



**Universidad Abierta
Interamericana**

TEMA

**"ACTUALIZACIÓN DE ENFERMEDAD CORONARIA EN
PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA"**

AUTORA

DRA. GLADYS ALICIA ALCIVAR NAVARRETE

TUTOR

DR. RUBÉN MAYER

TÍTULO A OBTENER

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE ESPECIALISTA

Buenos Aires-Argentina

Agosto 2019

ÍNDICE

Contenido

Resumen.....	2
1. Introducción.....	4
2. Motivo de selección de tema.....	6
3. Objetivo General.....	7
4. Objetivos Específicos.....	7
5. Antecedentes históricos del VIH.....	8
6. Epidemiología.....	9
7. Prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular.....	10
8. Fisiopatología.....	11
9. Riesgo de enfermedad cardiovascular en persona infectadas por el VIH....	13
10. Factores relacionados con el VIH	17
11. Factores relacionados con la terapia antirretroviral.....	23
12. Estudios de imágenes para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH.....	28
13. Presentación clínica.....	35
14. Características angiográficas.....	36
15. Pronóstico.....	37
16. Resultados de los procedimientos de revascularización	38
17. Prevención y Tratamiento.....	39
18. Conclusiones.....	42
19. Caso clínico.....	44
20. Anexos.....	51
21. Bibliografía.....	54

Resumen

En sus comienzos, cuando no se disponía de tratamientos efectivos, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) estaba asociada a un incremento de la morbimortalidad secundario a la inducción de un estado de inmunosupresión severa, la cual facilitaba la aparición de infecciones oportunistas muchas de ellas fatales. Sin embargo, posterior a la aparición y al uso de la terapia antirretroviral de gran efectividad (TARGA), los pacientes infectados han experimentado una disminución de mortalidad asociada a infecciones con el incremento resultante de su supervivencia lo que dio lugar al surgimiento de la enfermedad cardiovascular como principal causa de su morbimortalidad, de manera similar a lo observado en el siglo pasado luego del advenimiento de los antibióticos lo que significó un desplazamiento de las infecciones como principal causa de morbimortalidad a nivel global a favor de las enfermedades crónicas no transmisibles (1).

Los mecanismos responsables de la enfermedad cardiovascular en el paciente VIH podría estar relacionada con la infección por sí misma, con condiciones proaterogénicas asociadas al empleo de determinados grupos de fármacos antirretrovirales, o con otros eventos adversos que estos serían capaces de inducir individualmente o al combinarse con otros medicamentos (1).

En los pacientes infectados por HIV el compromiso cardiovascular está mediado por la presencia de los factores de riesgo tradicionales de comunes a todos los pacientes (edad, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus), sumados a los efectos directos del virus, la respuesta inmunológica del huésped (inflamación) y la terapia antirretroviral, es decir a los factores específicos de los pacientes infectados y tratados por el VIH, todo lo cual provoca un aumento del riesgo cardiovascular de estos pacientes en relación a la población general (2).

El tratamiento antirretroviral produce supresión de la replicación del virus reduciendo el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero en contrapartida se acompaña de alteraciones lipídicas, insulino-resistencia, inflamación, disfunción plaquetaria e injuria vascular. El balance entre los riesgos y beneficios de cada uno y el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, orientarán la terapéutica adecuada (2).

En las próximas décadas es de esperar que aumente la prevalencia e impacto pronóstico de la enfermedad cardiovascular en los pacientes VIH por lo que será imprescindible reforzar las medidas de prevención y control de los factores de riesgo modificables así como implementar estrategias específicas dirigidas al VIH que incluya, además del TARGA, un tratamiento adyuvante que ataque la inflamación y los factores procoagulantes a fin de disminuir el riesgo cardiovascular prematuro (2).

Palabras clave: VIH/SIDA, enfermedades cardiovasculares, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, terapia antirretroviral.

Introducción

La asociación entre la infección por VIH, la terapia antirretroviral y la enfermedad coronaria se ha informada en varios estudios en los últimos años. La infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica en países en los que la combinación efectiva de terapia antirretroviral ha estado disponible desde mediados de los años noventa. Durante el mismo período, se ha publicado un número creciente de informes sobre la aparición de síndromes coronarios agudos en esta población (3).

De hecho, aunque la inflamación y la desregulación inmunológica desempeñan un papel clave en la aceleración de la aterosclerosis en personas sin VIH, las causas de la inflamación en curso y la desregulación inmunitaria en personas con infección por VIH tratada parecen ser más complicadas que en personas sin VIH, cuya inflamación está impulsada, en gran parte, por la adiposidad visceral y el síndrome metabólico. La aterosclerosis y la enfermedad arterial en individuos infectados por VIH claramente es un proceso multifactorial lo que ofrece diferentes objetivos potenciales para investigación e intervención terapéutica (4).

El cuadro clínico de la infección por VIH ha cambiado mucho desde la introducción de la terapia antirretroviral, pasando de ser una enfermedad rápidamente progresiva y mortal a una condición crónica de evolución lenta compatible con una vida semejante a la normal. En este escenario, las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares son en la actualidad motivo de preocupación creciente especialmente a medida que la población VIH-positiva envejece y la enfermedad cardiovascular es ahora reconocida como una causa importante de muerte en personas VIH positivas mayores de 55 años. De hecho, la infección por VIH se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular al igual que los demás factores de riesgo tradicionales, posiblemente debido a la activación continua del sistema inmunológico (4).

Algunos estudios han demostrado una asociación entre el uso de antirretrovirales y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Los inhibidores de la proteasa fueron la primera clase de antirretrovirales que se relacionaron a un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, más recientemente, grandes estudios de

cohortes han reportado resultados contradictorios para la asociación de algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogo a los nucleósidos y enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis y la enfermedad arterial en individuos infectados por el VIH es en realidad un proceso multifactorial en el que no uno sino varios factores actúan de manera simultánea (5).

Motivo de selección del tema

El identificar y tratar la enfermedad cardiovascular en los individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha tornado necesario debido a la gran cantidad de pacientes afectados y al impacto clínico y pronóstico provocado por la propia infección y por las terapias usadas para controlarla.

El interés en realizar una tesis sobre el estado actual de la enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH surgió a partir del caso de una paciente internada en una clínica de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en la que no se consideró de manera adecuada su riesgo cardiovascular.

Objetivos generales

Actualizar la metodología diagnóstica y terapéutica apropiada para los pacientes VIH positivo con enfermedad cardiovascular.

