



Evaluación del riesgo cardiovascular e intervención en los pacientes con VIH

Sebastián Hernández, Magdalena Vidal y Enric Pedrol*

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Estimación del riesgo cardiovascular
VIH
Factores de riesgo cardiovascular
Score
Escala de Framingham
Biomarcadores

El aumento del riesgo cardiovascular (RCV) entre los pacientes positivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hace indispensable adoptar medidas de prevención de la morbitmortalidad cardiovascular y, para ello, se necesitan escalas de estimación de éste, entre ellas: Framingham, PROCAM y Score. Los factores de RCV (FRCV) clásicos guardan una estrecha relación con el RCV en los pacientes con VIH, pero no se conoce si es equiparable al de la población general. Es por ello que estas escalas probablemente infravaloren el riesgo en estos pacientes. Actualmente, se recomienda aplicar las mismas estrategias que en población general, sin olvidar las singularidades de los pacientes VIH-positivos y la importancia del estado inflamatorio persistente que presentan, que podría acelerar el desarrollo de arteriosclerosis y traducirse en un aumento en la morbitmortalidad cardiovascular. Es por esto que, además de los FRCV tradicionales, los marcadores biológicos de inflamación podrían contribuir a identificar a los pacientes más susceptibles de presentar un episodio cardiovascular, por lo que son revisados. También se revisan diversas técnicas para la valoración de aterosclerosis subclínica que podrían ayudar a identificar pacientes de riesgo de forma precoz.

Los cambios en el estilo de vida (dieta saludable, dejar de fumar, mantener un peso adecuado y ejercicio físico diario) consiguen, en la población general, un descenso en la probabilidad de presentar un episodio coronario de hasta el 80%. Se revisan las medidas terapéuticas tradicionales (dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus) y las particulares de la condición VIH (supresión viral, tratamientos discontinuos, etc.).

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

Cardiovascular risk assessment and intervention in HIV-infected patients

ABSTRACT

Keywords:

Cardiovascular risk estimation
HIV
Cardiovascular risk factors
SCORE
Framingham scale
Biomarkers

Because of the increased cardiovascular risk (CVR) in HIV-positive patients, preventive measures are essential, requiring algorithms for risk estimation, such as the Framingham risk equation, the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) algorithm and the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. Classical cardiovascular risk factors (CVRF) are closely related to CVR in HIV-infected patients but whether this risk is comparable to that in the general population is unknown. Therefore, these algorithms probably underestimate the risk in these patients. Currently, application of the same strategies as those used in the general population is recommended, without forgetting the specific characteristics of HIV-positive patients or the importance of their inflammatory status, which can accelerate the development of arteriosclerosis and lead to an increase in cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, in addition to traditional CVRF, biological markers of inflammation could help to identify the patients most at risk of a cardiovascular event. These markers, as well as the diverse techniques for assessment of subclinical atherosclerosis that could help in the early identification of at-risk patients, are reviewed in the present study. Lifestyle changes (healthy diet, smoking cessation, maintaining a healthy weight and daily physical exercise) reduce the probability of a coronary event by up to 80% in the general population. Traditional therapeutic measures (dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus) and those specific to HIV infection (viral suppression, discontinuous treatment, etc.) are reviewed.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: epedrol@xarxatecla.cat (E. Pedrol).

Instrumentos tradicionales de evaluación del riesgo cardiovascular

Cada vez hay más evidencias del aumento del riesgo cardiovascular (RCV) entre los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{1,2}, y, por tanto, la evaluación del RCV en estos pacientes es esencial para poder adoptar medidas de prevención de la morbimortalidad cardiovascular³.

Los factores de RCV (FRCV) (tabaco, hipertensión arterial, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad disminuido, historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, edad y diabetes mellitus, esta última considerada como un factor de riesgo equivalente a la cardiopatía isquémica), introducidos desde el estudio de Framingham hace más de 5 décadas, continúan hoy por hoy constituyendo el patrón oro en la valoración del riesgo de presentar enfermedad coronaria en la población general, representando más del 80% del exceso de riesgo⁴. El desarrollo de nuevos marcadores biológicos y nuevas técnicas de imagen probablemente permitirán una evaluación cardiovascular más precisa⁵. En las tablas 1 y 2 se especifican los principales FRCV clásicos y los FRCV emergentes, respectivamente. Segundo la escala de medida del RCV se puede hablar de métodos cuantitativos, que asignan un número concreto de riesgo (p. ej., 15%), y cualitativos, que realizan una estimación aproximada o categórica del riesgo (p. ej., riesgo moderado)⁶. Cada método de cuantificación estimará bien el riesgo coronario, bien el RCV, según consideremos los episodios coronarios solamente o los que ocurren en cualquier territorio vascular. Entre los métodos cualitativos destacan las guías de tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), tanto de la Organización Mundial de la Salud como de las sociedades europeas de hipertensión y cardiología y de la Sociedad Española de Cardiología, que valoran el riesgo cardiovascular total a 10 años, pero con la limitación de que están orientadas exclusivamente al paciente hipertenso⁷. Entre los métodos cuantitativos destacan los derivados del estudio Framingham, que ha producido a lo largo de los años múltiples funciones o ecuaciones de riesgo, con la limitación de que los datos proceden de población americana, no equiparable a la española, que es una población de bajo RCV y a la que, por tanto, sobrevalora su riesgo coronario, aunque se han realizado esfuerzos para adaptarla a nuestro medio⁸. Hay otros métodos cuantitativos no derivados de dicho estudio, como PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), INDANA⁹ y SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). El PROCAM se basa en el desarrollo de un sistema de puntuación para calcular el riesgo de episodios coronarios basado en el seguimiento durante 10 años de los 5.389 pacientes incluidos en el estudio¹⁰. La escala SCORE está basada en población europea, española incluida; con ello se han generado unas tablas para el cálculo del riesgo de muerte cardiovascular a 10 años, útiles para países de bajo RCV como el nuestro. Recientemente, el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular ha publicado la adaptación española de la Guía Europea de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares 2008¹¹. Esta guía recomienda el modelo SCORE de bajo riesgo para la valoración del riesgo cardiovascular en nuestro medio. Todas estas tablas son de aplicación en prevención primaria, por tanto, no es necesario calcular el riesgo en pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular, presentan diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 con microalbuminuria o niveles muy altos de uno o más factores de riesgo, que implican, por sí mismos, un RCV elevado y requieren tratamiento y control intensivo.

