



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Controversias y futuro del abordaje de la enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH

José Ignacio Bernardino de la Serna* y José Ramón Arribas López

Unidad VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Infección VIH
TARGA
Factores de riesgo
Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son un problema creciente en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El aumento del riesgo cardiovascular en población infectada tiene un origen multifactorial. En el momento actual, no se puede concluir qué elemento tiene más peso en esta ecuación, si los factores de riesgo clásicos, el propio virus o el tratamiento antirretroviral. El riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular de cada paciente dependerá de su perfil de riesgo global. En la actualidad no hay datos que obliguen a evaluar de forma diferente al paciente con VIH a la hora de manejar los factores de riesgo cardiovascular. Se debería incorporar a la rutina clínica diaria la evaluación cuidadosa de los factores de riesgo y el cálculo del riesgo cardiovascular mediante la aplicación de ecuaciones de riesgo.

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

Controversies and future of the approach to cardiovascular disease in HIV patients

ABSTRACT

Keywords:

HIV infection
HAART
Risk factors
Cardiovascular disease

Cardiovascular diseases are an increasing problem in patients with HIV infection. The causes of the increased cardiovascular risk in HIV-infected patients are multifactorial. Currently, the question of which factor has the most weight in this equation – whether traditional risk factors, the virus *per se* or antiretroviral therapy – remains to be determined. The absolute risk of cardiovascular disease in a particular patient depends on the composite risk profile. At present, there are no data to support a distinct approach to cardiovascular risk evaluation in HIV-infected patients. Cardiovascular risk equations should be incorporated into routine daily clinical assessment in order to identify patients in need of specific interventions.

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

Introducción

En los últimos años ha despertado gran interés el aumento de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las alteraciones metabólicas, como la dislipemia, la resistencia a la insulina, la diabetes o la redistribución anormal del tejido adiposo, son cada vez más frecuentes en pacientes en tratamiento antirretroviral. Datos recientes

sugieren que el incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular no se debe exclusivamente a la mayor longevidad que alcanzan los pacientes. La infección por VIH y el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) pueden contribuir a aumentar el riesgo cardiovascular de 3 formas:

- Los pacientes infectados por VIH pudieran tener una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV).
- El propio virus o el TARGA podrían incrementar el riesgo asociado a FRCV clásicos y otros nuevos. El virus podría provocar efectos directos sobre el lecho vascular.
- La inflamación crónica y la inmovinactivación secundaria a la infección crónica por VIH podría favorecer la génesis de la ateromatosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jibernardino.hulp@salud.madrid.org (J.I. Bernardino de la Serna).

Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH. ¿Se debe a un aumento de la prevalencia de los factores de riesgo/patogenia clásica o a factores nuevos?

A finales de los años noventa aparecieron las primeras publicaciones que mostraban una alta frecuencia de dislipemia y algunos casos aislados de cardiopatía isquémica en sujetos jóvenes tratados con inhibidores de la proteasa (IP). Estos hallazgos impulsaron la realización de estudios de cohortes que, hasta la fecha, ofrecen datos contradictorios respecto al riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por VIH. Los estudios con mayor número de pacientes (Administración de Veteranos¹ y D:A:D²) apuntan en direcciones contrarias, y el único estudio aleatorizado (SMART³) demuestra que la interrupción del TARGA aumenta el riesgo y la mortalidad cardiovascular.

El estudio de la Administración de Veteranos¹ es un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 36.766 sujetos con un período de seguimiento de 8,5 años. En este trabajo el uso del TARGA se asoció con una disminución de la mortalidad total. No se encontró aumento de la mortalidad ni de los ingresos hospitalarios por causa cardiovascular. Por el contrario, el estudio D:A:D², prospectivo y observacional, con más de 23.000 pacientes, sí encontró una asociación estadísticamente significativa entre la duración del tratamiento antirretroviral y el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM). El riesgo aumentó un 26% por año de tratamiento antirretroviral durante los primeros 4 a 6 años de exposición.

