style-type: none"> – Se asocia al TARGA y al propio VIH – Algunos marcadores de disfunción endotelial están aumentados en pacientes con infección por VIH
Homocisteína	–	<ul style="list-style-type: none"> – Concentraciones elevadas de homocisteína se asocian a HTA y RI
Marcadores protrombóticos	–	<ul style="list-style-type: none"> – Concentraciones plasmáticas elevadas de factor de von Willebrand y trombomodulina soluble
EIM carotídea	–	<ul style="list-style-type: none"> – Estudios transversales: EIM mayor en pacientes con infección por VIH respecto a controles pareados sin infección – Estudios longitudinales: incremento del EIM más rápido en pacientes con VIH respecto a población general

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; ECV: enfermedad cardiovascular; EIM: engrosamiento de la íntima-media; FAR: fármacos antirretrovirales; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; RCV: riesgo cardiovascular; RI: resistencia insulínica; RR: riesgo relativo; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

supresión del tabaquismo conlleva una reducción importante del RCV.

El tabaquismo es muy frecuente en la población con infección por VIH-1, con tasas de prevalencia, del 35 al 72%, según la población estudiada¹¹⁻¹⁴, superiores a las observadas en las poblaciones sin infección por VIH con las que se ha comparado.

Dislipemia

La hipertrigliceridemia, elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de forma conjunta constituyen la llamada dislipemia aterógena. De forma aislada, la elevación del cLDL se asocia a EC y su descenso constituye el objetivo

del tratamiento hipolipemiante. Un valor bajo de cHDL (< 4.0 mg/dl), tanto en varones como en mujeres, se asocia de forma inversamente proporcional a un mayor riesgo de EC. Otros factores lipídicos que pueden considerarse como FRCV emergentes son las elevaciones del cociente colesterol total/cHDL, triglicéridos (TG), colesterol-no HDL, lipoproteína (a) y apolipoproteína (apo) B, descenso de la apo A-I, presencia de partículas LDL densas y pequeñas, y diferentes genotipos de apo E que influyen en las concentraciones de colesterol y TG.

La dislipemia es más frecuente en la población infectada por el VIH que en la población general. En la era previa al TARGA, los pacientes con infección por VIH avanzada, presentaban un patrón dislipídico proinflamatorio caracterizado por valores más bajos de cHDL, valor no modificado o modestamente aumentado de cLDL, hipertrigliceridemia y concentraciones elevadas de colesterol unido a

lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL). Este patrón se asocia con una alta prevalencia de partículas de cLDL pequeñas y densas, que son las que presentan una mayor potencia aterogénica. Tras la introducción del TARGA en 1996, el perfil lipídico más frecuentemente observado en estos pacientes se caracteriza por elevación de los valores plasmáticos de TG y colesterol total, especialmente del cLDL, y descenso de cHDL¹⁵. En su génesis intervienen múltiples factores, entre los que destacan los directamente relacionados con el uso de FAR, factores inmunológicos, hormonales y otros de base genética no bien identificados. En el estudio D:A:D¹ se observó una prevalencia basal de dislipemia del 45,9%. En cohortes españolas hay una prevalencia de dislipemia aterogénica en el 27% de los pacientes¹². En la actualidad, la frecuencia de dislipemia está descendiendo en relación con el uso de hipolipemiantes y de FAR con mejor perfil metabólico.

Hipertensión arterial

Cifras de presión arterial (PA) sistólica ≥ 140 mmHg, PA diastólica ≥ 90 mmHg, o el hecho de requerir tratamiento antihipertensivo constituye un FRCV independiente y modificable. Esta asociación es independiente del sexo y de la edad del paciente.