Los FRCV también guardan una estrecha relación con el RCV en los pacientes con VIH¹², pero con la salvedad de que no se conoce si este RCV es equiparable al de la población general. En la actualidad, se recomienda aplicar las mismas estrategias que en población general, aunque es importante tener en cuenta las singularidades de los pacientes infectados por el VIH y la importancia del estado inflamatorio persistente asociado, que podría empeorar o acelerar el desarrollo de arteriosclerosis y traducirse en un aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares¹³.

Tabla 1

Principales factores de riesgo cardiovascular

No modificables

Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en pariente de primer grado, antes de los 55 años si es varón o antes de los 65 años si es mujer)

Edad (varón ≥ 45 años; mujer ≥ 55 años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo)

Sexo (mayor en varón)

Modificables

Tabaquismo

Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento)

Diabetes mellitus^a

cLDL elevado (límite alto, 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)^b

Obesidad

Inactividad física^c

Dieta aterogénica^d

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^aLa diabetes mellitus se considera un factor de riesgo equivalente a la cardiopatía isquémica.

^bUn cHDL elevado (≥ 60 mg/dl) es un factor protector.

^cÍndice de masa corporal > 30 .

^dDieta que posee un alto contenido en grasas saturadas (p. ej., aceite de coco, manteca, queso, grasas animales en general, etc.).

Tabla 2

Factores de riesgo cardiovascular 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

Factores protrombóticos

Marcadores inflamatorios, sobre todo PCR

Glucosa basal alterada (110-125 mg/dl)

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

Para evaluar el RCV se recomienda la determinación sistemática de los principales FRCV, identificar la presencia de enfermedad coronaria, o equivalentes, que confieran un RCV similar y, finalmente, cuantificar el riesgo y clasificar los pacientes según la probabilidad de presentar un episodio cardiovascular en los próximos 10 años¹³. Los modelos más aceptados para calcular el RCV son el de Framingham y el SCORE. En el estudio D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs study), con más de 30.000 pacientes en seguimiento, la aplicación de la escala de Framingham (<http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp>) permitió predecir los episodios cardiovasculares en los pacientes infectados por el VIH-1^{14,15}. Sin embargo, parece haber una tendencia a la infravaloración en pacientes en tratamiento antirretroviral y, por el contrario, podría sobreestimarlos en los que no lo están recibiendo¹⁵.

La escala Framingham valora el riesgo de desarrollar un episodio coronario en los próximos 10 años, clasificándolo en bajo ($< 10\%$), intermedio (10-20%) y alto (20%). Los pacientes que han tenido un episodio coronario previo, los que presentan enfermedad vascular en lechos vasculares no coronarios (enfermedad carotídea, aneurisma aórtico o enfermedad vascular periférica) y los diagnosticados de diabetes mellitus se consideran de alto riesgo. La escala SCORE considera como umbral para definir un RCV alto el del 5% de riesgo fatal cardiovascular (que sustituye al 20% de riesgo coronario total de Framingham). De manera similar, los pacientes que ya han presentado enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 con microalbuminuria, o niveles muy altos de uno o más factores de riesgo,

implican, por sí mismos, un RCV elevado. El RCV se puede calcular a partir de diferentes ecuaciones derivadas de estas tablas. La ecuación de Framingham ha sido validada para pacientes con infección por VIH y puede, incluso, encontrarse en internet una aplicación en este sentido¹⁶ (<http://cphiv.dk/tools.aspx>). La fórmula del proyecto SCORE se puede hallar en la siguiente dirección de internet: http://escardio.org/Knowledge/decisión_tools. Aunque en muchos casos el riesgo estimado con ambas escalas es similar, puede haber discrepancias de hasta el 40% en pacientes de alto riesgo debido al diferente origen de la población estudiada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas ecuaciones no incorporan factores que pueden influir en el RCV asociado a la infección por el VIH, como el estado de activación inmune, los marcadores inflamatorios y la resistencia insulínica¹³. Por último, cabe considerar que, a excepción de la aplicación mencionada de Framingham, que no se ha generalizado en las consultas de VIH, ninguna de las escalas mencionadas para la estimación del RCV se ha validado para la población con VIH.

Nuevos instrumentos de evaluación del riesgo cardiovascular

La activación de la respuesta inflamatoria sistémica y el aumento de la incidencia de episodios cardiovasculares¹⁷⁻¹⁹ observados después de la interrupción del tratamiento antirretroviral^{20,21}, confirma la participación en la patogénesis de la arteriosclerosis, tanto del propio virus como del estado inflamatorio que supone. Es por esto que, además de los FRCV tradicionales, los marcadores biológicos de inflamación podrían contribuir a identificar a los pacientes más susceptibles de presentar un episodio cardiovascular¹³. En definitiva, cada vez hay más evidencias de que en los pacientes con infección por VIH puede acelerarse el desarrollo de arteriosclerosis, independientemente de los FRCV clásicos ya mencionados y, probablemente, tengan importancia distintos factores como la propia infección por VIH y el estado proinflamatorio asociado a ésta, así como el tratamiento antirretroviral^{13,22,23}. Así, diversos estudios han puesto de manifiesto la importancia y las posibles consecuencias de la inflamación crónica asociada a la infección por VIH: provoca un mayor estrés oxidativo con mayor oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), conduce a disfunción endotelial y a un incremento del grado de arteriosclerosis subclínica (medido por la dilatación mediada por flujo y por el grosor de la íntima-media carotídea o IMTc). La actividad funcional del endotelio vascular¹² y el grosor de la íntima^{6,14}, muestran signos de aterogénesis acelerada, en especial en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA)²⁴⁻²⁶.