La mayoría de los estudios realizados apuntan a la existencia de una asociación entre enfermedad cardiovascular e infección por VIH.

Los pacientes infectados por el VIH tendrían un riesgo de presentar un IAM entre 3 y 7 veces superior al de los pacientes no infectados. Hay que señalar que, a pesar del aumento del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular, el riesgo absoluto permanece bajo en la mayoría excepto en los sujetos con agregación de múltiples FRCV.

En la tabla 1 se resumen los principales estudios acerca de la asociación entre enfermedad cardiovascular y la infección por VIH.

Los estudios que han analizado el impacto de los FRCV clásicos en pacientes infectados por VIH demuestran que tienen una influencia determinante en la aparición de episodios coronarios. La edad, el tabaco, la hipertensión o la diabetes son fuertes determinantes de enfermedad cardiovascular en la población infectada^{4,5}. Algunos factores de riesgo son más frecuentes en la población infectada por VIH que en población general (tabla 2). Uno de los FRCV que más peso tiene en el riesgo cardiovascular, el tabaquismo, es significativamente más prevalente. Así, en la cohorte APROCO, el 56-58% de los pacientes infectados por VIH fumaban, frente a un 22-23% de los no infectados⁶.

Las anomalías lipídicas son extraordinariamente frecuentes en pacientes infectados por VIH y la respuesta al tratamiento con estatinas o fibratos es ligeramente menor que en población general⁷.

La contribución de cada FRCV al aumento del riesgo cardiovascular en la población general y en población infectada por VIH parece ser similar^{4,8}.

Pocos trabajos han estudiado la contribución específica de cada FRCV al riesgo cardiovascular en población infectada por VIH. Recientemente se han publicado datos acerca del incremento del riesgo

Tabla 1
Riesgo coronario en principales cohortes VIH

Estudio	n	Diseño	Episodios	Intervención	Asociación con enfermedad cardiovascular	FRCV asociados con episodios eventos
Veteranos ¹	36.766	Retrospectivo	1.207 episodios coronarios	TARGA	No	No evaluados
HOPS ⁴³	1.807	Prospectivo	84 episodios (13 IAM) cardiovasculares	TARGA	No	Edad, diabetes, tabaco
KAISER ⁴⁴	20.305	Retrospectivo	264 IAM, 160 ictus	VIH+ frente a VIH-	Sí	No evaluados
Medi-cal ⁵¹	28.513	Retrospectivo	294 IAM	TARGA	Sí, entre 18-33 años	No evaluados
D:A:D ⁴	23.437	Prospectivo	345 IAM	TARGA	Sí	Tabaco, edad, sexo, HTA, DM, dislipemia
Cohorte Francesa ⁵²	34.976	Retrospectivo	60 IAM	IP	Sí	Edad
Frankfurt ⁵³	4.993	Retrospectivo	29 IAM	TARGA	Sí	Edad
Triant ⁵	3.851	Retrospectivo	189 IAM	VIH+ frente a VIH-	Sí	No evaluados
SMART ³	5.472	Prospectivo	63 episodios coronarios (19 IAM)	Interrupciones frente a tratamiento continuo	No, interrupción asociada a riesgo	Edad

DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IP: inhibidores de la proteasa; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2
Prevalencia de diferentes factores de riesgo en población con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

	n	Varones (%)	Edad (años)	IMC >30 (%)	Tabaco (%)	HTA (%)	DM (%)	Dislipemia (%)
D:A:D ²	17.852	76	39	3,5	51,5	8,5	2,5	-
D:A:D 2007 ⁴	23.437	75,9	43	5,2	71,9	23,8	5,4	48,6
D:A:D 2008 ²¹	580	90,7	49	18,8 > 26	44,8	43,5	16,6	74,8
	32.728	73,8	44	17,3 > 26	28,7	19,2	5,3	44,3
APROCO ⁶	223	81	-	17 > 25	56,6	5,2	2	-
Kaiser Permanente ⁵⁴	4.159	100	35-64	-	18,8	18	7,2	21,5
Triant et al ⁵	3.851	70	38	-	-	21,2	11,5	23,3
Martínez et al ⁵⁵	3.265	74	40	5,8	64,4	7	5	62,4
Jericó et al ⁵⁶	710	72	42	Media (23,4)	69,5	13,1	4,3	-
Cohorte Vach ⁵⁷	2.538	78	40	3,5	59,2	22,9	7,3	-