La prevalencia de HTA en pacientes con infección por VIH oscila entre el 8 y el 28%^{11-13,16} y su frecuencia aumenta con la edad¹⁷. Los datos de la mayoría de estudios realizados hasta ahora no apoyan una mayor prevalencia de HTA en pacientes con infección VIH, con o sin TARGA, respecto a la población general¹⁸. En la cohorte D:A:D, la prevalencia basal de HTA en pacientes con infección VIH fue del 10,4%, incrementándose al 18,7% tras una mediana de 6 años de seguimiento¹⁹. Los factores de riesgo que se asocian a desarrollo de HTA en pacientes con infección por VIH son: incremento de la edad; sexo masculino; índice de masa corporal (IMC) elevado; cifras mayores de PA basal; colesterol total elevado, y lipodistrofia clínica. En la cohorte MACS, el uso prolongado de TARGA se asoció significativamente con mayor prevalencia de HTA sistólica²⁰, pero tras ajustar por edad, raza, IMC y tabaquismo, la prevalencia de hipertensión sistólica sólo fue superior a la población general a partir del segundo año con TARGA. La asociación HTA-VIH podría explicarse por diferentes causas: enfermedad renal por el propio VIH; uso de FAR con potencial nefrotoxicidad, y el daño vascular renal secundario a la arteriosclerosis acelerada que presentan estos pacientes.

Diabetes mellitus y resistencia insulínica

Tanto la diabetes mellitus (DM) tipo 1 como la tipo 2 aumentan de forma considerable el riesgo de ECV y mortalidad por esta causa. El riesgo se atribuye a la hiperglucemia per se y es independiente del riesgo añadido por otros FRCV, como la obesidad o dislipemia, que con frecuencia acompañan a los pacientes con DM2. El fenómeno inicial de este tipo de diabetes es la resistencia insulínica (RI). La insulina, además del control de la glucemia plasmática, tiene múltiples acciones metabólicas, incluyendo efectos sobre el sistema vascular y el sistema fibrinolítico. La insulina potencia la vasodilatación dependiente de la función endotelial mediante la producción de óxido nítrico. Las moléculas de cLDL de pequeño tamaño, que son consecuencia de la RI y la hipertrigliceridemia asociada, son factores independientes de disfunción endotelial (DE). Además, la RI produce un estado protrombótico²¹ que favorece la aparición de ECV. La RI, la glucemia basal alterada (100-125 mg/dl) y la DM propiamente dicha incrementan el RCV de los sujetos que la padecen²².

El paciente con infección por VIH comparte los mismos factores de riesgo que la población general para el desarrollo de RI y DM. Pero además, hay factores de riesgo específicos que podrían explicar la mayor incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en estos pacientes: presencia de lipodistrofia; tratamiento con IP o análogos de la timidina; efecto directo del VIH; coinfección por virus

hepatitis C; uso de pentamidina parenteral; hipogonadismo, e hiposecreción de adiponectina.

La frecuencia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observada en pacientes con infección VIH varía según los estudios realizados. La prevalencia de RI varía entre el 17 y el 51% según los diferentes estudios. La prevalencia de DM es del 17% en pacientes con infección por VIH y del 5% en población seronegativa, siendo la incidencia de 4,7 casos/100 pacientes VIH/año frente a 1,4/100 pacientes VIH negativos/año²³. Las diferencias observadas pueden obedecer a diferentes causas: criterios utilizados para la definición de RI o DM; características diferenciales de las poblaciones estudiadas; factores de confusión no suficientemente analizados; las propias limitaciones de los estudios observacionales, y, sobre todo, los FAR utilizados mayoritariamente en el momento en el que se han realizado los estudios.

Síndrome metabólico

La RI es también responsable del llamado síndrome metabólico (SM) que abarca la presencia en un mismo sujeto de anomalías en metabolismo hidrocarbonado, obesidad, HTA y alteraciones lipídicas con perfil aterogénico. Los pacientes con SM tienen un riesgo muy elevado de ECV y, con frecuencia, presentan valores elevados de biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la IL-6 y el PAI-1 que inducen un estado protrombótico y proinflamatorio que favorece la aterogénesis. Sin embargo, el RCV absoluto del SM no parece ser mayor que la suma de sus componentes individuales.

La prevalencia del SM en la población general está en torno del 24% y depende de la edad, de la raza y de la región geográfica donde se ha realizado el estudio. En un estudio realizado en Australia²⁴, se observó que presentaban SM el 14% según los criterios de la IDF y el 18%, según los del ATP III. Esta prevalencia es inferior a la de la población general a pesar de la mayor prevalencia de hiperlipidemia, diabetes y RI en este grupo. En la cohorte estudiada, el 57% de los pacientes tenían lipodistrofia/lipoatrofia, por lo que el IMC era bajo. Ello podría explicar las diferencias de prevalencia respecto a la población general. En España, en un estudio que utilizó los criterios de la ATP III, se comunicó una prevalencia de SM del 17% entre 710 pacientes con infección por VIH²⁵. En otro estudio publicado recientemente²⁶, que compara pacientes con VIH con población general apareada por edad, sexo, raza y consumo de tabaco, y en el que se aplicaron los criterios de la ATP III, se obtuvieron cifras de prevalencia de SM similares en ambos grupos (el 25,5 frente al 26,6%, respectivamente).