Hay múltiples marcadores biológicos de inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo, trombosis y enfermedad cardiovascular descritos en la población general²⁷ y, en algunos casos, incluso en el paciente con VIH, que podrían resultar de utilidad para predecir la presencia de arteriosclerosis subclínica en los pacientes VIH^{20,28-32}.

Entre estos marcadores, los más conocidos son:

- Lipoproteína a. Tiene propiedades aterotrombóticas, procoagulantes y antifibrinolíticas. En líneas generales, se considera un marcador de riesgo elevado que indica la necesidad de un tratamiento hipolipemiante más intensivo³³. En pacientes con VIH que iniciaban tratamiento antirretroviral se ha descrito que incrementos marcados de sus concentraciones sólo se observan en los pacientes que basalmente ya los presentan³⁴.
- Homocisteína. Se trata de un aminoácido producto intermedio del metabolismo de la metionina y que produce aterotrombosis precoz en arterias coronarias, cerebrales y periféricas. En población general, la elevación de la homocisteína sanguínea podría ser un predictor del desarrollo de enfermedad cardiovascular³⁵⁻³⁷. El hecho de que los datos disponibles en población VIH-positiva son escasos y la existencia de diversos factores de confusión, que dificultan su interpretación, hace que la medición de este parámetro no se haya generalizado en la asistencia diaria del paciente VIH-positivo^{38,39}.

– Fibrinógeno. Se trata de una glucoproteína que actúa como un factor trombogénico, ya que juega un papel central en la coagulación al ser el sustrato de la trombina. Es aterogénico, aumenta la agregación plaquetaria, la formación de trombos de fibrina y la viscosidad sanguínea^{40,41}.

– Proteína C reactiva ultrasensible (PCRu). Es un reactante de fase aguda, marcador de inflamación y de aterosclerosis. El Physician's Health Study analizó los valores de PCRu de 1.086 varones sanos, seguidos durante 8 años. Se encontró un riesgo de infarto agudo de miocardio 3 veces superior en los que tenían unos valores más altos de PCRu y un riesgo 2 veces superior de enfermedad cerebro-vascular. Por ello, se ha establecido para la población general que en pacientes con enfermedad coronaria estable o síndromes coronarios agudos, la medida de la PCRu podría ser útil como marcador pronóstico independiente de episodios recurrentes, incluida muerte, infarto y reestenosis de by-pass. Se ha evaluado su utilidad en la predicción de RCV en pacientes con VIH; de esta manera, se ha demostrado una mayor mortalidad y desarrollo de episodios cardiovasculares en pacientes con elevaciones plasmáticas de la PCRu⁴²⁻⁴⁵.

También, y entre pacientes con VIH, se han estudiado diferentes biomarcadores mucho menos popularizados como: interleucina (IL)-6, dímero D, IL-10, VCAM, ICAM, factor von Willebrand, TNF- α y el inactivador del plasminógeno tisular (PAI)⁴⁶⁻⁴⁹.

Tanto la IL-6 como el dímero D podrían ser predictores robustos del desarrollo de episodios cardiovasculares, tal y como reflejan datos procedentes del estudio SMART²⁰.

El estudio StopAR⁵⁰ demostró, por su parte, que la suspensión del tratamiento antirretroviral se asocia con un incremento en los valores plasmáticos de MCP-1 (*macrophage chemotactic protein-1*), VCAM e IL-6, y el consiguiente aumento del RCV.

También se ha descrito un aumento de la expresión del factor tisular en monocitos de pacientes con VIH sin tratamiento, lo que se asocia a un estado de activación inmune y a los valores de dímero-D, es decir, el VIH facilita un estado de hipercoagulabilidad⁵¹.

El mayor problema de éstos y de otros biomarcadores reside en que no son capaces de modificar de forma independientemente, pero, la probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular (a excepción de la PCRu), como por ejemplo lo hace el tabaquismo, y si a ello se une que su determinación rutinaria no está generalizada, hace que, básicamente, su función consista, en caso de ser positivos, en determinar la necesidad de una mayor intensidad terapéutica para obtener los objetivos. Por tanto, hoy por hoy, los nuevos biomarcadores no se pueden recomendar de manera rutinaria en la práctica clínica.

La disfunción endotelial puede ser medida por la vasodilatación dependiente de endotelio, que es un marcador precoz de aterosclerosis ya que se relaciona con la severidad/extensión de la aterosclerosis y se comporta como un predictor de episodios, ya que se relaciona con parámetros metabólicos. La medida del grosor de la íntima-media, también es un marcador de aterosclerosis y se relaciona con su severidad y extensión, por lo que también se comporta como un predictor de episodios⁵²⁻⁵⁴. Tras la descripción inicial de lesiones prematuras arterioscleróticas en arterias carótidas de pacientes con VIH que recibían inhibidores de la proteasa (IP) con una prevalencia superior a los que no los recibían, se han ido sucediendo los estudios en este campo: Depaïron et al realizaron ecografías en pacientes que recibían IP comprobando que presentaban una mayor incidencia de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas y/o femorales que el grupo control seronegativo, aunque este hecho no se asoció con el uso de IP, sino con la presencia o ausencia de los FRCV clásicos⁵⁵. Desde entonces se han empleado diversas técnicas como la ecografía Doppler-color⁵⁶ o la ecografía de alta resolución⁵⁷.