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal.

cardiovascular en pacientes con diabetes infectados por VIH. Si bien en población general la diabetes mellitus tipo 2 se considera un equivalente coronario, en pacientes infectados el aumento del riesgo no parece ser tan alto aunque su presencia aumenta en 2,5 veces el riesgo de presentar un episodio coronario⁹.

Papel del VIH en la enfermedad cardiovascular

Se desconoce si el propio VIH es un factor de riesgo cardiovascular más. Numerosos estudios han puesto su atención en el estado inflamatorio crónico como importante contribuyente al riesgo cardiovascular de los pacientes infectados. La inflamación crónica podría contribuir a la disfunción endotelial que precede a la formación de la placa de ateroma¹⁰. El inicio del tratamiento mejora en la mayoría de los casos la disfunción endotelial aunque no suele regresar a valores normales, al menos en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento¹¹.

Uno de los primeros estudios que sugirió la hipótesis del efecto proinflamatorio y procoagulante del propio VIH fue el estudio SMART³. En este estudio se aleatorizaron 5.472 pacientes a una estrategia de supresión virológica continuada o a realizar interrupciones estructuradas de tratamiento en función del recuento de CD4 (empezar el tratamiento cuando la cifra de CD4 fuera < 250 células/μl y suspenderlo cuando fuera > 350 células/μl). Sorprendentemente, hubo más episodios cardiovasculares en los pacientes asignados a interrupción del tratamiento. En un subestudio de casos y controles anidado en el SMART se encontró que los valores iniciales elevados de interleucina (IL)-6 y del D-dímero se asociaban a un peor control virológico y mayor mortalidad¹². Se especula que la presencia de carga viral detectable tras la supresión del tratamiento provocaría un efecto proinflamatorio y procoagulante. De hecho, en el primer mes los valores de IL-6 y D-dímero se incrementaron un 30 y un 16%, respectivamente, en el grupo asignado a interrupción frente a un 0 y un 5% en el grupo de supresión virológica ($p < 0,0001$). Otro estudio, el ACTG 5102, demostró que los posibles beneficios lipídicos de la interrupción del tratamiento (disminución del colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos) quedaban contrarrestados por la disminución paralela del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Estos cambios lipídicos se acompañaron de una mayor inmunoactivación (aumento de células CD8+/HLA-DR+/CD38+) y un mayor nivel de inflamación medida por los valores del receptor soluble del TNF¹³.

En la última conferencia sobre retrovirus e infecciones oportunistas (CROI 2009) de Montreal se presentaron varios trabajos focalizados en el papel directo del VIH sobre la aterosclerosis.

En el estudio FRAM¹⁴ se realizaron determinaciones de grosor de la íntima-media, tanto en carótida común como en carótida interna y en el bulbo carotídeo, a 433 pacientes y 5.749 controles de entre 37 y 78 años. El grosor carotídeo fue significativamente superior en los pacientes infectados por VIH, incluso tras ajustar por edad y FRCV tradicionales (incremento de 0,15 mm; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,07-0,22; $p = 0,0001$). La asociación entre VIH y el grosor carotídeo fue similar a la encontrada con el tabaco, la diabetes y el sexo.

En otro estudio¹⁵, con 247 pacientes infectados por VIH y 45 controles, la presencia de calcio en las arterias coronarias fue significativamente mayor en los infectados tras ajustar por diferentes FRCV (*odds ratio* [OR], 2,7; IC del 95%, 1,06-6,7; $p = 0,037$) incluso en aquellos sin tratamiento antirretroviral (OR: 3,3; IC del 95%, 0,77-13,9; $p = 0,11$).