Objetivos específicos

- 1.** Presentar la incidencia y prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH.
- 2.** Detallar los mecanismos fisiopatológicos del VIH y la terapia antirretroviral asociados al desarrollo de enfermedad cardiovascular.
- 3.** Identificar las causas de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH.
- 4.** Hacer una actualización de las nuevas modalidades diagnósticas y de los avances terapéuticos más recientes.
- 6.** Presentar un caso clínico con la finalidad identificar las conductas adecuadas e inadecuadas en el manejo de estos pacientes.

Antecedentes históricos

La historia del VIH comenzó el 5 de junio de 1981 cuando el Center for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos convocó una conferencia de prensa en la que se presentaron 5 casos neumonía causados por *Pneumocystis carinii* (denominado actualmente *Pneumocystis jirovecii*). En los meses siguientes se hallaron además varios casos de sarcoma de Kaposi. Aunque los médicos estaban familiarizados tanto con la neumonía por *P. carinii* como con el sarcoma de Kaposi, la aparición conjunta de ambas entidades en varios pacientes fue un hecho que llamó la atención. La mayoría de los pacientes eran varones homosexuales sexualmente activos, muchos de los cuales tenían también otras enfermedades crónicas que más tarde se identificaron como infecciones oportunistas y sus análisis de sangre revelaron un número insuficiente de un tipo de células sanguíneas denominadas linfocitos T CD4. La mayor parte de estos pacientes fallecían en el plazo de pocos meses (5).

Los primeros casos de VIH en Argentina se conocieron en 1982 y muchos de ellos se concentraron en el Hospital Juan Fernández de la Ciudad de Buenos Aires. En ese momento, el hospital contaba sólo con dos médicos infectólogos que atendían un par de veces por semana, los insumos eran insuficientes y los tratamientos tenían un costo superior a mil dólares mensuales (6, 7).

En 1997 empezó a aplicarse el Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo lo que cambió la historia de la epidemia a partir del uso de medicaciones más modernas y seguras, lo que para muchos de estos pacientes significó la diferencia entre la vida y la muerte. Con una detección temprana y un tratamiento oportuno, el VIH pasó a ser una enfermedad crónica tal como la conocemos actualmente (6, 7).

Epidemiología

Como consecuencia de la terapia antirretroviral, el espectro de enfermedades relacionadas con el VIH en los países occidentales ha cambiado de terreno fértil para enfermedades oportunistas relacionadas con el SIDA a complicaciones a largo plazo como las alteraciones cardiometabólicas y el cáncer propias de los adultos mayores y personas añosas (8).

Informes recientes obtenidos en estudios observacionales de pacientes infectados por el VIH han demostrado que las muertes cardiovasculares representaron el 6,5% del total de las muertes en Europa y América del Norte, el 8% en Francia y el 15% en Estados Unidos (8).

En 2017 alrededor de 5.500 personas contrajeron VIH en la Argentina, 6.500 fueron diagnosticadas con el virus (el 35% de ellas en etapas avanzadas de la infección), la tasa de transmisión perinatal fue del 5% y 1.500 personas murieron por causas relacionadas con el SIDA. Según el informe del Ministerio de Salud en el 2017, hay en la actualidad aproximadamente 122.000 personas VIH positivo en Argentina, de las cuales el 30% desconoce su situación (8).

Según el boletín del Ministerio de Salud del 2018 algunos datos para destacar son el leve descenso de los diagnósticos en mujeres jóvenes y el aumento en mujeres de mayor edad, el aumento de los diagnósticos en varones homosexuales (lo que representan el 40% del total de los nuevos casos). Además se registró un descenso de la mortalidad por SIDA en varones y mujeres jóvenes pero un aumento en los grupos de mayor edad (8).

Por primera vez desde que comenzó la vigilancia de casos de VIH en el año 2001, la mediana de edad de las mujeres es mayor que la de los varones y la relación hombre-mujer alcanzó su valor más alto: 2,4 a 1. Por otra parte, no se han producido cambios en la tasa de transmisión perinatal y en el diagnóstico tardío, que se ubican en 5% y 35% respectivamente (8).

Prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular

Los datos de 2 estudios observacionales muestran que, en comparación con la población general, los pacientes infectados por el VIH tienen una tasa más alta de enfermedad cardiovascular (definida como infarto agudo de miocardio). En la base de datos de hospitales franceses sobre VIH la tasa de mortalidad fue de 1,5 veces más alta en hombres y mujeres infectados por el VIH (1,4 para hombres y 2,7 para mujeres) en comparación con la población general y con independencia de la clase de edad, y de 1.7 en una cohorte norteamericana (9).

En varios estudios publicados, la edad media a la que se produjo el IAM en pacientes infectados por el VIH fue de alrededor de 48 años, muy inferior a la informada en la población general. Sin embargo, la edad media de la población con VIH también es mucho menor que la de la población general, lo podría explicar una edad más temprana en el momento del diagnóstico de IAM. Este carácter prematuro de la enfermedad coronaria en los pacientes VIH podría deberse a una aterosclerosis acelerada o a una exposición temprana a los factores de riesgo cardiovascular convencionales (9).

Fisiopatología del daño miocárdico y vascular

Tanto la infección por el VIH como la terapia antirretroviral pueden afectar el sistema cardiovascular. Existen varios mecanismos implicados en la enfermedad cardíaca relacionada con el virus: toxicidad directa por el virus, infecciones oportunistas, respuesta inmune a la infección viral, cardiotoxicidad por drogas, deficiencias nutricionales, inmunosupresión prolongada (10).

Se han postulado diferentes vías para explicar el daño miocárdico observado en los pacientes VIH. Las células de la corteza cerebral y cardíacas pueden actuar como reservorio del virus por extensos períodos, aún luego del tratamiento antirretroviral, induciendo una liberación crónica de citoquinas citotóxicas, factor de necrosis tumoral α , interleuquina 1, 6, 10 y endotelina 1, que causan daño progresivo del tejido produciendo miocardiopatía y encefalopatía (10).

El daño neuronal, especialmente la alteración del sistema nervioso autónomo, potencia el daño funcional de las células miocárdicas por aumento de la actividad adrenérgica con mayor consumo de oxígeno y la down regulation de receptores beta adrenérgicos con disminución de la contractilidad, lo que explica por qué los pacientes con encefalopatía tienen mayor mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva (10).

Los anticuerpos cardíacos específicos (anticuerpo anti α miosina) han sido reportados en más del 30% de los pacientes con miocardiopatía por HIV. Estos hallazgos sugieren que la autoinmunidad es en parte responsable de la enfermedad cardíaca relacionada al virus, y que los anticuerpos podrían ser marcadores de disfunción ventricular izquierda (11).