Con resultados similares a los descritos, el estudio FRAM2 realizó mediciones mediante ecografía del EIM carotídeo⁵⁸ en sus pacientes, y tras ajustar los resultados por datos demográficos y FRCV clásicos

demostraba que la infección por VIH se acompaña de aterosclerosis más extensa medida por IMTC.

También se ha descrito que la infección por VIH se asocia a menor elasticidad arterial y que hay una relación inversa entre los valores del dímero-D y la elasticidad arterial⁵⁹. Por su parte, Van Guilder et al recientemente han comunicado que la vasodilatación dependiente del endotelio en varones jóvenes infectados por VIH no tratados es marcadamente inferior a la de sus homólogos sanos y similar a las de varones sanos de edad más avanzada⁶⁰.

Una técnica que también se ha utilizado para detectar la isquemia miocárdica silente es la prueba de esfuerzo; un grupo francés⁶¹ la realizó a pacientes VIH-positivos sin antecedentes de cardiopatía isquémica, observando una prevalencia de isquemia miocárdica silente del 11%, mostrando que ello se relacionaba de forma independiente en el análisis multivariante con la edad, el lipoacúmulo y las cifras de colesterol total.

El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba sencilla, barata, reproducible y útil para la detección de pacientes con RCV alto, incluso en pacientes sin manifestaciones clínicas⁶²⁻⁶⁴. La presencia de un ITB disminuido se relaciona con una mayor incidencia de complicaciones coronarias y cerebrovasculares, y un mayor riesgo de mortalidad, aunque los datos acerca de su aplicabilidad en población VIH-positiva son todavía escasos.

Las calcificaciones coronarias han demostrado ser unas buenas marcadoras de arteriosclerosis subclínica y predictoras de enfermedad cardiovascular, tanto en la población general como en la VIH-positiva. Su determinación (score) se realiza mediante la práctica de una tomografía computarizada cardíaca. Además, las calcificaciones son proporcionales a la extensión y severidad de la enfermedad arteriosclerótica que presente el paciente. En el caso de pacientes VIH-positivos se ha demostrado que se relacionan más con la presencia de FRCV clásicos que con el uso del TARGA o de IP⁶⁵⁻⁶⁷.

Recientemente, se están testando nuevas pruebas de imagen en los pacientes VIH-positivos para valorar el RCV y la disfunción endotelial, como la PET⁶⁸.

Medidas tradicionales de intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular

Los cambios en el estilo de vida (dieta saludable, dejar de fumar, mantener un peso adecuado y ejercicio físico diario) consiguen, en la población general, un descenso en la probabilidad de presentar un episodio coronario de hasta el 80%⁶⁹⁻⁷¹.

La obesidad se comporta como un FRCV independiente que afecta, por un lado, a la función cardíaca y, por otro, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria. La obesidad también forma parte de lo que se ha denominado como síndrome metabólico y se relaciona con la presencia de resistencia a la insulina, diabetes mellitus, la dislipemia y la HTA⁷². Por tanto, las intervenciones dietéticas irán destinadas a conseguir una pérdida ponderal significativa y mantenida con el objetivo de conseguir un índice de masa corporal < 25 kg/m², lo que conlleva la mejora de todos los FRCV citados. Incluso se ha descrito que pérdidas de peso del 5% reducen los valores de los marcadores de inflamación^{73,74}.

El sedentarismo se ha identificado como un FRCV. Por el contrario, el ejercicio regular mejora el control glucémico, la sensibilidad a la insulina e incluso las cifras de presión arterial y los parámetros lipídicos. El objetivo inicial es colaborar en la pérdida de peso y, una vez se ha conseguido ésta, en mantenerla. Las recomendaciones acerca de la actividad física que hay que realizar deben individualizarse en cada paciente, aunque en líneas generales se recomienda un ejercicio que el paciente sea capaz de realizar de forma regular y a largo plazo, como por ejemplo: 30-45 min de actividad aeróbica moderada, como puede ser andar rápido, de 3 a 5 días por semana^{75,76}.

El tabaquismo es un FRCV muy prevalente entre los pacientes VIH-positivos, y su prevalencia llega a ser de hasta el 70% en ellos,

claramente superior a la de la población general⁷⁷⁻⁸¹. Se considera que dejar de fumar mejora más de un 30% el RCV a los 5 años, teniendo en cuenta que las personas que dejan de fumar tardan hasta 14 años en equiparar su riesgo al de los que nunca han fumado⁸². Hay diversos programas de deshabituación tabáquica que incluyen consejo personalizado, técnicas de relajación e intervención farmacológica. La experiencia acumulada de la eficacia y repercusión de esta intervención en cohortes de pacientes con infección por VIH-1 es limitada, aunque algunos datos son alentadores. Así, se han comunicado diversas experiencias de cese tabáquico^{79,83} con el mismo éxito que entre la población general.

En conclusión, todas estas intervenciones, generalmente recomendadas de forma conjunta, que se han mostrado útiles en la población general para reducir los FRCV relacionados con el estilo de vida, se pueden aplicar a la población con infección por VIH-1, probablemente con el mismo efecto positivo.

