



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



REVISIÓN

Enfermedad cardiovascular en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana

M. Larrousse* y E. Martínez

Hospital de día de Infecciones, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 9 de febrero de 2009; aceptado el 15 de febrero de 2009

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

VIH-1;
Enfermedad
cardiovascular;
Tratamiento
antirretroviral

Resumen

Con la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, las enfermedades arterioscleróticas han ganado importancia como causa de morbilidad y mortalidad en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A continuación, se examinará el riesgo de enfermedades cardiovasculares en personas infectadas por el VIH y se comparará con la población no infectada. Se expondrán las contribuciones relativas al huésped, a la infección por el VIH, y la terapia antirretroviral a la luz de los conocimientos actuales.

El riesgo absoluto de desarrollar una enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH que reciben terapia antirretroviral es bajo. Sin embargo, este riesgo está aumentado en comparación con el riesgo que tienen las personas no infectadas. Este hecho es sustancialmente debido a una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales que son en su mayoría dependientes del huésped. La infección por el VIH puede contribuir tanto directamente, a través de la activación inmune y la inflamación, e indirectamente a través de la inmunodeficiencia que provoca el virus. El tipo de tratamiento antirretroviral, aunque en menor medida que la infección por VIH, puede contribuir a aumentar el riesgo cardiovascular a través de sus efectos metabólicos y también debido a los cambios que se producen en la composición corporal de la grasa.

La prevención de la enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH constituye un aspecto importante.

Los tradicionales factores de riesgo deben ser detectados y tratados enérgicamente cuando sea posible, pues estos factores tienen un papel primordial en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El tratamiento antirretroviral debe iniciarse precozmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Los beneficios del tratamiento antirretroviral, independientemente de los fármacos utilizados, superan claramente cualquier riesgo potencial cardiovascular.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlarrou@clinic.ub.es (M. Larrousse).

KEYWORDS

HIV-1;
Cardiovascular
disease;
Antiretroviral therapy

Cardiovascular risk in the human immunodeficiency virus infected patient**Abstract**

With the introduction of effective antiretroviral therapy (ART), cardiovascular disease has gained importance as a cause of morbidity and mortality in HIV-infected persons. Herein, we will study the risk of cardiovascular disease in HIV-infected persons compared to the non-infected population. The relative contributions regarding the host, HIV infection and antiretroviral therapy will be presented in the light of current knowledge. The absolute risk of developing cardiovascular disease in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy is low. However, this risk is increasing compared to the risk in uninfected persons. This fact is substantially due to a higher prevalence of underlying traditional cardiovascular risk factors that are mostly host-dependent. HIV infection may contribute both directly through immune activation and inflammation and indirectly through immunodeficiency. The type of antiretroviral treatment, also to a lesser degree than HIV infection, may also contribute through its impact on metabolic effects and also because of the changes produced in body fat parameters.

Prevention of cardiovascular disease in HIV-infected patients should be standard care.

The traditional risk factors should be investigated and aggressively treated whenever possible, since they play a major role in the development of cardiovascular disease. Antiretroviral therapy should be initiated earlier in patients with high cardiovascular risk. From a purely cardiovascular perspective, the benefits of ART, regardless of the drugs used, clearly outweigh any potential risk.

© 2009 SEHLEHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los países desarrollados, el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha revolucionado el pronóstico y la supervivencia del paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH). El TARGA ha conseguido reducir de forma espectacular la mortalidad y ha mejorado la calidad de vida del paciente infectado por el VIH. En este contexto, la morbilidad por problemas enfermedades que antes no se desarrollaban por el curso fatal de la

infección VIH, ahora empiezan a manifestarse, como son las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B o las enfermedades cardiovasculares.

Aunque la supervivencia del paciente infectado por el VIH en general es inferior a la de la población no infectada por el VIH¹, se estima que las tasas de supervivencia se superponen con la población general cuando el paciente lleva más de 5 años en tratamiento antirretroviral con recuperación inmunológica².

Las principales causas de mortalidad de los pacientes infectados por VIH siguen siendo las infecciones oportunistas y el desarrollo a sida (40% del global acumulado), sin embargo, actualmente estas causas han descendido de forma considerable, y empiezan a tener mayor repercusión las complicaciones de las hepatopatías, las neoplasias y los eventos cardiovasculares^{3,4}. En la *figura 1*, se expone la evolución de las principales causas de mortalidad de nuestro medio desde 1997 a 2004.

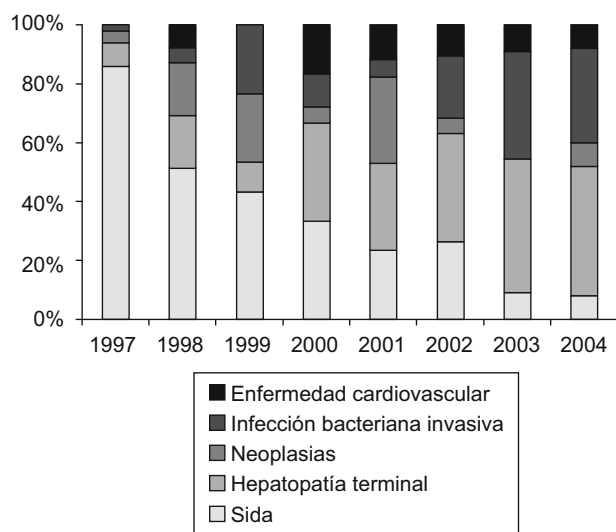


Figura 1 Causas de muerte en la población infectada por el VIH controlada en el Hospital Clínic de Barcelona (adaptada de referencia³).