Muchas de las alteraciones cardíacas observadas en pacientes VIH son secundarias a la terapia antirretroviral. Los análogos de la timidina (zidovudina y estavudina) y la didanosina se asocian con destrucción difusa de la ultraestructura mitocondrial y con la inhibición de la replicación del ADN mitocondrial. La acidosis láctica producida por la disfunción mitocondrial empeora la función de las células miocárdicas. Más recientemente la introducción de HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) se asoció a lipodistrofia/lipoatrofia, hiperlipidemia, insulinoresistencia y consiguiente

aumento de las complicaciones cardiovasculares. Este efecto se debe a la similitud de la región catalítica de la VIH proteasa (blanco de los inhibidores de las proteasas (IP) con dos proteínas humanas que regulan el metabolismo de los lípidos: la proteína 1 ligadora del ácido retinoico citoplasmático (CRABP-1) y la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP) (11).

La relación entre el grado de insulino resistencia y los niveles del receptor soluble del TNF α sugiere que un estímulo inflamatorio contribuiría al desarrollo de lipodistrofia asociada al VIH. Se ha sugerido que la lipodistrofia también puede relacionarse con el desbalance del sistema inmune que permanece aún luego del inicio de la triple terapia (12).

La desnutrición es común en los pacientes con VIH, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, lo que contribuye a aumentar el riesgo de disfunción ventricular. Se ha observado deficiencia de oligoelementos, selenio, vitamina B12, carnitina, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, todas asociadas al desarrollo de miocardiopatías (12).

Con respecto al daño vascular, los estudios sugieren que el HIV por sí mismo es un factor de riesgo para enfermedad coronaria. El estudio FRAM mostró que la infección por HIV se asociaba a un significativo engrosamiento de la íntima carotídea; y en el SMART trial se observó aumento de los niveles de dímero D e interleuquina-6 asociados a la viremia por HIV. Como se conoce con anterioridad, el estado proinflamatorio y protrombótico aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (12).

Otros estudios demostraron la asociación independiente entre bajos recuentos de linfocitos CD4 y el aumento de lesiones carotídeas. Los mecanismos de daño vascular asociados a la infección por HIV son: disfunción endotelial, alteraciones lipídicas, activación de células endoteliales por proteínas virales, desregulación del sistema inflamatorio citoquina-quemoquina, infección directa del endotelio o de las células del músculo liso vascular por el HIV, aumento de la formación del ateroma por los macrófagos activados, estado de hipercoagulabilidad (12).

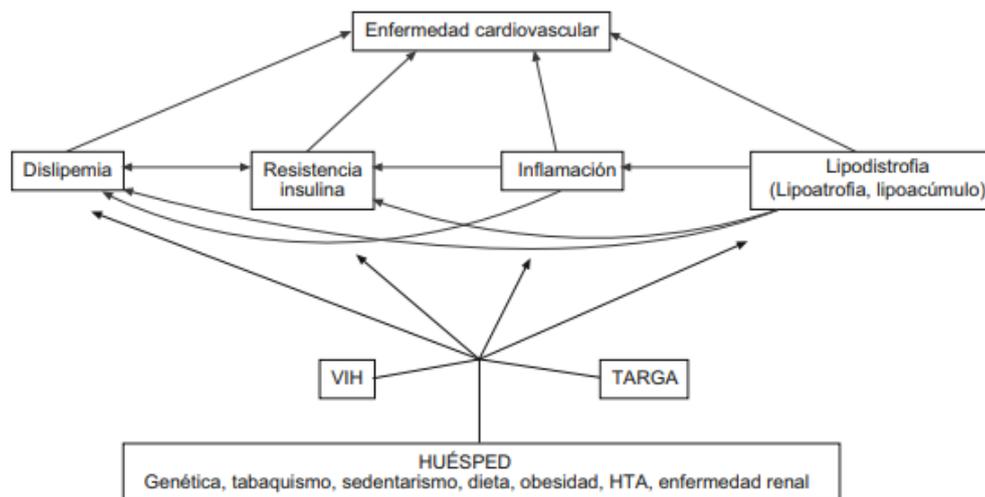
Riesgo de enfermedad cardiovascular en personas infectadas por el VIH

Parte del aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares asociado con la infección por VIH se debe a una mayor carga de factores de riesgo tradicionales, como tabaquismo, que es de 2 a 3 veces más frecuente en individuos con infección por VIH, y a la dislipemia y la resistencia a la insulina asociadas al uso de los inhibidores de la proteasa. En el estudio DATA sobre eventos adversos de medicamentos contra el VIH, la exposición a los inhibidores de la proteasa fue un factor predictivo independiente de infarto de miocardio; sin embargo, los principales factores predictivos fueron tabaquismo actual o anterior, sexo masculino, así como la edad y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (13).

La diabetes, la hipercolesterolemia y los niveles bajos de HDL también fueron factores predictivos independientes de IAM según otros estudios. En un reciente estudio observacional del Veterans Aging Study Virtual Cohort, los veteranos infectados por el VIH (en su mayoría hombres) tenían un riesgo relativo mayor de 50% de infarto agudo de miocardio en comparación con aquellos sin VIH, diferencia que persistió aún después del ajuste por los factores de riesgo tradicionales (13).

También se ha detectado una mayor prevalencia de arterosclerosis subclínica en estudios de caso-control, expresado por un aumento del espesor íntima-media carotídea, una mayor afectación vascular periférica y una mayor disfunción endotelial en los pacientes infectados respecto a población no infectada (14).

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 infectados. Dada su expectativa de vida, el impacto de la enfermedad ateromatosa puede resultar mayor que en los adultos (14).



Los pacientes con HIV tienden a presentar una disminución de los niveles de HDL y LDL con un aumento de los triglicéridos que tiende a correlacionarse con el grado de carga viral; y si bien no se conoce totalmente el mecanismo por el cual se produce este cambio en el perfil lipídico, se cree que podría deberse a que virus inhibe la salida de colesterol de los macrófagos humanos. Con la utilización del HAART lo que se observa es un aumento de los niveles de triglicéridos y LDL con poco cambio de los niveles de HDL (14).

Los inhibidores de las proteasas (ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir y lopinavir) producen hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, y se ha observado que incluso con bajas dosis de ritonavir se produce un aumento marcado de los valores de triglicéridos. Los inhibidores de las proteasas de nueva generación (darunavir, atazanavir) parecen producir grados menores de dislipemia (15).

Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (nevirapina, efavirenz) también producen un aumento de los niveles de LDL y triglicéridos pero acompañados de un aumento concomitante del HDL (15).