Sobrepeso/obesidad

La obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m² y el sobrepeso por un IMC $\geq 25-29,9$ kg/m². El RCV aumenta de forma considerable cuando el paciente presenta obesidad central o abdominal, que se define por un perímetro de cintura abdominal > 102 cm en varones o de 88 cm en mujeres. En comparación con la epidemia de obesidad que presenta la población general, la prevalencia de obesidad es baja en la población infectada por el VIH, el 3,9% en la Swiss HIV Cohort Study¹³. Estas diferencias se pueden explicar por las alteraciones en la distribución de grasa corporal que presentan muchos de los pacientes infectados por el VIH.

Sedentarismo y dieta

El sedentarismo se asocia a un mayor riesgo de EC, en cambio el ejercicio físico moderado reduce los valores de cLDL y TG, aumenta los valores de cHDL, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce las cifras de PA. La ingesta de cantidades importantes de ácidos grasos saturados aumenta los valores de cLDL. La ingesta abundante de sal en la comida incrementa las cifras de PA. Las poblaciones que consu-

men dietas con alto contenido en frutas, verduras y ácidos grasos insaturados presentan un riesgo menor de ECV.

En un estudio de casos-controles, que incluyó a 356 pacientes infectados por el VIH y a 162 voluntarios sanos, se comprobó que los pacientes infectados por VIH tenían una ingesta significativamente mayor de grasa, de grasa saturada, de grasa *trans* y de colesterol²⁷. Los pacientes con infección por VIH presentaban valores más elevados de TG, de glucosa y de insulina en ayunas, así como valores inferiores de cHDL. Estos datos no se pueden extrapolar a nuestro medio, pero sí es cierto que sin un control dietético adecuado entre los pacientes infectados por el VIH, muchos de ellos tienden a una ingesta calórica mayor para tratar de compensar la lipoatrofia.

La ingesta hipercalórica e inadecuada y la ausencia de ejercicio regular contribuyen a la aparición de obesidad central, que puede aparecer aislada y ser dependiente de la dieta de los pacientes, de la misma manera que lo puede ser en la población general.

Proteína C reactiva

Las concentraciones plasmáticas de la PCR, calculadas por medios ultrasensibles, predicen la ECV sugiriendo el papel de la inflamación en la arteriosclerosis. La determinación de este parámetro podría identificar a los pacientes con infección por VIH con un mayor riesgo de progresión clínica, independientemente de la cuantificación de linfocitos CD4+ o viremia plasmática²⁸. Se ha evaluado su posible utilidad en la predicción de RCV en pacientes con infección por VIH²⁹. Estudios realizados en población femenina mostraron una mayor mortalidad y desarrollo de episodios cardiovasculares en las pacientes con elevaciones plasmáticas de la PCR³⁰. En un estudio reciente, Triant et al han demostrado que valores elevados de PCR en pacientes con infección por VIH se asocian a un mayor riesgo de IAM³¹.

Microalbuminuria

Una excreción aumentada de albúmina en la orina, incluso en rango de microalbuminuria, es un factor independiente de ECV y mortalidad en población general. La microalbuminuria refleja el daño vascular y constituye un marcador precoz de enfermedad arterial precoz y de ECV.

En un estudio en el que se analizó la presencia de microalbuminuria en pacientes con infección por VIH sin HTA ni DM, se observó una prevalencia del 8,7%, 3-5 veces superior a la observada en un grupo control sin infección por VIH y perfectamente pareada con la población a estudio³². En este estudio, la PA sistólica, los valores de β2-microglobulina y la duración de la infección por VIH fueron marcadores independientes de microalbuminuria.