Riesgo de enfermedad cardiovascular en personas infectadas por el VIH

Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de enfermedad arteriosclerótica si se compara con la población no infectada. Esta afirmación se basa en estudios de cohortes que han mostrado una mayor tasa de infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica, con un mayor riesgo que oscila entre un 75–200% más de riesgo en pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral que en la población general^{5,6}. También se ha detectado una mayor prevalencia de arteriosclerosis en estudios de casos y controles. Diferentes autores describen un aumento de anomalías cardíacas subclínicas⁷, un aumento del espesor íntima media carotídea (CíMT)^{8–11}, una mayor afectación vascular periférica^{12,13}, y

una mayor disfunción endotelial¹⁴ en los pacientes infectados respecto a población no infectada. En estos estudios se observa también una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular como son la hipertensión, la diabetes y dislipemia en los infectados por el VIH en comparación con personas no infectadas. Sin embargo, algunos estudios no han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de población¹⁵⁻¹⁷. Estas discrepancias podrían estar relacionadas con aspectos metodológicos o por la baja prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes infectados por el VIH incluidos en estos últimos estudios.

Por otro lado conviene destacar, que al igual que los adultos, los niños infectados por el VIH tienen una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos y un incremento de las tasas de enfermedades cardiovasculares en comparación con los niños no infectados¹⁸⁻²⁰. Dada su expectativa de vida, el impacto de la enfermedad ateromatosa puede resultar mayor que en los adultos.

Tomados en conjunto, los datos actuales sugieren que los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con los controles no infectados, debido al menos en parte, a una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Conviene remarcar que las diferencias desaparecen cuando se actúa con intervenciones directas sobre dichos factores²¹. En consecuencia se han publicado directrices específicas sobre la prevención, control y tratamiento de enfermedades metabólicas en pacientes infectados por el VIH²².

La comunidad científica en los últimos años ha estado debatiendo el peso específico de cada uno de los factores implicados en este mayor riesgo, intentando desglosar el efecto de la medicación antirretroviral, respecto a la infección por VIH y a los factores dependientes del huésped. La figura 2 esquematiza como intervienen estos factores²³.

Factores relacionados con el huésped

Las tasas de tabaquismo entre los adultos con infección por VIH en todo el mundo son generalmente más altas que las

tasas de la población en general^{24,25}. La infección por el VIH o el tratamiento antirretroviral de por sí no puede explicar este hecho.

A los hábitos de vida, como son el consumo de tóxicos como el tabaco, alcohol, cocaína y el sedentarismo, hay que sumar la alta frecuencia con la que desarrollan los pacientes dislipemia y resistencia a la insulina. Todos estos factores tienen un reconocido papel en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en personas infectadas por el VIH²⁶⁻²⁹. Sin embargo, algunos factores potencialmente importantes del huésped tales como son la intensidad de tabaco, el excesivo consumo de alcohol, el uso recreativo de drogas, las infecciones concomitantes, el bajo estatus socioeconómico, y la depresión siguen siendo en gran medida parámetros no reflejados en los estudios. En la figura 3, se exponen diferentes factores de riesgo en función si los pacientes están infectados o no por el VIH²⁵.

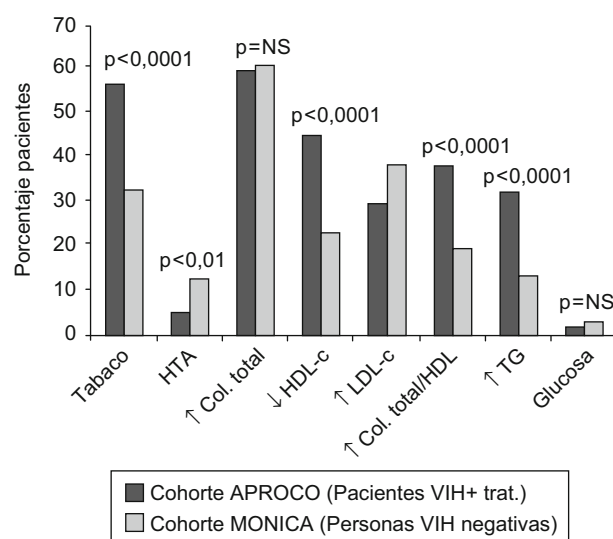


Figura 3 Comparativa de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos en dos cohortes (figura adaptada de referencia²⁵).