Los agentes análogos de los nucleósidos (tenofovir) se asociaron a un menor incremento de los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos pero sin beneficios sobre los niveles de HDL. La estavudina produce mayor dislipemia aunque ya no es considerado un agente de primera línea de tratamiento (15).

Los antagonistas de la CCR5 (zidovudina, lamivudina) también producen dislipemia, mientras que los inhibidores de la integrasa (raltegravir) parecen tener pocos efectos sobre el perfil lipídico (15).

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. Otros hábitos de vida no saludables como el sedentarismo y el consumo de tóxicos como el alcohol se suman a la alta prevalencia de dislipemia y resistencia a la insulina que presentan estos pacientes, todo lo cual contribuye a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Otros factores potencialmente importantes como el bajo estatus socioeconómico o la depresión no son reflejados en gran medida en la mayoría de los estudios (16).

También la lipodistrofia puede ser un factor que contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular por las alteraciones metabólicas que produce. La lipodistrofia es una distribución anómala de la grasa corporal secundaria fundamentalmente a determinados fármacos antirretrovirales y se caracteriza por la acumulación de grasa en abdomen, mamas y dorso (giba de búfalo) similar a lo observado en el síndrome metabólico. En ocasiones puede acompañarse de desaparición de la grasa de las extremidades y de la cara. La lipodistrofia se asocia a dislipemia y resistencia a la insulina y se postula que pueda existir cierta susceptibilidad genética para desarrollar lipodistrofia ya que no todos los pacientes desarrollan lipodistrofia a pesar de una exposición prolongada a estos fármacos potencialmente. El estudio Framingham evaluó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años resultando significativamente mayor en los pacientes infectados con VIH y esta forma de redistribución de la grasa corporal (16).

En los pacientes HIV deben determinarse los niveles de glucosa en ayunas antes de iniciarse la terapia antirretroviral y repetirla periódicamente después de cualquier cambio en la medicación. La intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia son considerados factores de riesgo cardiovascular en la población general, por lo cual en pacientes HIV con factores de riesgo o antecedentes familiares debe medirse la glucemia en ayunas y eventualmente realizar un test de tolerancia oral a la glucosa (17). El modo de transmisión de la infección por VIH es un factor importante a considerar por el riesgo de contraer infecciones concomitantes que agreguen un riesgo adicional. Así, los adictos a drogas parenterales en el 80 a 90% de los casos contraen infección por

hepatitis crónica C o B las cuales se conoce que se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la población no infectada (17).

Por último cabe destacar que en los países desarrollados, gracias a la eficacia del tratamiento antirretroviral, los pacientes infectados por VIH suelen tener una supervivencia prolongada conformando una población cada vez más numerosa. Según 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 y por lo tanto, serán candidatos a desarrollar las enfermedades propias del paso de los años en particular la enfermedad cardiovascular (17).

Factores relacionados con el VIH

La infección por el VIH produce disfunción endotelial debido a que las proteínas asociadas al HIV (gp120 y Tat) son tóxicas no sólo para las células miocárdicas sino para las células vasculares. El tono del músculo liso vascular se reduce ya en la primera semana después de la infección sugiriendo que la disfunción vascular precede el desarrollo de una inmunodeficiencia significativa, efecto que parece estar mediado por la desregulación del óxido nítrico endotelial y por la vasodilatación inducida por prostaciclina. La disfunción endotelial mejora con la terapia antirretroviral pero no retorna a la normalidad en el corto plazo (18).

Es bien conocido que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que interviene tanto en el desarrollo como en la progresión del proceso aterosclerótico. El curso de la enfermedad vascular puede acelerarse en pacientes con infección por HIV debido a que la aterogénesis es estimulada por monocitos-macrófagos. La inflamación vascular puede ser multifactorial y deberse a la inducción inmunológica por el HIV así como a la exposición a una variedad de xenoantígenos (HIV-1, agentes infecciosos -CMV- y drogas). La inflamación sistémica asociada al virus es un factor más que contribuye a la disfunción endotelial y se ha demostrado, en estudios *in vitro* e *in vivo*, que el VIH infecta a las células del músculo liso y promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias. También se ha constatado en experimentos animales 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 inflamación así como estrés oxidativo vascular y depleción del óxido nítrico (19).

Asimismo otro importante estudio, el ACTG 5152s, evaluó la función endotelial mediante la vasodilatación inducida por la nitroglicerina medida por eco doppler. Se siguió a los pacientes durante 6 meses con diferentes tratamientos antirretrovirales. 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 (19).

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 arterial. 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 (20).

Se ha publicado en diferentes trabajos que la infección por el VIH produce una reducción de colesterol HDL. 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 cómo 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 (20).

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 presentan 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 continuo. Este efecto perjudicial se asoció a la duración de la replicación incontrolada del virus. Un análisis exploratorio del estudio SMART también demostró un incremento en el colesterol total/HDL colesterol en relación con la terapia intermitente (21).

La replicación de virus del HIV puede activar la superficie endotelial en forma directa o por upregulation de citoquinas proinflamatorias. Los biomarcadores de activación endotelial están elevados en pacientes HIV comparados con controles no infectados.

Al suspender los antirretrovirales las moléculas solubles de adhesión de las células vasculares (sVCAM-1) aumentan y se correlacionan con el incremento de la replicación viral. Los niveles de VCAM-1 y del factor de von willebrand han disminuido con el tratamiento produciendo una disminución de la activación de la superficie endotelial (21).

Los pacientes sin tratamiento o con RNA viral detectable presentan disfunción endotelial (medido a través de la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo) que mejora luego de 6 meses de tratamiento asociado a disminución de los niveles de RNA viral. Sin embargo en los pacientes que llevan más de 5 años de tratamiento la alteración de la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo se asoció a la exposición de los inhibidores de la proteasa y la alteración de las lipoproteínas y la glucosa. Esto muestra la complejidad de la competencia de los riesgos de la replicación versus la TARV. El engrosamiento del espesor íntima media de la arteria carótida ha sido asociada tanto a inflamación vascular (niveles de sVCAM-1) como a la duración de la terapia antirretroviral (22).

En el estudio FRAM la infección por el virus fue asociada en forma independiente con un mayor espesor íntima media carotídea en un grado similar a la diabetes o al tabaquismo; la duración del uso de tenofovir se asoció con menor espesor íntima media carotídea (22).

Finalmente los pacientes HIV con carga viral indetectable siguieron teniendo un mayor espesor íntima media carotídea comparado con controles no infectados. Todo esto sugiere que la supresión completa de los niveles de RNA viral no revierte completamente la aterosclerosis acelerada de esta población (22).