Deficiencia estrogénica, hipogonadismo y disfunción erétil

La incidencia de EC aumenta en mujeres posmenopáusicas y ello se debe probablemente al déficit de estrógenos. Las concentraciones bajas de estrógenos se consideran un FRCV mayor. Los esteroides sexuales están implicados en la regulación de la distensión arterial, función endotelial, metabolismo de las lipoproteínas, homeostasis de la insulina y composición de la grasa corporal.

El hipogonadismo es frecuente en varones infectados por el VIH, afectando a un 17-25% de los pacientes que reciben TARGA. Las concentraciones bajas de testosterona se relacionan con aumento de cLDL, HTA, RI y con disfunción erétil. La prevalencia de disfunción erétil en varones con infección por VIH puede llegar a afectar al 61-74% en varones entre 19-72 años, superior a la observada en población general, y en algunos pacientes puede ser una manifestación precoz de anomalías en el flujo vascular por arteriosclerosis. El hipogonadismo y la disfunción erétil pueden considerarse marcadores emergentes de EC en población infectada por el VIH³³.

Factores de riesgo cardiovascular emergentes

La mayoría de pacientes con ECV suelen tener algún FRCV de los denominados principales o establecidos. Sin embargo, otros factores de riesgo, denominados emergentes, podrían jugar un papel importante y modificar el RCV individual en algunos pacientes³⁴. Estos factores se caracterizan por presentar una prevalencia baja en la población, su realización en la práctica clínica o su determinación en el laboratorio es compleja o cara, en la mayoría de casos no hay datos de referencia en población general y, por último, suelen ser factores no modificables (tabla 1).

Homocisteína

Las formas hereditarias de homocisteinemia grave se asocian a ECV prematura. Con menor intensidad, las concentraciones elevadas de homocisteína asociadas al déficit de folato y vitamina B12 pueden predecir ECV en población general³⁴. Se ha observado concentraciones elevadas de homocisteína en pacientes con infección por VIH y con RCV elevado³⁵. La HTA sistólica y la RI se han asociado a hiperhomocisteinemia en esta población.

Disfunción endotelial

La normalidad del endotelio vascular resulta fundamental en el control del tono vascular y el flujo sanguíneo. La DE constituye el primer paso del proceso arterioscleroso. La dislipemia y el estrés oxidativo son los procesos básicos que inducen DE, aunque otros procesos pueden estar implicados. La DE es el nexo más plausible entre infección, inflamación y arteriosclerosis, es un área de reciente interés en la infección por VIH, puesto que se ha asociado directamente a la propia infección por VIH y al TARGA. Antes del TARGA, estudios post mortem evidenciaron daño endotelial y fragmentación de las fibras de elastina y fibrosis de la íntima en niños con infección por VIH³⁶. Estas alteraciones pueden favorecer la trombosis y predisponer a la isquemia coronaria. Algunos marcadores de DE (selectina-P y t-PA) se encuentran más elevados en los pacientes que toman TARGA frente a los naïve³⁷.

Marcadores de inflamación

Además de la PCR, otros marcadores de inflamación pueden predecir la ECV. En varones, las concentraciones plasmáticas de IL-6 son capaces de predecir el IAM, pero su impacto es mucho menor al de otros FRCV³⁸. Valores elevados de IL-18 se asocian a mayor mortalidad en pacientes con EC. Las concentraciones séricas de receptores solubles del TNF-α se asocian a riesgo coronario en mujeres pero no en varones. Las concentraciones séricas de las moléculas sICAM-1 y selectina P predicen el desarrollo o agravamiento de una EC. Otros marcadores inflamatorios asociados a RCV son leucocitosis, elevación de la VSG, hipoalbuminemia, concentraciones elevadas de la enzima mieloperoxidasa leucocitaria y de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína.

Algunos estudios sugieren que la infección por VIH acelera la arteriosclerosis por un efecto proinflamatorio (IL-6) en las células endoteliales, similar al sugerido para otras infecciones implicadas en la aterogénesis³⁹.

Infecciones

Algunas infecciones agudas se han asociado a un incremento transitorio del RCV. Algunas infecciones crónicas, como por ejemplo las infecciones por *Chlamydophila pneumoniae*, citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, virus Coxsackie B, virus hepatitis A, virus herpes simple tipos 1 y 2 o la presencia de endotoxinas circulantes secundarias a infecciones bacterianas recurrentes, podrían inducir un estado in-

flamatorio crónico que favorecería el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis⁴⁰. El propio VIH podría jugar un papel en la patogénesis de la arteriosclerosis al establecer un proceso inflamatorio crónico sobre el endotelio vascular (aspecto que se discute en otro capítulo de esta monografía).