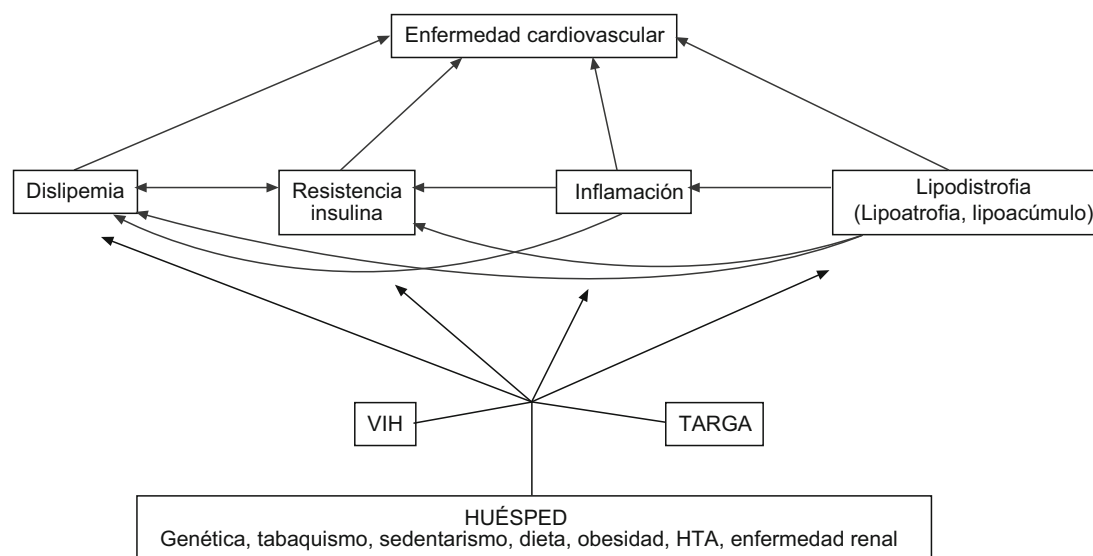


Figura 2 Esquema sobre los efectos que tiene el huésped, el tratamiento antirretroviral y la infección por el VIH en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (figura adaptada de referencia²³).

También la lipodistrofia puede ser un factor que contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular por las alteraciones metabólicas que produce. La lipodistrofia, que es una distribución anómala de la grasa corporal, se produce debido a la infección por VIH y, fundamentalmente, a determinados fármacos antirretrovirales.

Esta alteración de la grasa puede ser en forma de lipoacúmulo, con aumento de grasa en abdomen, mamas y/o giba de búfalo recordando al síndrome metabólico del paciente no infectado por VIH por presentar las mismas alteraciones metabólicas. También puede manifestarse como lipoatrofia, con desaparición de la grasa de las extremidades y de la cara. No es infrecuente que los pacientes presenten una lipodistrofia mixta. La lipodistrofia se asocia a dislipemia y resistencia a la insulina³⁰.

Posiblemente existe una cierta susceptibilidad genética para desarrollar lipodistrofia, debido a que existen pacientes que no desarrollan lipodistrofia incluso después de estar expuestos de forma prolongada a fármacos potencialmente precursores de estas alteraciones.

Los factores genéticos pueden explicar al menos en parte, el mayor riesgo que presentan algunos pacientes infectados por el VIH para desarrollar alteraciones metabólicas y lipodistrofia³¹⁻³³. Sin embargo, la aplicación clínica de la farmacogenómica para prevenir estos problemas es un reto para el investigador, aunque en la actualidad aún no es factible.

El modo de transmisión de la infección por VIH también va a depender el huésped. Así, los drogadictos a drogas parenterales van a adquirir casi en el 80-90% de las series la infección por hepatitis crónica C o B³⁴. Las infecciones en general^{35,36} y, en particular, la hepatitis crónica B³⁷ y C³⁸ se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la población no infectada.

Por último destacar que la población infectada por el VIH en los países desarrollados y gracias al tratamiento antirretroviral y a la mejora de la supervivencia, la población afectada envejece con la infección por VIH. Según los estudios de cohortes nacionales y europeos aproximadamente el 50% de los pacientes infectados tienen más de 40 años, y un 25% son mayores de 50 años. Estas personas van a desarrollar las enfermedades propias de su edad, además de tener más factores de riesgo cardiovasculares³⁹.

Relacionados con la infección por el VIH

La aterosclerosis se considera un proceso inflamatorio crónico⁴⁰. La infección por el VIH produce disfunción endotelial⁴¹. El VIH infecta a las células del músculo liso, en estudios in vitro e in vivo, y promueve la secreción de citoquinas pro-inflamatorias⁴².

También en experimentos in vitro han demostrado que la proteína viral del gp120 VIH induce una interacción adhesiva entre los receptores CXCR4 de las células CD4 y el endotelio vascular que resulta en un aumento de la inflamación⁴³. El VIH también induce estrés oxidativo vascular y la depleción del óxido nítrico en ratas transgénicas⁴⁴.