En otro estudio aleatorizado canadiense, se evaluó como la interrupción del tratamiento antirretroviral afectaba a marcadores serológicos de inflamación vascular. Así, los pacientes que suspendieron 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 viral (23).

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 cardiovascular. No obstante, el estudio mostró un aumento de la citoquina inflamatoria factor de necrosis tumoral alfa, en consonancia con los cambios inflamatorios observados en otros estudios de interrupción del tratamiento antirretroviral. En definitiva, está 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 cardiovascular. Por este motivo, se han actualizado las guías clínicas y se aconseja iniciar precozmente el tratamiento antirretroviral a los pacientes de alto riesgo cardiovascular (23).

La infección por HIV promueve un estado procoagulante que puede ser responsable de algunas de las manifestaciones de enfermedad cardiovascular en el paciente VIH. El dímero D, el fibrinógeno y otros marcadores de coagulación (factor VIII y factor de von willebrand) son predictores de enfermedad cardiovascular y mortalidad en la población general. La actividad procoagulante podría ser por la replicación del virus y la activación inmune, pero también por otros mecanismos aún no bien descritos. En el estudio SMART se observó que los niveles altos de dímero D estaban fuertemente asociados con el riesgo de muerte por cualquier causa, y esta relación era mayor en pacientes HIV comparados con individuos no infectados (24).

En el estudio FRAM (Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection) mostró que los niveles altos de fibrinógeno basales en pacientes HIV fue un factor de riesgo independiente de aumento de mortalidad (24).

Otros datos epidemiológicos sugieren que el estado procoagulante asociado a la infección con el virus incrementa el riesgo para el desarrollo de eventos

cardiovasculares a corto plazo y este riesgo no está completamente controlado por el uso de antirretrovirales (24).

Estudios recientes sugieren que la infección por VIH es capaz de modular la actividad de la coagulación y de las plaquetas a través del factor tisular. Se observaron niveles elevados de factor tisular en pacientes VIH cuatro meses previos a un evento cardiovascular comparado con pacientes VIH que no presentaron eventos. En los pacientes con HIV existiría un aumento de la translocación microbiana a través de la barrera intestinal debido al daño permanente del tejido linfático de la mucosa lo cual contribuye a la activación inmunológica crónica observada en estos pacientes. Estos datos avalan la hipótesis que la replicación del VIH y la activación inmune producen coagulación y fibrinólisis en parte por up-regulation de la vía del factor tisular (25).

Además en los pacientes con VIH las plaquetas se activan en los sitios de infección o injuria e interactúan con monocitos, linfocitos y células endoteliales. En los pacientes no tratados la trombocitopenia es una clásica alteración hematológica que empeora con la progresión de la enfermedad. Los pacientes con trombocitopenia que iniciaron TARV (terapia antirretroviral) y disminuyeron la carga viral presentaron mejoría de la plaquetopenia (25).

La infección por VIH está frecuentemente vinculada al número de plaquetas en sangre lo que parecería facilitar el clearance y/o la diseminación del virus. La activación crónica de las plaquetas promueve la aterogénesis interactuando con la superficie endotelial lo que aumenta el riesgo de eventos aterotrombóticos agudos como el infarto de miocardio. Se ha demostrado que en los pacientes HIV en comparación con los no infectados existe mayor activación plaquetaria, liberación de quemoquina y mayor reactividad a epinefrina. Incluso en los pacientes tratados con carga viral indetectable y recuento plaquetario normal, los niveles de macropartículas plaquetarias (fragmentos de membrana celular liberados en la activación) fueron 80% mayores que en personas no infectadas (26).

Como ya se mencionó, la inflamación es otro mecanismo de riesgo para enfermedad cardiovascular asociada a HIV. La elevación de los niveles de proteína C reactiva

(predicador de riesgo cardiovascular en la población general), predice la progresión y la mortalidad por HIV, y se observó un aumento cuatro veces mayor de padecer IAM en los pacientes HIV con PCR elevada (26).

La infección no controlada se asocia con elevación de los marcadores de inflamación que disminuyen pero no se normalizan luego del tratamiento. La disfunción inmune, activación de linfocitos y la inflamación son signos de infección subtratada con progresión de la enfermedad. Existe una importante asociación entre la inflamación y la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. La elevación de los niveles de PCR (un reactante de fase aguda) y de la interleuquina 6, una citoquina liberada por monocitos y linfocitos que estimula la liberación de PCR por los hepatocitos, son dos predictores independientes de eventos cardiovasculares en la población general. Los dos se encuentran elevados en los pacientes infectados por HIV (27).

Los mecanismos causantes de la inflamación crónica y la liberación de citoquinas son complejos pudiendo ser resultado, en parte de la replicación viral (aun con bajos niveles intra tratamiento), a la activación y desregulación de leucocitos y/o al daño del sistema linfático gastrointestinal y ruptura de la barrera mucosa con el aumento de la translocación bacteriana (27).

A pesar del tratamiento efectivo la activación de la respuesta inmunológica crónica persiste en los pacientes con HIV. La contribución de los co-patógenos también puede acelerar la aterosclerosis en pacientes con HIV (27).

Factores relacionados con el tratamiento antirretroviral

Con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) la incidencia global de SIDA y la muerte relacionada con la infección por el HIV ha disminuido considerablemente (28).

A pesar de sus efectos adversos ya comentados, la discontinuación de la TARV trae aparejado un aumento de los biomarcadores asociados a activación endotelial (molecula-1 soluble de adhesión de células vasculares y p-selectina), inflamación sistémica (ligando 3 de quemoquina, PCR, IL-6) y activación de la cascada de coagulación (dímero D) (28).

Hace 10 años, con la introducción del TARGA y la aparición de los inhibidores de la proteasa (IP), se empezaron a comunicar casos de aterosclerosis precoz e infarto de miocardio en los pacientes infectados por el VIH. La relación temporal entre estos hechos sugirió cierta causalidad. El posible impacto cardiovascular de esta primera generación de IP (nelfinavir o ritonavir a altas dosis) era fundamentalmente debido a que producían importantes cambios metabólicos y alteraciones de la grasa corporal (28).

Los modelos experimentales sugieren distintos mecanismos por los cuales los inhibidores de las proteasas (IP) inducen disfunción endotelial: disminución de la producción o liberación de óxido nítrico, disminución de la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial y aumento de las especies reactivas al oxígeno (29).

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 clasificadas según su mecanismo de actuación. 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 de grasa corporal. 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. Las otras 3 familias más recientes ya comercializadas se consideran de un perfil más favorable dado que no han producido alteraciones metabólicas en los estudios iniciales y en voluntarios sanos, 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 cardiovascular dado que el receptor CCR5 media en el proceso de aterosclerosis (30).