Otros 2 estudios, aunque con un número de pacientes escaso, demuestran que los pacientes infectados por VIH tienen una menor elasticidad arterial¹⁶ y que la capacidad fibrinolítica del endotelio, medida como la capacidad para liberar activador tisular del plasminógeno, está alterada en la infección por VIH sin tratamiento comparada con no infectados¹⁷.

Es conocido que algunos factores virales pueden contribuir al desarrollo de aterosclerosis. La proteína Tat del virus produce disfunción endotelial en un modelo animal de arterias porcinas y es capaz de inducir la secreción de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1)¹⁸ y la proteína Nef puede alterar la salida del colesterol de los macrófagos favoreciendo la formación de células espumosas¹⁹.

Podríamos concluir que el mayor riesgo cardiovascular en los pacientes infectados por VIH es multifactorial y en el momento actual no se puede determinar qué factor tiene más peso, si los factores del huésped (FRCV clásicos), el propio virus o el tratamiento.

El tratamiento antirretroviral, ¿aumenta o disminuye el riesgo cardiovascular?

El estudio D:A:D² sugiere que la incidencia de IAM está relacionada con la duración del tratamiento antirretroviral, pero los resultados del estudio SMART³, sorprendentemente, demostraron que la interrupción del tratamiento antirretroviral conllevaba un aumento de los episodios cardiovasculares. ¿Son estos resultados contradictorios?

Aunque el estudio de la Administración de Veteranos¹ no mostró un aumento de los ingresos por causa cardiovascular, en el D:A:D² la incidencia de IAM aumentaba de forma paralela a la duración del TARGA. Con un seguimiento de 36.199 personas-año, se observaron 345 IAM, lo que corresponde a una incidencia de 3,7 por 1.000 personas-año. En un análisis posterior, con más tiempo de seguimiento, se observó que la tasa relativa ajustada de IAM fue más alta en los pacientes tratados con IP (riesgo relativo [RR] ajustado: 1,15 [1,06-1,25]). Tras ajustar por los valores de lípidos este riesgo disminuía (RR ajustado: 1,10 [1,04-1,18])⁴, lo que nos hace pensar que parte del riesgo asociado al TARGA está mediado por los lípidos. Posteriormente, se estudió el riesgo de IAM asociado a cada fármaco de forma individual. El uso reciente o actual de abacavir y DDI se asociaba a una mayor incidencia de IAM²⁰ y, al analizar los IP, se vio que el mayor riesgo correspondía a lopinavir e indinavir²¹. Hay que destacar que la presencia de FRCV fue significativamente superior en los pacientes con IAM (tabla 2). Datos provenientes del estudio SMART²² y, recientemente, de la cohorte francesa corroboraron la asociación del tratamiento actual o reciente con abacavir y el riesgo de presentar un IAM²³. En contra de esta asociación entre IAM y el uso de abacavir se encuentra el análisis de varios ensayos clínicos ACTG en pacientes *naïve* con cerca de 10.000 pacientes-año de seguimiento²⁴ y el análisis de la base de datos de los estudios (54 estudios, 12 de ellos aleatorizados) realizados por GSK con abacavir²⁵ que no encontraron una relación.

Las mayores evidencias a favor del aumento del riesgo cardiovascular con el TARGA provienen de estudios de cohortes, y éstos no son suficientes para establecer una relación causal. Hay un metaanálisis de ensayos clínicos con IP antes de la era TARGA que analizó la relación entre IAM y el uso de éstos²⁶. Este estudio no tenía potencia suficiente debido al escaso número de infartos y el corto tiempo de seguimiento. En 7.951 pacientes que recibieron IP durante 1 año de media, se registraron 10 IAM. Debido a la imposibilidad de obtener una respuesta definitiva proveniente de ensayos clínicos con poder suficiente, se han diseñado estudios con marcadores subrogados que permiten un menor número de pacientes y menor tiempo de seguimiento. Hasta la fecha la mayoría de estos trabajos han sido transversales limitando así el posible valor de la asociación.