Asimismo otro importante estudio, el ACTG 5152s, evaluó la función endotelial mediante la vasodilatación inducida por la nitroglicerina medida por ecodoppler. Se siguió a los pacientes durante 6 meses con diferentes tratamientos

antirretrovirales⁴⁵. Este estudio muestra claramente que la infección por el VIH no tratada se asocia con una mayor disfunción endotelial, y que el tratamiento antirretroviral, independientemente de la pauta utilizada restaura la función endotelial dañada por la infección. No está claro, sin embargo, si esta mejora se debe a la terapia antirretroviral, la supresión de la viremia, o cambios no medidos en este estudio, tales como la activación inmune o variaciones biológicas. En otro estudio caso-control, se estudió 39 pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral la velocidad de la onda de pulso (VOP) medida por tonometría y se comparó a un grupo control no infectado, ajustados por edad, el sexo, y los valores de la presión arterial⁴⁶.

Los pacientes infectados por el VIH tenían una mayor rigidez de la aorta que los sujetos controles. Es decir, cuando todos los factores de riesgo cardiovasculares estaban ajustados en una población general no infectada, la infección por el VIH fue un factor predictor independiente del aumento de rigidez de la aorta.

Se ha publicado en diferentes trabajos que la infección por el VIH produce una reducción de colesterol HDL⁴⁷⁻⁵⁰. Es común que el paciente infectado por el VIH sin tratamiento tenga el colesterol HDL más bajo en comparación con la población no infectada, aunque no se sabe como el VIH puede realizar este efecto. Se ha propuesto que los macrófagos infectados por el VIH podrían convertirse en células espumosas defectuosas, por no llevarse a cabo el transporte de colesterol inverso, y por lo tanto, no se evitase la formación de la placa en la pared vascular^{51,52}.

Los efectos agudos de la viremia del VIH sobre los factores asociados con las enfermedades cardiovasculares pueden ser investigados con detalle en los estudios de interrupción del tratamiento antirretroviral. El estudio SMART fue diseñado para determinar si la estrategia interrumpir el tratamiento antirretroviral podría ser beneficioso para reducir los efectos secundarios de la medicación y disminuir el riesgo cardiovascular. Este estudio, detectó, que no solo que los pacientes que habían dejado la medicación presentaban más infecciones oportunistas, sino que incluso la suspensión del tratamiento se asociaba a una mayor mortalidad. La sorpresa fue que la terapia intermitente también se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con el tratamiento antirretroviral continuo⁵³. Este efecto perjudicial se asoció a la duración de la replicación incontrolada del virus⁵⁴. Un análisis exploratorio del estudio SMART también demostró un incremento en el colesterol total/HDL colesterol en relación con la terapia intermitente⁵⁵. En otro estudio aleatorizado canadiense, se evaluó como la interrupción del tratamiento antirretroviral afectaba a marcadores serológicos de inflamación vascular. Así, los pacientes que suspendían el tratamiento presentaban un aumento de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 que persistía después de conseguir la supresión de la replicación viral⁵⁶.

Por el contrario, un estudio aleatorizado realizado en España en el que se evaluaban los lípidos plasmáticos, apolipoproteínas y adipocitoquinas en pacientes infectados por el VIH que interrumpían o continuaban el tratamiento antirretroviral, demostró que después de 12 meses sin tratamiento los pacientes presentaron descensos significativos en el colesterol total, Apo-A1 y Apo-B, pero un

aumento significativo en la proporción Apo-A1/Apo-B. Este último cambio se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular⁵⁷. No obstante, el estudio mostró un aumento de la citoquina inflamatoria factor de necrosis tumoral- α , en consonancia con los cambios inflamatorios observados en otros estudios interrupción del tratamiento antirretroviral.

En definitiva, esta contraindicada la interrupción del tratamiento antirretroviral para conseguir una disminución de los efectos adversos del tratamiento ni para prevenir la enfermedad cardiovascular.

Por último, el grado de inmunodeficiencia, definido por los bajos recuentos de CD4, también puede tener un impacto sobre el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular⁵⁸⁻⁶⁰. Por este motivo, se han actualizado las guías clínicas y se aconseja iniciar precozmente el tratamiento antirretroviral a los pacientes de alto riesgo cardiovascular⁶¹.

Factores relacionados con el tratamiento antirretroviral

Hace 10 años, con introducción del TARGA y la aparición de los inhibidores de la proteasa (IP), se empezaron a comunicar casos de aterosclerosis precoz e infartos de miocardio en los pacientes infectados por el VIH⁶². La relación temporal entre estos hechos sugirió cierta causalidad. El posible impacto cardiovascular de estos primeros IP (nelfinavir o zidovudina a altas dosis) era fundamentalmente debido a que producían importantes cambios metabólicos y alteraciones de la grasa⁶³. Desde entonces, han aparecido nuevos fármacos e incluso de nuevas dianas terapéuticas. El tratamiento antirretroviral actual precisa, en términos generales, una combinación de 3 fármacos activos para controlar de forma duradera la replicación del VIH. En este momento, disponemos de 6 familias de fármacos diferentes comercializadas clasificadas según su mecanismo de actuación (fig. 4). Se han comunicado numerosos efectos secundarios de la terapia antirretroviral, tanto generales como específicos de clase con respecto a los lípidos, la