El tratamiento antirretroviral en términos generales, aumenta el colesterol total, LDL y HDL, aunque 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). Típicamente los IP producen un aumento de los triglicéridos el cual es directamente proporcional a la dosis de ritonavir. El incremento de triglicéridos también puede ocurrir con otros fármacos como los análogos de la timidina (en comparación con los no timidinas) y efavirenz (en comparación con nevirapina) (30).

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 los 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, sino también a la disminución de marcadores pro-coagulantes y de un menor estrés oxidativo. La resistencia a la insulina puede ser causada por medicamentos específicos in vitro, incluyendo indinavir y otros de primera generación de IP. Indinavir, incluso con una sola dosis, causa resistencia a la insulina en voluntarios sanos. Por el contrario, atazanavir potenciado o no con ritonavir, no modifica significativamente la sensibilidad a la insulina en voluntarios sanos. 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; posiblemente estas discrepancias están 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 análogos de la timidina. Los NRTI análogos de la timidina, como son la estavudina y la zidovudina, 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 inician tratamiento con didanosina o los análogos de timidina presentan un mayor riesgo de diabetes mellitus (31).

Múltiples estudios de diferente índole han evaluado la contribución directa de TARGA o de antirretrovirales específicos para el riesgo de eventos cardiovasculares. Sus resultados han sido controvertidos, que van desde ningún impacto a un mayor riesgo con la exposición de IP (en comparación con los NNRTI). Estos resultados contradictorios pueden deberse a las limitaciones de estudio ya que 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 carecen de un grupo control de individuos no infectados por VIH. 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), la incidencia de infarto de miocardio es baja (3,5 casos por 1.000 personas al año) 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, lo que sugiere que una proporción sustancial del riesgo atribuido a los IP no se puede explicar exclusivamente por las alteraciones lipídicas (32).

Más recientemente, la cohorte del estudio DAD evaluó la contribución de cada uno de los NRTI en el riesgo de infarto de miocardio 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 cardiovasculares. El aumento de riesgo no se atribuye a

los cambios de lípidos, según los dos estudios. En el estudio SMART 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 triadenosina (ATP) y difosfato (ADP) presentes en las células endoteliales vasculares (33).

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 abacavir ni tampoco un aumento de los marcadores inflamatorios en un ensayo clínico aleatorizado en el que 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 terapia. 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 (34).

Estudios de imágenes para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH

Eco Doppler Carotídeo

El aumento del grosor de la íntima media carotídea se asocia con una prevalencia de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo, así como con un mayor riesgo de infarto de miocardio futuro y accidente cerebrovascular. La presencia de placa carotídea también se asocia con un mayor riesgo de futuros eventos de enfermedad cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo tradicionales. La progresión del grosor de la íntima media carotídeo en el seguimiento también se ha utilizado como un marcador de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes bajo tratamiento con medicamentos antihipertensivos y estatinas (35).

Más de 20 estudios observacionales han medido el grosor de la íntima media carotídeo en individuos con VIH y otros evaluaron la presencia de placas carotídeas. En un metanálisis que incluyó la mayoría de estos estudios, el grosor de la íntima media carotídea de individuos con infección por VIH fue en promedio 0,04 mm mayor que el de los individuos sin infección por VIH (35, 36).

En el estudio FRAM (Estudio de la redistribución de la grasa y el cambio metabólico), la diferencia media en el grosor de la íntima media de la arteria carótida común entre los pacientes de control infectados por el VIH y los no infectados fue de 0.033 mm. Además de la infección por VIH, estos investigadores también demostraron efectos independientes de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales en el grosor de la íntima media carotídea (37).

En resumen, los factores de riesgo tradicionales se asocian sistemáticamente con el grosor de la íntima media carotídea en individuos infectados por el VIH. La infección por VIH parece estar asociada con un grosor de la íntima media carotídeo mayor y de una magnitud que es compatible con lo observado en estudios observacionales que demuestran un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en individuos con infección por VIH (37).

TC cardiaca: Calcio arterial coronario y Angiotomografía

La presencia y la cantidad de calcio arterial coronario son predictores potentes e independientes del riesgo de eventos cardiovasculares en la población general. En un gran estudio epidemiológico, el valor predictivo del score de calcio coronario para la incidencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular superó el del grosor de la íntima media carotídea y la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial (38).

Sin embargo, estos resultados no se reprodujeron en los 5 estudios que compararon el valor predictivo del score de calcio coronario entre pacientes VIH positivos versus negativos, lo que se atribuyó a diferentes limitaciones de estos estudios (38, 39).

Estudios observacionales posteriores han demostrado asociaciones independientes entre el calcio coronario y el aumento de la edad, la hiperapobetalipoproteinemia, la proteína C reactiva y el síndrome metabólico en pacientes infectados con VIH. De manera similar, un estudio multicéntrico de SIDA también demostró que el aumento de la edad era el factor de predicción más fuertemente asociado con la presencia de calcio coronario entre las personas infectadas por el VIH y las no infectadas, reflejo probablemente del tiempo de evolución de la infección VIH. Otro estudio informó que, además de los factores de riesgo tradicionales, el estado serológico del VIH (carga viral <50 copias/ml) y el consumo de cocaína se asociaron con la presencia de calcio arterial coronario entre los afroamericanos (39).

Dado que la mayoría de los estudios que midieron el calcio coronario en individuos infectados por el VIH incluyó sujetos relativamente jóvenes (edad media <50 años), era de esperar que tuvieran tasas bajas de score de calcio, debido a que la aparición de calcio en la evolución del proceso aterosclerótico es posterior al engrosamiento de la pared arterial. En consecuencia, en un estudio que comparó la presencia de calcio arterial coronario y el grosor de la íntima media carotídea en individuos infectados por el VIH, más de un tercio de los pacientes con VIH con calcio arterial coronario indetectable había aumentado considerablemente el grosor de la íntima media carotídea, lo que sugiere que el grosor de la íntima media carotídea puede ser un indicador sensible de enfermedad vascular subclínica (39).

Recientemente, la angiotomografía coronaria ha hecho aportes significativos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por VIH, ya que puede identificar tanto placas calcificadas como no calcificadas. Las anomalías metabólicas en los pacientes con VIH se asocian específicamente con un aumento de la calcificación de la arteria coronaria, mientras que el VIH mismo u otros factores pueden asociarse con el desarrollo de lesiones no calcificadas. En este punto la angiotomografía identificó una mayor prevalencia de placas en individuos VIH positivos debido a que estos pacientes tienen una mayor prevalencia de segmentos de placa no calcificados (39).