Factores protrombóticos

La trombosis arterial es el fenómeno principal de la enfermedad vascular aguda. Diversas alteraciones de la plaquetas y de los factores de la coagulación podrían estar implicados en este proceso trombótico. Las concentraciones plasmáticas elevadas de fibrinógeno, de dímero D y de factor de von Willebrand, se asocian a un mayor RCV y mortalidad por esta causa. La presencia de valores elevados de factor de la coagulación XI y bajos de factor XII se asocian a un mayor riesgo de EC. Los valores de trombomodulina, una glucoproteína de membrana que tiene un papel importante en la coagulación intravascular, son capaces de predecir EC.

En población infectada por el VIH hay valores plasmáticos elevados de factor de von Willebrand y trombomodulina soluble. Estos valores son inversamente proporcionales al valor de linfocitos CD4 y de la viremia de VIH⁴¹.

Enfermedad aterosclerótica subclínica

La ecografía en modo B permite observar de forma no invasiva las paredes de las arterias superficiales en tiempo real y con una gran resolución, permitiendo detectar la enfermedad carotídea en cualquiera de sus fases: rigidez de la pared de la carótida, engrosamiento de la íntima-media (EIM) o formación de placas ateroscleróticas. Estudios longitudinales de base poblacional han demostrado que el EIM es un buen predictor de IAM y de ictus⁴². En un metaanálisis publicado recientemente, en el que se analizaron 37.197 pacientes incluidos en diferentes estudios y seguidos durante 5 años⁴³, se observó que por cada 0,10 mm de diferencia en el EIM de la arteria carótida común el riesgo relativo para IAM era de 1,10 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,08-1,13) y para ictus de 1,13 (IC del 95%, 1,10-1,16) ajustado por edad, sexo y factores de riesgo.

Diferentes estudios han demostrado que el EIM carotídeo es mayor en pacientes con VIH que en controles apareados por edad y sexo, y la progresión es mayor que la de pacientes sin infección por VIH. Hay controversia acerca de si el EIM aumenta en pacientes con VIH en tratamiento con TARGA, concretamente con IP, respecto a los pacientes sin TARGA. La mayoría de estudios longitudinales⁴⁴⁻⁴⁶ muestran una mayor tasa de aumento de EIM en pacientes con infección por VIH respecto a población general, variando la progresión de 0,02 mm/año (IC del 95%, 0,012-0,029) hasta 0,074 ± 0,13 mm/año.

Otras técnicas que detectan arteriosclerosis subclínica pueden ser útiles por ser sencillas y aplicables en la práctica clínica, como por ejemplo el índice tobillo-brazo, la valoración del calibre de las arterias retinianas en el fondo de ojo o la detección de calcificación del arco aórtico y de la aorta abdominal en una radiografía simple. Hay otras técnicas más sofisticadas pero poco accesibles, como la detección de calcio coronario como indicador de arteriosclerosis coronaria subclínica mediante la tomografía computarizada de haz de electrones o TC espiral, la ecocardiografía de esfuerzo o la gammagrafía de perfusión miocárdica.

Factores genéticos no lipídicos

Varios locus genéticos se han identificado en personas con EC precoz y fuerte presencia de historia familiar de EC. El locus 9p21.3 presenta una fuerte asociación con EC⁴⁷. Un estudio en Islandia demostró que un polimorfismo específico en el gen que codifica la proteína activadora de la lipooxigenasa-5 (FLAP) se asocia al doble de riesgo de IAM e ictus vascular⁴⁸.

Respecto a factores genéticos lipídicos, en pacientes con infección por VIH se han descrito determinadas variaciones del gen de la resistina y polimorfismos genéticos que codifican las apolipoproteínas que se asocian a alteraciones metabólicas y alteraciones de distribución de la grasa corporal que podrían favorecer la presencia de enfermedad vascular en estos pacientes^{49,50}.