El tratamiento de la dislipemia en el paciente VIH-positivo consiste, en primer lugar, en modificaciones en el estilo de vida tal como se ha referido previamente; en caso de hipertrigliceridemia es especialmente importante el abandono del consumo de alcohol. La dieta puede ser la única medida terapéutica en casos de RCV bajo o moderado, y siempre debe recomendarse independientemente del uso de otras medidas terapéuticas. Cuando estas medidas son insuficientes para alcanzar los objetivos previstos, es necesario aplicar medidas farmacológicas, bien sea mediante una modificación del tratamiento antirretroviral que reciba el paciente o bien mediante el uso de hipolipemiantes.

El tratamiento antirretroviral también supone un factor en la enfermedad cardiovascular (ECV) en los pacientes infectados por el VIH. Se ha observado un incremento progresivo en la incidencia de ECV relacionado con el mayor tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral, en concreto a los IP⁸⁴. Por tanto, la importancia del tratamiento antirretroviral consiste en los trastornos lipídicos a los que puede dar lugar y que tienen un gran peso en el RCV. Las estrategias terapéuticas consistirán en la modificación del tratamiento antirretroviral y en el tratamiento hipolipemiante⁸⁵⁻⁸⁷. Se han comparado ambas estrategias, siendo los fármacos hipolipemiantes más eficaces que la modificación del tratamiento antirretroviral para conseguir el objetivo terapéutico lipídico⁸⁴. Las guías europeas, de todas formas, recomiendan la modificación del tratamiento antirretroviral como primera medida si las modificaciones de los hábitos de vida no son suficientes para conseguir los objetivos terapéuticos marcados, especialmente en los pacientes con un riesgo cardiovascular alto^{13,88}. Esta opción, sólo debe considerarse cuando es factible y segura desde el punto de vista de la infección por VIH (resistencias, interacciones farmacológicas, etc.). En líneas generales, la estrategia consiste en cambiar un antirretroviral con un perfil lipídico desfavorable por otro que lo presente mejor; así, la sustitución de un IP, especialmente si está potenciado con ritonavir, por un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos suele ser beneficiosa o bien por un IP no potenciado, como por ejemplo atazanavir^{13,89}. Otra estrategia consiste en sustituir un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos timidínico (estavudina o zidovudina) por un no timidínico, especialmente abacavir o, sobre todo, tenofovir, que suele ser claramente beneficiosa⁹⁰. Si con todo ello no es suficiente, cabe plantearse la prescripción de fármacos hipolipemiantes^{84,91}. En líneas generales, se recomienda el uso de estatinas para las elevaciones del colesterol total o del colesterol unido a LDL que no llevan asociadas un gran aumento de triglicéridos (< 500 mg/dl). En caso de no lograr alcanzar los objetivos puede añadirse al tratamiento ezetimibe. Si la alteración analítica predominante es el aumento de los triglicéridos (> 500 mg/dl), los fármacos de elección son los fibratos (gemfibrozilo o fenofibrato a dosis habituales); si no se logran los objetivos se pueden añadir ácidos grasos omega-3 o niacina^{13,86,92-95}.

El tratamiento antihipertensivo (fig. 1) no varía demasiado del que se ofrece a la población general y debería obtener los mismos beneficios demostrados en ella (disminución del 35-40% del riesgo

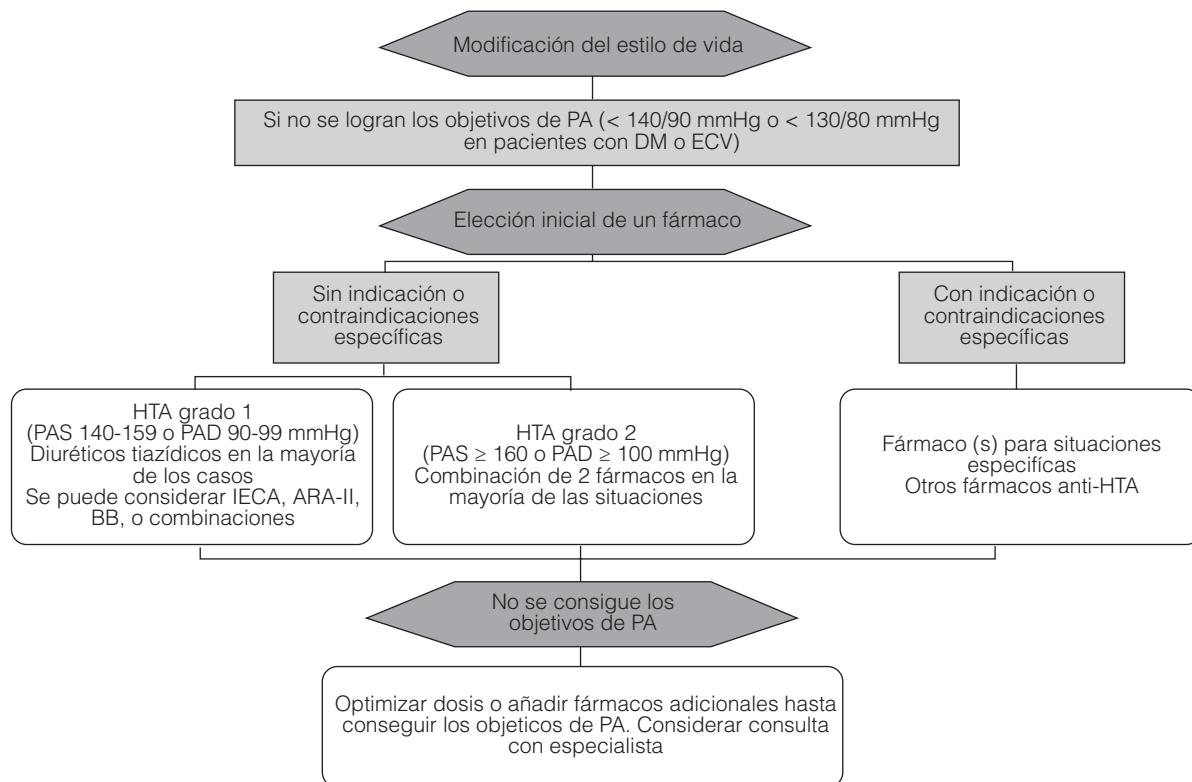


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). ARA-II: antagonistas selectivos de los receptores tipo 1 de angiotensina II; BB: bloqueadores beta; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular o patologías con riesgo equivalente de enfermedad cardiovascular (p. ej., aneurisma aórtico); IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Adaptada de la Reference Card from the VII Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure JNC. Diciembre de 2003.