glucosa, y la composición corporal²³. La comunidad científica ha realizado numerosos esfuerzos para intentar catalogar el riesgo cardiovascular de los fármacos antirretrovirales. Los fármacos más utilizados son los inhibidores de análogos de la transcriptasa inversa (NRTI), los inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa (NNRTI) y los IP. En la figura 5 se expone el probable impacto de cada fármaco en las alteraciones metabólicas según la información disponible en la actualidad. Las otras 3 familias más recientes ya comercializadas, se consideran relativamente benignas por no producir alteraciones metabólicas en los estudios iniciales⁶⁴ y en voluntarios sanos⁶⁵, aunque los datos todavía son escasos. Incluso hay indicios de que los inhibidores de los receptores CCR5 podrían tener un efecto beneficioso para mejorar el riesgo

Impacto metabólico de los fármacos

Menos

Más

NNRTI	NRTI	IP
Nevirapina	Lamivudina Emtricitabina Abacavir Tenofovir	Fosamprenavir
Efavirez	Zidovudina	Atazanavir/rit Saquinavir/rit
	Didanosina	Fosaprenavir/rit Darunavir/rit
	Estavudina	Indinavir/rit Tripanavir/rit Ritonavir

Más

Figura 5 Graduación del impacto de cada fármaco antirretroviral en las alteraciones metabólicas según las guías clínicas del European AIDS Clinical Society (EACS) (referencia²²). Fuente: Lundgren JD²²).

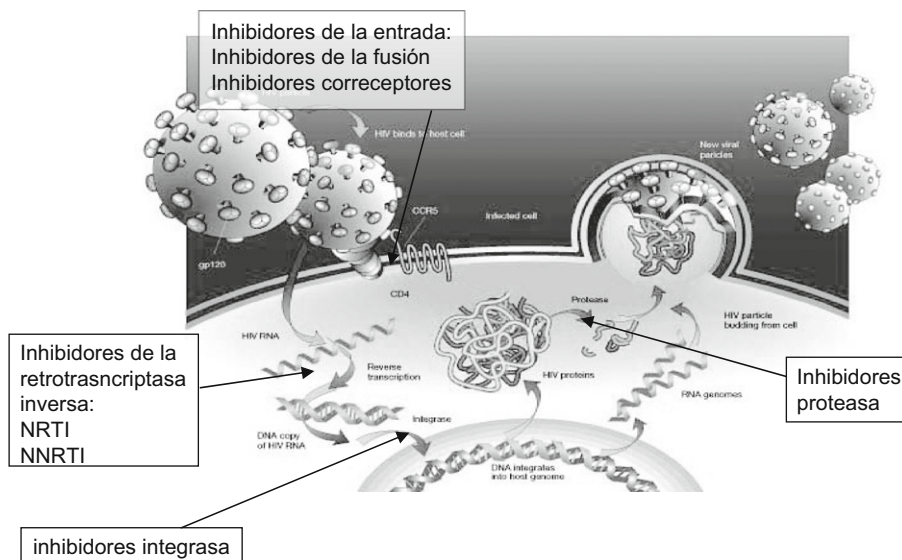


Figura 4 Ciclo viral del VIH y los mecanismos de inhibición enzimática del tratamiento farmacológico (familias comercializadas).

cardiovascular dado que el receptor CCR5 media en el proceso de aterosclerosis⁶⁶.

El tratamiento antirretroviral en términos generales, aumenta el colesterol total, LDL- colesterol y HDL colesterol, pero el aumento relativo del colesterol HDL es generalmente más bajo que el aumento del colesterol total (con excepción de la familia de los NNRTI, y en particular, de la nevirapina)⁶⁷. Característicamente los IP producen un aumento de los triglicéridos y el grado en que aumentan, es directamente proporcional a la dosis de ritonavir. El incremento de triglicéridos también puede ocurrir con otros fármacos como son los NRTI los análogos de la timidina (en comparación con los no timidínicos) y efavirenz (en comparación con nevirapina). Es importante destacar que los pacientes que padecen lipodistrofia pueden tener un aumento más pronunciado de los niveles de los triglicéridos.

El mejor perfil cardiovascular de NNRTI, en comparación con el perfil de la familia de los IP en los estudios clínicos, no se limita exclusivamente a un mayor aumento del HDL-colesterol, sino también a la disminución de marcadores pro-coagulantes⁶⁸ y de un menor estrés oxidativo⁶⁹.