El estudio multicéntrico de cohorte del SIDA describió los resultados de la angiotomografía en 343 hombres infectados por el VIH y en 176 hombres VIH negativos. La positividad del VIH, así como la diabetes, la dislipemia y la hipertensión se asociaron de forma independiente con la extensión de la placa no calcificada. Por otra parte el recuento de CD4, el uso prolongado de terapia antirretroviral durante más de 10 años y el ARN de VIH detectable se asociaron con la presencia de estenosis coronarias mayores del 50% (40).

Por lo tanto, una mayor carga de placa no calcificada identificada por la angiotomografía podría explicar la asociación débil e inconsistente descrita previamente entre presencia de calcio coronario y estado serológico del VIH (40).

Además de los factores de riesgo tradicionales, el VIH, el estado serológico, el uso de cocaína, estavudina o lamivudina, y la zidovudina también se han identificado como asociados independientes de estenosis coronaria significativa (40).

En resumen, el calcio coronario no parece ser una herramienta de investigación adecuada para estudiar la carga de enfermedad arterial en adultos jóvenes con infección por VIH. Los hallazgos recientes de la angiotomografía que demuestran consistentemente un aumento de la aterosclerosis coronaria no calcificada entre los pacientes más jóvenes con infección por VIH sugieren que la angiotomografía coronaria es una herramienta de investigación valiosa para evaluar las causas y el alcance de la aterosclerosis subclínica en individuos con infección por VIH (40).

Pruebas de reactividad de la arteria braquial

La ecografía de la arteria braquial se puede usar para evaluar la vasodilatación mediada por flujo, un marcador de la función endotelial que predice el riesgo de enfermedad cardiovascular en el futuro (41).

Como un biomarcador sensible y de rápida respuesta, la prueba de reactividad de la arteria braquial ha desempeñado un papel importante en la evaluación de la fisiopatología arterial de la infección por VIH y sus tratamientos en el riesgo de enfermedad cardiovascular (41).

Los estudios que utilizan pruebas de reactividad de la arteria braquial han demostrado sistemáticamente que los pacientes con infección por VIH tienen disfunción endotelial en relación con los pacientes sin infección por VIH (41).

En un estudio de casos y controles de niños (edad media 11 años), la vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial fue significativamente menor en los pacientes infectados por el VIH en comparación con los pacientes control y fue peor entre los niños tratados con inhibidores de la proteasa (41).

En los niños, la disfunción endotelial estaba presente incluso después del ajuste para el diámetro inicial y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales, incluida la proteína C reactiva. En adultos, los estudios de casos y controles que evaluaron los efectos de la infección por VIH en la vasodilatación mediada por flujo tuvieron resultados inconsistentes (41).

Cada uno de estos estudios ha sido relativamente pequeños, el más grande incluye solo 83 personas infectadas con VIH, y las características de la población, así como las técnicas de imagen han variado entre los estudios. Una amplia gama de factores de riesgos se han asociado (aunque de manera inconsistente) con la vasodilatación mediada por el flujo deficiente entre los pacientes con VIH, incluidos los niveles de lipoproteínas, la carga viral del VIH, el recuento de linfocitos T CD4, el uso de drogas

por vía intravenosa, la presión arterial sistólica, los marcadores del metabolismo insulina-glucosa y presencia de síndrome metabólico, entre otros (41).

En un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado de 82 individuos sin tratamiento antirretroviral (media de edad de 35 años) aleatorizados a 3 regímenes de terapia antirretroviral iniciales, la vasodilatación mediada por flujo mejoró después de 4 y 24 semanas de terapia antirretroviral (42).

El cambio en la vasodilatación mediada por flujo después de 24 semanas de iniciar el tratamiento antirretroviral se asoció inversamente con el cambio en los niveles de ARN del VIH. Sugieren, como lo han hecho otros, que la alta carga viral causa disfunción endotelial y que el tratamiento de la viremia mejora la disfunción endotelial asociada con la infección por VIH (42).

En conjunto, los estudios de reactividad de la arteria braquial sugieren que, en individuos con infección por VIH y replicación viral activa, los efectos beneficiosos de la terapia antirretroviral superan los efectos adversos potenciales de clases específicas de medicamentos o efectos metabólicos adversos, como aumentos en los lípidos o cambios en el metabolismo de insulina-glucosa (42).

Los estudios de reactividad de la arteria braquial que evaluaron los efectos de los inhibidores de la proteasa del VIH en la vasodilatación mediada por flujo también tuvieron resultados mixtos. Sin embargo, dos estudios aleatorizados que utilizaron la prueba de reactividad de la arteria braquial evaluaron los efectos de cambiar a los pacientes de los primeros inhibidores de la proteasa a atazanavir, un inhibidor de la proteasa con menos efectos metabólicos adversos; no mostraron mejoras en la vasodilatación mediada por flujo a pesar de las mejoras en los lípidos (43).

Sin embargo, dos estudios aleatorizados demostraron mejoras en la función endotelial en pacientes con infección por VIH con dislipidemia que recibieron estatinas. Finalmente, los datos observacionales sobre los efectos del abacavir en la vasodilatación mediada por flujo también han tenido resultados divergentes. Un estudio de un solo centro de 61 pacientes infectados por VIH tratados y suprimidos encontró que los que

tomaban abacavir tenían una vasodilatación mediada por flujo más baja; sin embargo, un estudio de 148 individuos que inicialmente fueron asignados al azar a abacavir o tenofovir no encontró vasodilatación mediada por flujo más bajo entre los que tomaron abacavir (43).

En resumen, los resultados de los estudios de prueba de reactividad de la arteria braquial sugieren que la infección por VIH no tratada y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales empeoran la vasodilatación mediada por flujo y que el inicio de la terapia antirretroviral y el tratamiento de la dislipidemia con estatinas mejoran la vasodilatación mediada por flujo. Desconectar a los pacientes de los inhibidores de la proteasa o intensificar el tratamiento antirretroviral no mejora la función endotelial. Aunque la iniciación de terapia antirretroviral mejora la función endotelial, la vasodilatación mediada por flujo sigue siendo anormal incluso en el contexto de una infección por VIH tratada y suprimida (43).

Tomografía por Emisión de Positrones

La evidencia sugiere que además de los factores de riesgo tradicionales, la inflamación desempeña un papel fundamental en el aumento del riesgo cardiovascular de los pacientes infectados con VIH tratados y suprimidos. Un estudio observacional de más de 70,000 sujetos (487 infectados con VIH) demostró que el aumento de la proteína C reactiva y la infección por VIH se asociaron de forma independiente con la incidencia de IAM (42).