Por regla general, el inicio del TARGA mejora la función endotelial medida por la técnica de vasodilatación dependiente de endotelio (FMD)¹¹. Si bien hay un estudio que asociaba un empeoramiento de la FMD con el uso prolongado de IP (31 meses de mediana), es cierto que en éste la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con indinavir²⁷. Este hallazgo no ha sido reproducido con los nuevos IP, tanto en pacientes infectados por VIH²⁸ como en voluntarios sanos²⁹. Otros estudios han abordado el efecto del TARGA sobre el grosor carotídeo con resultados contradictorios^{30,31}.

A pesar del mayor tiempo de exposición al TARGA y a que la población infectada por VIH está envejeciendo, datos recientes del estudio D:A:D muestran que la incidencia de infarto de miocardio se ha mantenido estable entre los años 1999 y 2006³². Así, una eficaz intervención de los FRCV presentes en pacientes infectados por VIH podría contrarrestar el posible aumento del riesgo cardiovascular asociado al tratamiento.

Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes VIH: ¿son suficientes en la práctica las ecuaciones de riesgo clásicas tipo Framingham o necesitamos nuevas ecuaciones más específicas?

Ninguna de las ecuaciones de riesgo existentes ha sido desarrollada en población infectada por VIH. Hay varias razones que nos hacen sospechar que las ecuaciones de riesgo convencionales puedan no ser precisas en este escenario: la población es más joven que la utilizada en el desarrollo de las ecuaciones, no tienen en cuenta ni factores específicos del virus ni el posible papel de los fármacos, y, por último, puede que el efecto de los FRCV sobre el riesgo en esta población sea diferente. El VIH se descubrió en la década de 1980 y disponemos del TARGA tan sólo desde hace unos 10 años, así que predecir el riesgo cardiovascular a 10 años con las herramientas de cálculo actuales puede no ser lo suficientemente preciso. Algunas ecuaciones de riesgo calculan el riesgo de enfermedad coronaria (angina, infarto o muerte por enfermedad coronaria), otras el riesgo cardiovascular total (infartos o ictus fatales o no fatales) y otras, como el SCORE, evalúan el riesgo de episodios fatales. Las ecuaciones de riesgo más utilizadas son la ecuación de Framingham³³, su adaptación española³⁴, el proyecto Europeo SCORE³⁵ o la tabla propuesta por la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología³⁶. Se sabe que la ecuación de Framingham, una de las más utilizadas, puede sobreestimar el riesgo en población española y, lo que es más importante, ninguna de estas ecuaciones ha sido validada en población con VIH.

La mayoría de los estudios con infectados por VIH han utilizado la ecuación de Framingham³³ o la PROCAM³⁷. En el estudio DAD se aplicó la ecuación de Framingham y en aquellos pacientes con TARGA predijo con bastante exactitud los episodios cardiovasculares. Sin embargo, en aquellos pacientes que no tenían tratamiento, la incidencia real de episodios cardiovasculares fue algo más baja que la predicha por la ecuación³⁸. Con 33.594 personas/año se registraron 157 episodios coronarios. La ecuación específica desarrollada por el equipo del DAD (que incluyó en el modelo el uso de IP) predijo 153 episodios y 187 el Framingham. La ecuación clásica de Framingham infraestimó el riesgo en los fumadores, mientras que lo sobreestimó en aquellos que nunca habían fumado.

Está ampliamente demostrado que la mayoría de las ecuaciones de riesgo son excelentes predictores cuando se aplican a grupos, pero no es necesariamente así cuando se aplican a un individuo concreto e infraestiman el riesgo a largo plazo en población joven. Hay que tener en cuenta que la mayoría de las ecuaciones se han obtenido con datos provenientes de poblaciones con edades comprendidas entre 40 y 75 años.