La resistencia a la insulina puede ser causada por medicamentos específicos *in vitro*, incluyendo indinavir y otros de primera generación de IP⁷⁰. Indinavir, incluso con una sola dosis, causa resistencia a la insulina en voluntarios sanos⁶³⁻⁷¹. Por el contrario, atazanavir potenciado o no con ritonavir, no modifica significativamente la sensibilidad a la insulina en voluntarios sanos⁷²⁻⁷⁴. Lopinavir/ritonavir induce insulinoresistencia en voluntarios sanos cuando se administra durante 5⁷² o 10⁷³ días, pero este efecto no se produce a las 4 semanas^{74,75}; posiblemente estas discrepancias estén relacionadas con algún efecto compensatorio en función del tiempo de exposición del fármaco. Es más, los estudios clínicos que inician tratamiento con diferentes IP a largo plazo (como son lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o tipranavir/ritonavir) no muestran cambios significativos en la sensibilidad a la insulina si el régimen de TAR no contiene NRTI de la timidina⁷⁶⁻⁷⁹. Los NRTI análogos de la timidina, como son la estavudina^{80,81} y la zidovudina⁷⁶, se asocian con un aumento de la resistencia a la insulina en voluntarios sanos. En esta misma línea, también, se describe en los grandes estudios de cohortes de pacientes infectados por el VIH que inicia tratamiento con didanosina o los análogos de timidina presentan un mayor riesgo de diabetes mellitus⁸²⁻⁸⁴.

Los estudios que miden los efectos de tratamiento antirretroviral en la función endotelial son contradictorios. El efecto *in vitro* de los medicamentos antirretrovirales sobre la función endotelial⁸⁵ no se ha reproducido en voluntarios sanos no infectados⁷⁴ o pacientes infectados por el VIH⁴⁵.

Múltiples estudios de diferente índole han evaluado la contribución directa de TARGA o de antirretrovirales específicos para el riesgo de eventos cardiovasculares²⁶. Sus resultados han sido controvertidos, que van desde ningún impacto⁸⁶ a un mayor riesgo con la exposición de IP (en comparación con NNRTI)²⁴. Estos resultados contradictorios pueden deberse a las limitaciones de estudio: muchos de ellos son de observación con los sesgos inherentes, el seguimiento es relativamente corto, la historia del TAR no es clara, y la mayoría no tienen controles no infectados por VIH⁸⁷. En el mayor estudio

prospectivo de cohortes, en el que se recogen datos sobre eventos adversos de los fármacos anti-VIH (el estudio DAD, con más de 23.000 pacientes seguidos)²⁴, la incidencia de infarto de miocardio es baja (3,5 casos por 1.000 personas-años) y los factores de riesgo cardiovascular clásicos muestran una mayor contribución relativa al desarrollo de infarto de miocardio que la exposición a los IP. En este estudio, el riesgo relativo atribuido a los IP (16% de incremento de riesgo por año de exposición al fármaco), disminuye a la mitad después de ajustarlo por el aumento de colesterol total y el descenso del HDL colesterol, lo que sugiere que una proporción sustancial del riesgo atribuido a los IP no se puede explicar exclusivamente por las alteraciones lipídicas.

Más recientemente, la cohorte del estudio DAD evaluó la contribución de cada uno de los NRTI en el riesgo de infarto de miocardio⁸⁸ y sus resultados han sido sorprendentes. Contrariamente a lo que se esperaba, los pacientes que tomaban inhibidores de los análogos de la timidina no se asociaron con un mayor riesgo cardiovascular a pesar de su contribución a la dislipemia, resistencia a la insulina y la lipoatrofia. Sorprendentemente, la exposición en los últimos 6 meses de abacavir o didanosina se asoció con un 90 y un 50%, respectivamente, con un aumento del riesgo de infarto de miocardio después del ajuste de múltiples factores cardiovasculares. Curiosamente el exceso de riesgo, según describieron los autores, desaparece rápidamente después de la cesación de estos fármacos. El riesgo relativo asociado con estos pacientes fue mayor, en aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular. También en el estudio SMART se asocia el uso de abacavir (pero no de didanosina) con un exceso de riesgo de infarto de miocardio y otras enfermedades cardiovasculares⁸⁹. El aumento de riesgo no se atribuye a los cambios de lípidos, según los dos estudios. En el estudio SMART⁸⁹ los investigadores encontraron niveles más elevados de marcadores inflamatorios en pacientes que toman abacavir que en los que no, por lo tanto sugiere un potencial mecanismo inflamatorio. Otra alternativa de patogénesis especula que el abacavir puede producir una interferencia con las moléculas pro-inflamatorias de señalización tri-adenosina (ATP) y difosfato (ADP) presentes en las células endoteliales vasculares⁹⁰.

Todos estos resultados se contraponen con un análisis combinado de 54 ensayos clínicos aleatorizados en el que no se evidencia un aumento del riesgo de infarto de miocardio asociado con abacavir⁹¹ ni tampoco un aumento de los marcadores inflamatorios en un ensayo clínico aleatorizado donde se randomizaron los pacientes sin tratamiento previo, a tomar a abacavir/lamivudina versus tenofovir/emtricitabina. El tratamiento antirretroviral en este estudio detecta una disminución de los marcadores inflamatorios en el tiempo, sin diferencias significativas entre los grupos de terapia⁹².

No se pueden extraer conclusiones definitivas de los datos disponibles actualmente. El hecho de que abacavir se asocie con un exceso de riesgo de infarto de miocardio según la cohorte DAD no significa necesariamente que el abacavir tenga un papel causal.