Cálculo del riesgo cardiovascular individual

El cálculo del RCV global en un paciente debe incluir los FRCV que existan en él, especialmente los que predisponen claramente a presentar enfermedad. Los modelos diseñados para la población general permiten cuantificar el RCV, en términos de probabilidad de presentar episodios coronarios o cardiovasculares en los siguientes 5 o 10 años. El interés de calcular el RCV en un individuo es la aplicación de medidas de prevención primaria, sobre todos los FRCV modificables y poder disminuir su RCV. Por otra parte, las recomendaciones sobre tratamiento de determinados FRCV muy frecuentes en la población, como la HTA o la hiperlipidemia, tienen en cuenta el RCV individual del paciente. En las calculadoras de RCV no se consideran los FRCV que presentan una baja prevalencia en población general o son poco accesibles en la práctica clínica. Sin embargo, estos factores de riesgo deben tenerse en cuenta al calcular el RCV en un paciente determinado, como por ejemplo la presencia en un individuo con antecedentes de EC en familiares de primer grado, el EIM de la carótida o la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. Por otra parte, en individuos jóvenes o en mujeres, la presencia de un solo FRCV puede no dar lugar a un RCV global alto, sin embargo en algunos casos puede ser aconsejable tratarlo para evitar su exposición prolongada y generación de arteriosclerosis.

Hay varios modelos matemáticos disponibles para calcular el RCV global en un individuo. Las tablas más utilizadas proceden del estudio Framingham⁶, pero la población donde se realizó este estudio presentaba una incidencia de EC sensiblemente superior a la española. Las tablas recomendadas en España para calcular el RCV global son las derivadas del estudio SCORE⁷, que se basan en una cohorte de 12 países europeos, entre ellos España. Estas tablas estiman el riesgo de mortalidad cardiovascular a los 10 años, incluyendo muertes coronarias de causa cerebrovascular.

La mayoría de estudios realizados sobre cálculo del RCV en población con infección por VIH ha utilizado la escala de Framingham. En la cohorte suiza sólo un 2,7% de los pacientes presentaba un riesgo elevado a los 10 años y un 13,8% con RCV moderado. En un estudio italiano se observó que el RCV en pacientes con infección por VIH era del 7%, algo superior al 6,3% observado en una población apareada por edad y sexo. Los autores explicaron este aumento por una mayor proporción de fumadores en pacientes con infección por VIH. Un estudio español encontró que la media de RCV a los 10 años era del 6,2%, y aproximadamente un 20% de los pacientes tenía un riesgo moderado o alto.