Hay un trabajo que evaluó la precisión de 3 ecuaciones de riesgo diferentes en pacientes infectados (Framingham, PROCAM y el SCORE) y las tres presentaron una discreta, pero significativa, concordancia³⁹. Probablemente se deberían desarrollar ecuaciones que incluyan variables específicas del VIH (carga viral, recuento CD4, tiempo de la infección y duración del TARGA, entre otras) y que den más valor al aumento de los triglicéridos, pues es la alteración más frecuente en los pacientes infectados en tratamiento. Existen algunos modelos de ecuaciones que, junto con los FRCV clásicos, han incluido el uso de IP y son buenos predictores^{38,40}.

En aquellos pacientes jóvenes en los que el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular sea extremadamente bajo, podría ser útil la búsqueda de marcadores subrogados de aterosclerosis, como

el grosor carotídeo, la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial o el calcio intracoronario. En este sentido hay un trabajo que ha demostrado que la ecuación de Framingham puede predecir el grosor de la íntima carotídea en pacientes infectados por VIH⁴¹. En este último CROI se presentó otro trabajo que demostró una relación entre la ecuación de Framingham y diferentes marcadores de aterosclerosis subclínica⁴². Cada vez hay más evidencias de que la inmunoactivación e inflamación crónica pueden contribuir de manera importante al riesgo cardiovascular. Y así, diferentes biomarcadores, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCR us), IL-6, D dímero, podrían ser útiles como predictores de episodios cardiovasculares.

Aunque algunos estudios han mostrado su valor como predictores de mortalidad¹², no se ha establecido aún su eficacia diagnóstica y, por tanto, no puede recomendarse su uso en la práctica clínica habitual.

Hasta la aparición de ecuaciones específicas en población infectada por VIH, la incorporación de las ya existentes a la práctica clínica habitual ayudará a identificar precozmente a aquellos sujetos con mayor riesgo. Por tanto, el cálculo del riesgo cardiovascular debería formar parte de la práctica clínica habitual de los pacientes con infección VIH, y especialmente de aquellos que están en tratamiento antirretroviral.

¿Es suficiente/eficaz la intervención clásica sobre los factores de riesgo cardiovascular o necesitamos medidas adicionales (antiinflamatorios u otros)?

La valoración del riesgo cardiovascular mediante los FRCV no explica el 100% de los episodios cardiovasculares en población general. No hay estudios en población infectada por VIH que demuestren que la intervención sobre los FRCV clásicos disminuya el riesgo. Hay algún estudio observacional en pacientes infectados por VIH con dislipemia que demuestra que la administración de estatinas reduce las tasas de enfermedad cardiovascular⁴³.

En el último CROI se han presentado datos de la cohorte Kaiser permanente que sugieren un cambio en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en pacientes infectados por VIH. En los años 2006-2008 la incidencia de ictus o IAM se ha reducido en infectados por VIH mientras que en los no infectados permaneció estable. Estos hallazgos podrían relacionarse con un mejor control de los FRCV en pacientes infectados⁴⁴.

Tampoco existen datos de si un cambio en el TARGA hacia otros fármacos con un perfil metabólico más favorable pudiera tener un impacto mayor en la morbilidad cardiovascular que el derivado del control de los FRCV clásicos. Sí está demostrado, por ejemplo en el control de la dislipemia, que añadir un fármaco hipolipemiente es más efectivo que el cambio del tratamiento antirretroviral⁴⁵.

Aunque se han descrito algunos biomarcadores asociados con mayor riesgo cardiovascular, ninguno ha sido incorporado a las ecuaciones de riesgo. En un estudio reciente con varones ancianos se demuestra que la medición de 4 biomarcadores (PCR us, Pro BNP, cistatina C y troponina I) es útil como predictor de la mortalidad de causa cardiovascular⁴⁶.

El estudio SMART¹² también demuestra que los niveles elevados de IL-6, PCR us y D dímero al inicio se asocian con un aumento de la mortalidad total. En población no infectada, la PCR us es un marcador pronóstico de nuevos episodios coronarios tras un episodio de angina o infarto de miocardio. En pacientes infectados por VIH esta asociación no está tan clara debido en parte a la presencia de innumerables factores de confusión. Si bien hay datos que demuestran una asociación entre PCR us con un mayor riesgo de IAM en pacientes infectados por VIH⁴⁷, todavía está por determinar cuál es el punto de corte a partir del cual es necesaria una intervención y qué medidas o tratamientos se deberían aplicar para disminuir los niveles.