Serán necesarios más estudios clínicos y estudios de laboratorio para determinar cualquier papel causal de abacavir o didanosina en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Conclusión

El riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH-1 en tratamiento antirretroviral es bajo. Sin embargo, este riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH es mayor en comparación con las personas no infectadas. Este hecho se debe, al menos en gran parte, a una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos. Además, la infección por el VIH puede contribuir a este riesgo a través de la activación inmunológica, la inflamación y la inmunodeficiencia. También, aunque de una forma más modesta que la infección por el VIH, el tipo de tratamiento antirretroviral puede contribuir mayor riesgo cardiovascular, principalmente a través de sus alteraciones metabólicas, los cambios a nivel corporal y a través de otros factores que actualmente están poco claros. Desde una perspectiva exclusivamente cardiovascular, los beneficios de tratamiento antirretroviral superan cualquier riesgo potencial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Antiretroviral Therapy cohort collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries. *Lancet*. 2008;372:293–9.
- Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA*. 2008;300:51–9.
- Martínez E, Milinkovic A, Buira E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Medicine*. 2007;8:251–8.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:590–8.
- 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.
- Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1625–31.
- Schuster I, Thöni GJ, Edérhy S, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol*. 2008;101:1213–7.
- Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603–8.
- Mercie P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1 infected patients. *HIV Medicine*. 2005;6:380–7.
- Lekakis J, Tsioudas S, Ikonomidis I, et al. HIV-positive patients treated with PI have vascular changes resembling those observed in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clinical Science*. 2008;115:189–96.
- Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:720–6.
- Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Human Retroviruses*. 2008;8:1043–6.
- Periard D, Cavassini M, Taffé P, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2008;46:761–7.
- Melendez MM, McNurlan MA, Mynarcik DC, et al. Endothelial adhesion molecules are associated with inflammation in subjects with HIV disease. *Clin Infect Dis*. 2008;46:775–80.
- Currier JS, Kendall MA, Henry WK, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS*. 2007;21:1137–45.
- Lebech AM, Wiinberg N, Kristoffersen US, et al. Carotid intima-media thickness in HIV patients treated with antiretroviral therapy. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:173–9.
- Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz A, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2008;22:1589–99.
- McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS*. 2007;21:921–7.
- Giuliano ICB, de Freitas SFT, de Souza M, et al. Subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coronary Artery Disease*. 2008;19:167–72.
- Miller TL, Orav EJ, Lipshultz SE, et al. Risk factors for cardiovascular disease in children infected with human immunodeficiency virus-1. *J Pediatr*. 2008;153:491–7.
- Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group. 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.
- Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Medicine*. 2008;9:72–81.
- Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK, et al. Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2008;118:e20–8.
- DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723–35.
- Savés M, Chêne G, Ducimetière 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.
- Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008;118:e29–35.
- Mondy KE, de las Fuentes L, Waggoner A, et al. Insulin resistance predicts endothelial dysfunction and cardiovascular risk in HIV-infected persons on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:849–56.
- Bongiovanni M, Casana M, Cicconi P, et al. Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV-positive subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:195–9.
- Lai S, Fishman EK, Lai H, et al. Long-term cocaine use and antiretroviral therapy are associated with silent coronary artery disease in African Americans with HIV infection who have no cardiovascular symptoms. *Clin Infect Dis*. 2008;46:600–10.
- Martínez E, Gatell J. Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. *Lancet*. 1998;352:821–2.
- Arnedo M, Taffé P, Sahli R, et al. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipemia associated