de presentar un ictus, del 20-25% de tener un infarto agudo de miocardio y de un 50% de padecer insuficiencia cardíaca). Se inicia con modificaciones en el estilo de vida, sobre todo reduciendo el consumo de sal, que han demostrado por sí mismas ser medidas excelentes, pero con un difícil cumplimiento por parte de los pacientes.

Por otro lado, desde el punto de vista farmacológico, en el mercado hay multitud de fármacos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la HTA en la población general. Antes de pautar el tratamiento antihipertensivo cabe valorar las posibles interacciones que estos fármacos puedan tener con los antirretrovirales, dado que ambas clases de fármacos presentan vías de metabolización comunes a nivel del citocromo P-450⁹⁶⁻¹⁰².

Entre un 5 y un 10% de pacientes con VIH presentan una diabetes mellitus y entre un 10 y un 25% presentan resistencia a la insulina. Lo que es más frecuente incluso si el régimen antirretroviral incluye IP. La resistencia a la insulina suele ir asociada a hiperinsulinismo y predispone al desarrollo de arteriosclerosis^{87,103-105}. Los pacientes con VIH con diabetes mellitus se deben tratar igual que la población general; ahora bien, se conoce que ciertos fármacos, como algunos IP (p. ej., ritonavir) o inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (p. ej., estavudina), provocan una mayor alteración del perfil hidrocarbonado, por lo que cabría sustituirlos por otros con un mejor perfil, siempre y cuando no se comprometa la eficacia del tratamiento antirretroviral. Por otra parte, los pacientes diabéticos tienen una mayor tendencia a la agregación plaquetaria, y el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) reduce tanto su morbilidad como su mortalidad^{106,107}. Una de las medidas profilácticas más extendidas en la población general con aumento de RCV es el empleo de AAS a dosis bajas. La administración de AAS, probablemente, a través de un efecto antiinflamatorio y antiagregante, disminuye tanto los valores de

PCRu como el riesgo de presentar un primer episodio cardiovascular¹⁰⁸. Dado que no hay ninguna contraindicación específica (salvo las habituales en la población general) en los pacientes VIH-positivos para el uso de AAS ni tampoco interacciones con los antirretrovirales, los pacientes que presentan un elevado RCV, como por ejemplo los diabéticos, pueden y deberían ser tratados con AAS, aunque por ahora no hay estudios en esta población específica.

Medidas particulares de intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular debidas a la condición VIH

Las infecciones crónicas, como el VIH, provocan un estado de inflamación crónica que favorece la enfermedad vascular mediante el desarrollo de disfunción endotelial. Así, no extraña que las interrupciones del TARGA estén asociadas con un incremento del RCV²¹. También se ha descrito un posible daño vascular asociado a la infección por VIH no controlada virológicamente, pero tampoco cabe olvidar que la exposición prolongada a TARGA también aumenta el riesgo^{32,48,109}. En este sentido, los marcadores de disfunción endotelial se hallan elevados en pacientes naïve VIH, lo que se ha relacionado con la carga viral que presentan y, por otra parte, el inicio del tratamiento antirretroviral vuelve a la normalidad a la mayoría de estos marcadores, este efecto positivo se ha relacionado con el tiempo de evolución de la infección VIH antes del inicio del TARGA. Por último, se ha detectado un incremento progresivo en la incidencia de ECV relacionado con el mayor tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral, y en particular a los IP^{1,47,109-112}.

Cabe concluir que el control sobre los FRCV clásicos es la mejor estrategia para prevenir la aparición de ECV, tanto en la población general como en la VIH-positiva; ahora bien, si ello se complementa,