Hasta la fecha no existen evidencias científicas que demuestren que la disminución de la inflamación en VIH sea beneficiosa en términos de morbilidad y mortalidad.

La infección por VIH se asocia a un estado inflamatorio crónico, una estimulación constante del sistema inmunitario y un aumento del estrés oxidativo que puede favorecer la aterosclerosis dañando el endotelio vascular. Hay datos que sugieren que el tratamiento con antiinflamatorios u antioxidantes pudiera ser útil para controlar el exceso de riesgo cardiovascular en estos pacientes. Hay un pequeño trabajo que demuestra que la administración de salicilatos en pacientes infectados sin tratamiento mejora la disfunción endotelial⁴⁸. Algunos datos preliminares sugieren el posible papel beneficioso de la administración de antioxidantes. En modelos animales de ratas infectadas los suplementos de antioxidantes (glutathione) revierten el efecto de las proteínas virales sobre la producción de especies reactivas de oxígeno, aumentan los niveles de óxido nítrico y mejoran la disfunción endotelial⁴⁹. Otro estudio, aunque con pocos pacientes y no controlado, sugiere un posible efecto beneficioso de los antioxidantes al reducir los niveles de lactato⁵⁰.

Conclusiones

No existen en la actualidad datos que nos hagan evaluar a los pacientes infectados por VIH de forma diferente que a los no infectados en cuanto al manejo y estratificación de los FRCV.

A pesar de todas las evidencias disponibles que apuntan hacia un mayor riesgo cardiovascular en infectados por VIH, el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio en pacientes infectados jóvenes es muy bajo. Pero es previsible que según la población vaya envejeciendo, el riesgo relativo se vaya incrementando. Por todo ello se debe hacer un esfuerzo e incorporar de forma rutinaria a la práctica clínica la evaluación de todos los FRCV y, hasta disponer de herramientas específicamente diseñadas para infectados, utilizar alguna de las ecuaciones de riesgo convencionales disponibles.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. José Ignacio Bernardino declara haber recibido pagos como asesor, investigador o conferenciante de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Laboratorios Abbott, Janssen-Cilag, Roche, y Pfizer, Boehringer Ingelheim.

El Dr. José Ramón Arribas declara haber recibido pagos como asesor, investigador o conferenciante de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Laboratorios Abbott, Janssen-Cilag, y Roche.

Bibliografía

- Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;348:702-10.
- 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.
- 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.
- 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. *N Engl J Med.* 2007;356:1723-35.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506-12.
- Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2003;37:292-8.
- Silverberg MJ, Leyden W, Hurley L, Go AS, Quesenberry CP Jr, Klein D, et al. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. *Ann Intern Med.* 2009;150:301-13.
- 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 (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
- Worm SW, De Wit S, Weber R, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, et al. Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study). *Circulation.* 2009;119:805-11.
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:325-33.
- Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dube MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:569-76.
- Kuller LH, Tracy R, Bellosso 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.
- Tebas P, Henry WK, Matining R, Weng-Cherng D, Schmitz J, Valdez H, et al. Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS ONE.* 2008;3:e2021.
- Grunfeld C, Delaney JAC, Wanke C, Currier J, Scherzer R, Biggs ML, et al. HIV infection is an independent risk factor for atherosclerosis similar in magnitude to traditional cardiovascular disease risk factors. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Oral presentation 146.
- Hsue P, Deeks S, Schnell A, Krone M, Xie Y, Lee T, et al. HIV infection is independently associated with detectable coronary artery calcium. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Abstract 724.
- Baker J, Duprez D, Rapkin J, Grima R, Neaton JKH. Untreated HIV infection is associated with impaired arterial elasticity. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Abstract 725.
- Mestek M, Stauffer B, Westby C, Weil B, Van Guilder G, Greiner J, et al. Endothelial fibrinolytic capacity is impaired in HIV infected men. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Abstract 728.
- Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Lomb DA, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science.* 1997;277:959-65.
- Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, Pushkarsky T, Dubrovsky L, Mukhamedova N, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol.* 2006;4:e365.
- 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;371:1417-26.
- Lundgren J, Reiss P, Worm SW, El-Sadr W, De Wit S, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction and exposure to specific antiretrovirals from the PI, NNRTI and NRTI drug classes: The D:A:D study. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Abstract 44LB.
- Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *Aids.* 2008;22:F17-24.
- Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction. A case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS CO4. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Abstract 43LB.
- Benson C, Ribaudo H, Zheng E, Koletar S, Smurzynski M, Bosch R, et al. No association of Abacavir use with risk of Myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: results from ACTG A5001. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Abstract 721.
- Brothers CH, Hernández JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-Sponsored Clinical Trials in Adult Subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:20-8.
- Coplan PM, Nikas A, Japour A, Cormier K, Maradit-Kremers H, Lewis R, et al. Incidence of myocardial infarction in randomized clinical trials of protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an analysis of four different protease inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2003;19:449-55.
- Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;104:257-62.
- Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1325-32.
- Dube MP, Shen C, Greenwald M, Mather KJ. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2008;47:567-74.
- Mercie P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1 infected patients. *HIV Med.* 2005;6:380-7.
- 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.
- 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.