- with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:755–764.
32. Tarr PE, Telenti A. Toxicogenetics of antiretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications. *Antivir Ther*. 2007;12:999–1013.
33. Alonso-Villaverde C, Coll B, Parra S, et al. Atherosclerosis in patients infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation*. 2004;110:2204–9.
34. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:212–20.
35. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*. 1998;26:719–34.
36. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611–8.
37. Sung J, Song YM, Choi YH, et al. Hepatitis B virus seropositivity and the risk of stroke and myocardial infarction. *Stroke*. 2007;38:1436–41.
38. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, et al. Evidence for an association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:565–6.
39. Simone MJ, Appelbaum J. HIV in older adults. *Geriatrics*. 2008;63:6–12.
40. Van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*. 2008;47:3–7.
41. Kline ER, Kleinhenz DJ, Liang B, 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.
42. Mu H, Chai H, Lin PH, et al. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg*. 2007;31:632–43.
43. Takano Y, Shimokado K, Hata Y, et al. HIV envelope protein gp120-triggered CD4+ T-cell adhesion to vascular endothelium is regulated via CD4 and CXCR4 receptors. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007;1772:549–55.
44. Eugenin EA, Morgello S, Klotman ME, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infects human arterial smooth muscle cells in vivo and in vitro: implications for the pathogenesis of HIV-mediated vascular disease. *Am J Pathol*. 2008;172:1100–11.
45. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:569–76.
46. Schilaci G, De Socio GVL, Pucci G, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008;52:308–13.
47. Carr A, Ory D. Does HIV cause cardiovascular disease? *PLoS Med*. 2006;3:e496.
48. Rose H, Woolley J, Hoy J, et al. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism*. 2006;55:90–5.
49. Rose H, Hoy J, Woolley J, et al. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*. 2008;199:79–86.
50. Bernal E, Masiá M, Padilla S, et al. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antiretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22:569–75.
51. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol*. 2006;4:e365.
52. Bukrinsky M, Svidirov D. HIV and cardiovascular disease: contribution of HIV-infected macrophages to the development of atherosclerosis. *PLoS Med*. 2007;4:e43.
53. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283–96.
54. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART Study: role of CD4+ cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis*. 2008;197:1145–55.
55. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008;13:177–87.
56. Papasavvas E, Azzoni L, Pistilli M, et al. Increased soluble vascular adhesion molecule-1 plasma levels and soluble intercellular adhesion molecule-1 during antiretroviral therapy interruption and retention of elevated soluble vascular cellular adhesion molecule-1 levels following resumption of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:1153–61.
57. Seoane E, Resino S, Micheloud D, et al. Lipid and apoprotein profile in HIV-1-infected patients after CD4-guided treatment interruption. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:455–9.
58. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS*. 2008;22:1615–24.
59. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008;22:841–8.
60. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (Smart) Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis*. 2008;197:1133–44.
61. Hammer SM, Eron Jr JJ, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2008;300:555–70.
62. Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors (letter). *Lancet*. 1998;351:1328.
63. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV seronegative men. *AIDS*. 2001;15:F11–8.
64. Randell P, Jackson A, Dennis K, et al. The impact of raltegravir and lopinavir/ritonavir on peripheral glucose disposal in HIV-negative subjects. *Antiviral therapy*. 2008;13:A18.
65. Villarreal MC, Martinez E, Riba N, et al. Lack of evidence of metabolic abnormalities and mitochondrial toxicity with enfuvirtide: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study with random sequence assignment in healthy adult volunteers. *Antiviral Therapy*. 2007;12:L57.
66. Quinones MP, Martinez HG, Jimenez F, et al. CC chemokine receptor 5 influences late-stage atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007;195:e92–103.
67. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289:2978–82.
68. Madden E, Lee G, Kotler DP, et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS*. 2008;22:707–715.
69. Masiá M, Padilla S, Bernal E, 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.
70. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251–4.
71. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS*. 2002;29:F1–8.
72. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin

- sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS*. 2004;18:2137–44.
73. Noor MA, Flint OP, Maa JF, et al. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*. 2006;20:1813–21.
 74. Dube MP, Shen C, Greenwald M, et al. 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.
 75. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS*. 2004;18:641–9.
 76. Blümler RM, van Vonderen MG, Sutinen J, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:227–36.
 77. Da Silva BA, King M, DeHaan M, et al. No change in glucose tolerance with lopinavir/ritonavir (LPV/r)+ZDV/3TC induction followed by LPV/r monotherapy through 96 weeks. 4th International AIDS Society Conference on HIV pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 2007: abstract TUPE B079.
 78. Van der Lugt J, Ruxrungtham K, Autar S, et al. Metabolic changes in a Thai treatment-naïve population starting double-boosted protease inhibitor therapy. 9th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Sydney, Australia, 2007: abstract O-06.
 79. Carr A, Zajdenverg R, Workman C, et al. Effects of tipranavir/r (500/200 or 500/100 mg BID) in comparison with lopinavir/r (400/100 mg BID) on changes in body composition and metabolic parameters in ARV-naïve patients over 48 weeks. 9th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Sydney, Australia, 2007: abstract O-07.
 80. Shlay JC, Bartsch G, Peng G, et al. Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naïve persons randomized to protease inhibitor-, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, or protease inhibitor plus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:506–17.
 81. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM, et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E1666–73.
 82. Brown TT, Li X, Cole SR, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2005;19:1375–83.
 83. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;45:111–9.
 84. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008;31:1224–9.
 85. Wang X, Chai H, Yao Q, et al. Molecular mechanism of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:493–9.
 86. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Long-term survival and serious cardiovascular events in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:338–41.
 87. Murphy R, Costagliola D. Increased cardiovascular risk in HIV infection: drugs, virus and immunity. *AIDS*. 2008;22:1625–7.
 88. D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417–26.
 89. The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:F17–24.
 90. Goicoechea M, McCutchan A. Abacavir and increased risk of myocardial infarction. *Lancet*. 2008;372:803–4.
 91. Cutrell A, Hernandez J, Brothers C, et al. Is abacavir (ABC)-containing combination antiretroviral therapy (CART) associated with myocardial infarction (MI)? No association identified in pooled summary of 54 clinical trials. XVII International AIDS Conference. Mexico City, August 2008: abstract WEAB0106.
 92. Smith KY, Fine D, Patel P, et al. Similarity in efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with QD lopinavir/ritonavir (LPV/r) over 96 weeks in the HEAT study. XVII International AIDS Conference. Mexico City, August 2008: abstract LBPE1138.