cuando sea posible, con un diseño adecuado del TARGA en "clave cardiovascular" se estará realizando la mejor estrategia de prevención cardiovascular.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. DAD Study Group. *N Engl J Med.* 2007;356:1723-35.
2. 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.
3. Masiá M, Bernal E. Valoración del riesgo cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH. *AIDS Cyber J.* 2007;10.
4. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986;256:2823-8.
5. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;1:15-26.
6. Cuende JI. Cuantificación del riesgo vascular. Escalas de estratificación de riesgo. *Protocolos de riesgo cardiovascular. Sociedad Española de Medicina Interna.* 2004.
7. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Grupo de trabajo para el tratamiento de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:968e-94e.
8. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
9. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP; on behalf of the INDANA Project steering committee. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, base don individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ.* 2001;323:75-81.
10. Assmann G, Cullen P, Schultheis H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events base don the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105:310-5.
11. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: fourth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical prevention (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;28:2375-414.
12. El-Sadr W, Reiss P, De Wit S, D'Arminio Monforte A, Thiébaut R, Morfeldt L, et al. Relationship between prolonged exposure to combination ART and myocardial infarction: effect of sex, age, and lipid changes. 12th CROI; 2005. Abstract 42.
13. Polo R, Galindo MJ, Martínez E, Álvarez J, Arévalo JM, Asensi V, et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enf Infect Microbiol Clin.* 2006;24:96-117.
14. Law MG, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Weber R, El-Sadr W, Reiss P, et al. Cardio and cerebrovascular events and predicted rates of myocardial infarction in the D:A:D study. 11th CROI; 2004. Abstract 737.
15. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Medicine.* 2006;7:218-30.
16. Law M, Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, et al. Modelling the three year risk of myocardial infarction among participants in the D:A:D study. *HIV Med.* 2003;4:1-10.
17. Klein D, Hurley L, Quesenberry J, 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.
18. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisan M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration protease inhibitor therapy in HIV infected men. *AIDS.* 2003;17:2479-86.
19. Currier J, 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.
20. Calmy A, Nguyen A, Montecucco F, Gayet-Ageron A, Burger F, Mach F, et al. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial: STACCATO. 15th CROI; 2008. Abstract 140.
21. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-96.
22. Hsue P, Lo J, Franklin A, Bolger AF, Deeks SG, Waters DD. Increased atherosclerotic progression in patients with HIV: the role of traditional and immunologic risk factors. 10th CROI; 2003. Abstract 139LB.
23. Martínez E, Larrousse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus or drugs? *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:28-34.
24. 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 atherosclerotic changes and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;104:257-62.
25. Pan A, Seminari E, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Intima media thickness as cardiovascular risk marker in HIV-positive patients treated and untreated with protease inhibitors. *Antivir Ther.* 2006;5 Suppl 5:16.5.
26. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino S. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS.* 2000;14:F123-8.
27. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
28. 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.
29. Masiá M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrín I, Almenar MV, et al. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis.* 2007;95:167-71.
30. Kuller L; SMART study group. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. 15th CROI; 2008. Abstract 139.
31. Masiá M, Padilla S, Bernal E, Almenar MV, Molina J, Hernández I, et al. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther.* 2007;29:1448-55.
32. Sloth U, Kofoed K, Kronborg G, Giger AK, Kjaer A, Lebech AM. A longitudinal study of changes in circulating markers of endothelial function in HIV patients starting combination ART. 15th CROI; 2008. Abstract 953.
33. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Després JP, Lamarche B, Lupien PJ, et al. Is lipoprotein(a) and independent risk factor for ischaemic heart disease in men. *The Quebec Cardiovascular Study. J Am Coll Cardiol.* 1998;17:519-27.
34. Mauss S, Berger F, Schmutz G, Henke J, Richter WO. Lipoprotein(a) in patients initiating antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2008;9:415-20.
35. The homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2015-22.
36. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1947-53.
37. Homocysteine Lowering Trialists Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomized trials. *Br Med J.* 1998;316:894-8.
38. Bernasconi E, Uhi M, Magenta L, Ranno A, Talenti A, the Swiss HIV cohort study. Homocysteinaemia in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15:1081-2.
39. Ucelli MC, Torti C, Lapadula G, Labate L, Cologni G, Tirelli V, et al. Influence of folate serum concentration on plasma homocysteine levels in HIV-positive patients exposed to protease inhibitors undergoing HAART. *Ann Nutr Metab.* 2006;50:247-52.
40. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 1987;258:1183-6.
41. Lee AJ, Lowe GD, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J.* 1993;69:338-42.
42. Henry K, Kitch D, Dube 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.
43. Jahoor F, Gazzard B, Phillips G, Sharpstone D, Delrosario M, Frazer ME, et al. The acute phase protein response to human immunodeficiency virus infection in human subjects. *Am J Physiol.* 1999;276:E1092-8.
44. 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.
45. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, Sullivan MP, Hemphill L, Lees RS, et al. Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:44-54.
46. Calmy A, Nguyen A, Montecucco F, Gayet-Ageron A, Burger F, Mach F, et al. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial: STACCATO. 15th CROI; 2008. Abstract 140.
47. Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G, Giger AK, Kjaer A, Leberch AM. Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009;10:79-87.
48. Ross AC, Armentrout R, O'Riordan MA, Storer N, Rizk N, Harrill D, et al. Endothelial activation markers are linked to HIV status and are independent of antiretroviral therapy and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:499-506.
49. McCormay GC, Smith KY, Patel P, Bellos NC, Sloan L, Lackey P, et al. Similar reductions in markers of inflammation and endothelial activation after initiation of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in the HEAT Study. 16th CROI; 2009. Abstrac 732.
50. Olmo M, Alonso-Villaverde C, Peñaranda M, Gutiérrez F, Romeu J, Larrousse M, et al. Effect of HAART interruption on plasma inflammatory markers associated with cardiovascular disease. 24-month results from a randomized study. 16th CROI; 2009. Abstrac 738.