33. 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.
34. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
35. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
36. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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.
37. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
38. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*. 2006;7:218-30.
39. Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A, et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21:452-7.
40. May M, Sterne JA, Shipley M, Brunner E, D'Agostino R, Whincup P, et al. A coronary heart disease risk model for predicting the effect of potent antiretroviral therapy in HIV-1 infected men. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1309-18.
41. Jericó C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayón JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke*. 2006;37:812-7.
42. Falcone L, Mangili A, Skinner S, Polak JCW. Framingham risk scores and markers of early atherosclerosis in a cohort of HIV-infected subjects. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Abstract 726.
43. Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, Moorman AC, Wood KC, Brooks J. Analysis of cardiovascular risk factors in the HIV Outpatient Study Cohort. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Denver; 5-8 February 2006. Abstract 735.
44. Hurler L, Leyden W, Xu L, Silverberg M, Chao C, Tang B, et al. Updated surveillance of cardiovascular event rates among HIV infected and HIV uninfected Californians, 1996-2008. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Montreal; February 2009. Abstract 710.
45. 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.
46. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;358:2107-16.
47. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon S. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. 10th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. London; November 2008.
48. Gupta SK, Johnson RM, Saha C, Mather KJ, Greenwald ML, Waltz JS, et al. Improvement in HIV-related endothelial dysfunction using the anti-inflammatory agent salsalate: a pilot study. *Aids*. 2008;22:653-5.
49. Kline ER, Kleinhenz DJ, Liang B, Dikalov S, Guidot DM, Hart CM, et al. Vascular oxidative stress and nitric oxide depletion in HIV-1 transgenic rats are reversed by glutathione restoration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H2792-804.
50. López O, Bonnefont-Rousselot D, Edeas M, Emerit J, Bricaire F. Could antioxidant supplementation reduce antiretroviral therapy-induced chronic stable hyperlactatemia? *Biomed Pharmacother*. 2003;57:113-6.
51. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506-12.
52. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids*. 2003;17:2479-86.
53. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res*. 2000;5:329-33.
54. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:471-7.
55. Martínez E, Arribas JR, López-Aldegue J, Gutiérrez F, Miralles C, Lozano F, et al. Factors associated with a high cardiovascular risk in HIV-infected patients in Spain: a multicenter, nationwide cross-sectional study. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston; 22-25 February. 2005. Abstract 870.
56. Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Rev Clin Esp*. 2006;206:556-9.
57. Pere D, Ignacio SL, Ramón T, Fernando L, Alberto T, Pompeyo V, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk factor management in HIV-1-infected subjects treated with HAART in the Spanish VACH cohort. *Open AIDS J*. 2008;2:26-38.