Si se asume que la población infectada por VIH tiene un riesgo adicional de ECV secundario al propio VIH y al TARGA (dislipemia aterógena, RI, inflamación, infección, etc.) es probable que las escalas utilizadas en población general no calculen correctamente el RCV individual en estos pacientes. Algunos estudios señalan que estas escalas infraestiman el RCV en los pacientes que reciben TARGA⁵¹. Los estudios longitudinales de grandes cohortes de pacientes con infección por VIH permitirán conocer la magnitud de asociación entre cada uno de los factores de riesgo con la ECV (tabla 2), incluyendo los establecidos para población general, los relacionados con el TARGA y la propia evolución de la infección por VIH. Los resultados de estos estudios permitirán establecer modelos matemáticos para conocer el RCV individual en un paciente y poder aplicar las medidas adecuadas de prevención primaria y secundaria cardiovascular.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios como consultor, y por la realización de conferencias, de Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Glaxo-Smith-Kline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck-Sharp and Dohme, Novartis y Pfizer.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisan M, Costagliola D. Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration protease inhibitor therapy in HIV infected men. *AIDS.* 2003;17:2479-86.
4. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. for the DAD Study Group. Class of Antiretroviral Drugs and the risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2007;356:1723-35.
5. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. 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;373:1417-26.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
7. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28:1462-536.
8. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2007;19:2375-414.
9. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
10. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Patisani M, Simon A, et al. Impact of specific NRTI and PI on the risk of Myocardial infarction: a case-control study nested within FHDH ANRS CO4. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal; February 8-11, 2009. Abstract 43LB.
11. Smith CJ, Levy I, Sabin CA, Kaya E, Johnson MA, Lipman MC. Cardiovascular risk factors and antiretroviral therapy in an HIV UK population. *HIV Med.* 2004;5:88-92.
12. Santos J, Palacios R, González M, Ruiz J, Márquez M. Atherogenic lípido profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Ntar Study). In *J STD AIDS.* 2005;16:677-80.
13. Glass TR, Ungedapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2006;7:404-10.
14. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1074-81.
15. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Inf Dis.* 2007;7:787-96.
16. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut 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.
17. Khalsa A, Karim R, Mack WJ, Minkoff H, Cohen M, Young M, et al. Correlates of prevalent hypertension in a large cohort of HIV-infected women: Women's Intergenerational HIV Study. *AIDS.* 2007;21:2539-41.
18. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, 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.
19. Sabin CA, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Weber R, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1101-10.
20. Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, 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.
21. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2399-403.
22. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinaemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation.* 1998;98:398-404.
23. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1179-84.
24. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care.* 2007;30:1113-9.
25. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordóñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. *Diabetes Care.* 2005;28:144-9.
26. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, Midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis.* 2007;44:726-34.
27. Joy T, Keogh HM, Hadigan C, Lee H, Dolan SE, Fitch K, et al. Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels in HIV-infected patients with metabolic abnormalities in the HAART era. *AIDS.* 2007;21:1591-600.
28. Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, Post W, Palella FJ, Visscher B, et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med.* 2006;166:64-70.
29. Hernia K, Kitchb D, Dubec M, Zackin R, Parker RA, Sprecher D, et al. C-reactive protein levels over time and cardiovascular risk in HIV-infected individuals suppressed on an indinavir-based regimen: AIDS Clinical Trials Group 5056s. *AIDS.* 2004;18:2434-7.
30. Feldman JG, Goldwasser P, Colman S, DeHovitz J, Minkoff H. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:210-4.
31. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:268-73.
32. Bekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Microalbuminuria associated with indicators of inflammatory activity in an HIV-positive population. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3130-7.
33. Moreno-Pérez O, Picó Alfonso A, Portilla J. Hipogonadismo, disfunción eréctil y disfunción endotelial en varones con infección por el VIH. *Med Clin.* 2009;132:311-21.
34. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA.* 2003;290:932-40.
35. Guaraldo G, Ventura P, Garlassi E, Orlando G, Squillace N, Nardini G, et al. Hyperhomocysteinaemia in HIV-infected patients: determinants of variability and correlations with predictors of cardiovascular disease. *HIV Med.* 2009;10:28-34.
36. Joshi VV, Pawel B, Connor E, Sharer L, Oleske JM, Morrison S, et al. Arteriopathy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Pathol.* 1987;7:26-75.
37. De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, Cauda R. HIV infection, HAART and endothelial adhesión molecules: current perspectives. *Lancet Infectious Dis.* 2004;4:213-22.
38. Shlipak MG, Ix JH, Bibbins-Domingo K, Lin F, Whooley MA. Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease: the Heart and Soul Study. *Am J Med.* 2008;121:50-7.
39. Kuller LH, Tracy R, Beloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008;5:e203.
40. Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;106:184-90.
41. Seigneur M, Constans J, Blann A, Renard M, Pellegrin JL, Amiral J, et al. Soluble adhesión molecules and endothelial cell damage in HIV infected-patients. *Thromb Haemost.* 1997;77:646-9.
42. Lorenz MW, Von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.* 2006;37:87-92.
43. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459-67.
44. 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.
45. 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.
46. Maggi P, Perilli F, Lillo A, Gargiulo M, Ferraro S, Grisorio B, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis.* 2007;192:407-12.
47. Roberts R. Genetics of premature myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10:186-93.
48. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, Gretarsdottir S, Jonsdottir H, Thorsteinsdottir U, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet.* 2004;36:233-9.
49. Ranade K, Geese WJ, Noor M, Flint O, Tebas P, Mulligan K, et al. Genetic analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy. *AIDS.* 2008;22:1561-8.
50. Guardiola M, Ferré R, Salazar J, Alonso-Villaverde C, Coll B, Parra S, et al. Protease inhibitor-associated dyslipidemia in HIV-infected patients is strongly influenced by the APOA5-1131T->C gene variation. *Clin Chem.* 2006;52:1914-9.
51. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation of predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D study. *HIV Med.* 2006;7:218-30.