51. Mayne E, Funderburg N, Kowlinowska M, Jiang W, Sieg S, Lederman M. Expression of the procoagulant tissue factor is increased on monocytes in HIV infection and is related to immune activation, microbial translocation, and heightened fibrinolysis. 16th CROI; 2009. Abstract 739.
52. Van Wijk JPH, De Koning EJP, 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.
53. Van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, Danner SA, Gundy CM, Vos F, 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.
54. Dubé MP, Gorski JC, Shen C. Severe impairment of endothelial function with the HIV-1 protease inhibitor indinavir is not mediated by insulin resistance in healthy subjects. *Cardiovasc Toxicol.* 2008;8:15-22.
55. Depairon M, Chesseix S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals- focus on protease inhibitor therapy. *AIDS.* 2001;15:329-34.
56. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A, on behalf of the PREVALEAT Group. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS.* 2004;19:329-34.
57. Currier J, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, et al; for the ACTG 5078 Study Team. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS.* 2007;21:1137-45.
58. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *Am J Epidemiol.* 2006;163:860-9.
59. Baker J, Duprez D, Rapkin J, Grimm R, Neaton J, Henry K. Untreated HIV infection is associated with impaired arterial elasticity. 16th CROI; 2009. Abstract 725.
60. Van Gulider G, Stauffer B, Mestek M, Westby C, Greiner J, Connick E, et al. HIV-1 Infection is associated with accelerated vascular aging. 16th CROI; 2009. Abstract 731.
61. Duong M, Cottin Y, Pirotta I, Fargeot A, Lhuillier 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.
62. Newman AB, Siscovich DS, Manolio PA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993;88:837-45.
63. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality. The Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109:733-9.
64. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum. Results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2006;113:388-93.
65. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:315-24.
66. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;168:1333-9.
67. 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.
68. 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 dilation: relation to hypercholesterolemia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:2049-58.
69. Knoops KT, De Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 2004;292:1433-9.
70. Chuive SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation.* 2006;114:160-7.
71. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. *Lancet.* 2004;364:937-52.
72. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003;52:1210-4.
73. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation.* 2004;110:2952-67.
74. Keogh H, Joy T, Hadigan C, Fitch K, You S, Liebau J, et al. Increased fat and cholesterol intake and relationship to serum lipid levels among HIV-infected patients in the current era of HAART. 14th CROI; 2007. Abstract 813.
75. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2007;116:572-84.
76. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, Carpenter SJ, Waddell WR, Caliendo AM, et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS.* 2006;20:1843-50.
77. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Martín-Hidalgo A, Gutiérrez F. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a mediterranean cohort. *Med Clin (Barc).* 2007;128:172-5.
78. Pedrol E. How should we treat smoking as a cardiovascular risk factor? Nutrition and metabolic disorders in HIV infection. 2005;4:761-3.
79. Pedrol E, Deig E, Ribell M, Vidal I, García P, Cavallé F, et al. Uso de bupropion en la deshabituación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2006;24:509-11.
80. 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.
81. Saves M, Chene G, Ducimetiere 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.
82. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and non fatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003;290:891-7.
83. Elzi L, Spoerl D, Veggensperger J, Nicca D, Simcock M, Bucher HC, et al. A smoking cessation programme in HIV-infected individuals: a pilot study. *Antivir Ther.* 2006;11:787-95.
84. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Tampellini L, Sebastiani T, Pocaterra D, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS.* 2005;19:1051-8.
85. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:29-38.
86. Soler A, Deig E, Guil J, Rodríguez-Martín M, Guelar A, Pedrol E. Eficacia y tolerancia de la atorvastatina en el tratamiento de la dislipemia secundaria a tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc).* 2006;127:250-2.
87. Pedrol E. Dyslipidaemia, changes in carbohydrate metabolism and insulin resistance. Nutrition and metabolic disorders in HIV infection. 2003;2:147-50.
88. Lundgren JD. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and Management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008;9:72-81.
89. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;349:1036-46.
90. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, and Lipo-Rec Study Group. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS.* 2006;20:1407-14.
91. Aberg JA, Zackin RA, Brobst SW, Evans SR, Alston BL, Henry WK, et al; ACTG 5087 Study Team. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:757-67.
92. Masiá-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutiérrez-Rodero F. Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2006;24:637-48.
93. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2003;37:613-27.
94. Wohl DA, Tien HC, Busby M, Cunningham C, Macintosh B, Napravnik S, et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1498-504.
95. Negredo E, Moltó J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Pérez-Álvarez N, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS.* 2006;20:2159-64.
96. 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.
97. Chow DC, Souza SA, Chen R, Richmond-Crum SM, Grandinetti A, Shikuma C. Elevated blood pressure in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials.* 2003;4:411-6.
98. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006;20:1019-26.
99. Ross MJ, Klotman PE. HIV-associated nephropathy. *AIDS.* 2004;18:1089-99.
100. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Rinaldi L, Balasso V, Cadrobbi P. Indinavir and systemic hypertension. *AIDS.* 2001;15:805-7.
101. Gazzaruso C, Bruno R, Garzanti A, Giordanetti S, Fratino P, Sardri P, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationship to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2003;21:1377-82.
102. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overview of randomized trials. *Lancet.* 2003;362:1527-35.
103. Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2003;31:1467-75.
104. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jäger H, Dieterle C, et al. Treatment with

- protease inhibitors associated with Peripherals insulin resistance and impaired oral glucose tolerate in HIV-1-infected patients. AIDS. 1998;12:F167-73.
105. Gougeon ML, Penicaud L, Fromenty B, Leclercq P, Viard JP, Capeau J. Adipocytes targets and actors in the patogénesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. Antivir Ther. 2004;9:161-77.
106. Pedrol E, Rodellar MT, Soler A, Martínez E. Tratamiento antirretroviral con nelfinavir en un paciente infectado por el VIH y diabetes mellitus secundaria a indinavir. Med Clín (Barc). 2002;119:398-9.
107. Bury JE, Stroup JS, Stephens JR, Baker DL. Achieving American Diabetes Association goals in HIV-seropositive patients with diabetes mellitus. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2007;20:118-23.
108. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997;336:973-9.
109. Torriani FJ, Komarow L, Cotter BR, Murphy R, Fichtenbaum C, Currier J, et al. Control of HIV viral replication is associated with rapid improvement in endothelial function sustained over 24 weeks: A5152s, a substudy of A5142. Antivir Ther. 2007;12:L15.
110. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reserve transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS. 2008;22:F17-24.
111. Sterne JAC, May M, Bucher HC, Ledergerber B, Furrer H, Cavassini M, et al. HAART and the heart: changes in coronary risk factors and implications for coronary risk in men starting antirretroviral therapy. J Intern Med. 2007;261:255-67.
112. Friis-Möller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. DAD Study Group. Class of antirretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2007;356:1723-35.