Además, el estudio SMART encontró que la interrupción del tratamiento antirretroviral en la infección crónica por VIH fue seguida de un aumento de los niveles de interleucina-6 y de dímero D, y que estos biomarcadores se asociaron con un incremento de la mortalidad por todas las causas y en la ocurrencia de eventos cardiovasculares (42).

Estas observaciones están respaldadas por la mejoría observada en la vasodilatación mediada por el flujo braquial luego del inicio de la terapia antirretroviral, su asociación

inversa observada con la carga de ARN del VIH, así como la relación existente entre marcadores elevados de activación de células T y prevalencia de placa carotídea (42). Sin embargo, tanto el eco doppler como la TC no son capaces de identificar directamente la inflamación vascular (43).

La captación de la 18-fluorodeoxiglucosa por los macrófagos arteriales se puede usar para obtener imágenes de la inflamación arterial y la formación temprana de ateroma utilizando la tecnología PET TC. En un estudio de prueba, se compararon 5 individuos VIH negativos con 9 individuos infectados por VIH con viremia suprimida con terapia antirretroviral, los cuales tenían una mayor captación de 18-fluorodeoxiglucosa en las arterias carótidas (43).

En otro estudio de corte transversal, se compararon 27 individuos infectados con VIH con 2 grupos de control no infectados con VIH, con y sin enfermedad aterosclerótica conocida. La captación aórtica de 18FDG en el PET fue significativamente mayor en individuos con VIH en comparación con ambos grupos control (43).

La captación aórtica de 18FDG en el PET se correlacionó con los niveles de sCD163, un marcador de activación de monocitos y macrófagos que rastrea los niveles de ARN del VIH y se asocia con marcadores celulares de activación inmune. Sin embargo, tanto la proteína C reactiva como el dímero D no se asociaron con sCD163, placa coronaria o captación de 18FDG en el PET (43).

Presentación clínica

El espectro clínico de enfermedad coronaria en pacientes infectados por VIH es similar al de pacientes no infectados por VIH, con diversas presentaciones clínicas que incluyen isquemia silente, angina crónica estable y síndrome coronario agudo, siendo esta última la forma clínica más frecuente (44).

En estudios publicados sobre síndrome coronario agudo en pacientes infectados por el VIH, el paciente típico es un hombre joven (<50 años de edad en >90% de los casos), tabaquista y dislipémico, con una prolongada duración de enfermedad por VIH (> 8 años) y que se haya bajo terapia antirretroviral, la cual incluye generalmente un inhibidor de la proteasa (44).

En estos estudios, la presentación más frecuente del SCA es el IAM con elevación del segmento ST (29% a 64%), seguido por el IAM sin elevación del segmento ST (20% a 48%) y la angina inestable (18% a 46%). Los hombres se ven afectados más frecuentemente, tal como ocurre en la población general, representando entre el 81% y el 97% de las cohortes (44).

Características angiográficas

La extensión de la enfermedad coronaria es variable según los diferentes estudios: enfermedad de 1 vaso entre el 35% y el 56%; 2 vasos del 8% a 28%; y enfermedad de 3 vasos 13% a 76% (44).

El porcentaje de pacientes con estenosis coronaria no significativa es bajo (3% a 14%) lo que permite concluir que la gran mayoría de los pacientes HIV positivo estudiados a propósito de síntomas sugestivos presentan enfermedad coronaria significativa. En el estudio de Hsue y col. se observó que los pacientes no infectados tenían enfermedad coronaria más extensa que los pacientes infectados por el VIH, sin embargo, los resultados no se ajustaron por edad lo que no permite sacar conclusiones sobre este aspecto. De todas maneras, en los estudios con pacientes control de la misma edad, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (44).

El principal método de revascularización utilizado según lo informado en estas publicaciones fue la angioplastia (25% a 76%) seguido de la cirugía de bypass (4% a 18%). El farmacológico como único tratamiento se empleó sólo en el 10% a 20% de los casos (44).

Pronóstico del síndrome coronario agudo

El pronóstico de los pacientes infectados por el VIH durante la fase aguda del síndrome coronario agudo se ha evaluado sólo en algunos estudios. La tasa de mortalidad hospitalaria varió de 0% a 8%, y no se encontraron diferencias en términos de insuficiencia cardíaca y reinfarto cuando se incluyó un grupo de control. Sin embargo, cuando se realizó un seguimiento a largo plazo, los pacientes infectados con VIH mostraron una mayor tasa de eventos isquémicos recurrentes en comparación con los controles, aunque la mortalidad cardiovascular y total a largo plazo no difirió. En el estudio PACS (pronóstico del síndrome coronario agudo en pacientes infectados por VIH), el síndrome coronario agudo recurrente fue más frecuente en pacientes infectados por VIH en comparación con pacientes no infectados. Después de 3 años de seguimiento de esta cohorte, el estado del VIH y los parámetros lipídicos fueron los únicos factores predictivos independientes del síndrome coronario agudo recurrente (45).

Resultados de los procedimientos de revascularización

Con respecto al pronóstico de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria, la alta tasa inicial de éxito del procedimiento parece ser similar a la observada en el resto de los pacientes. La tasa de trombosis aguda y tardía del stent son bajas (entre el 1% y el 4%) y no difirieron entre los pacientes infectados por el VIH y los no infectados en 2 estudios que analizaron específicamente este punto final. La tasa de reestenosis clínica se ha evaluado en algunos estudios con una amplia variación estadística que va del 9% al 52%, lo que impide sacar alguna conclusión (45).

Ren et al. en un estudio de un solo centro en California, comparó la tasa de reestenosis clínica entre pacientes infectados por el VIH y no infectados que se sometieron a una angioplastia coronaria con stents convencionales o stents liberadores de fármacos. Los investigadores descubrieron que los stents farmacológicos disminuyeron la tasa de eventos cardíacos adversos mayores en ambos grupos en alrededor del 60% en comparación con los pacientes no infectados con VIH que recibieron stents de metal después de un seguimiento de 3 años, sin un aumento en la tasa de la trombosis del stent. Concluyeron que los stents liberadores de fármacos son tan seguros y tan eficaces en la población infectada por el VIH como en la población general. Además la presencia de VIH no aumento la reestenosis de la lesión diana o de eventos cardíacos adversos mayores a corto plazo tras la angioplastia, en comparación con la población sin VIH. Recientemente, un metaanálisis mostró que los pacientes infectados por VIH con síndrome coronario agudo tienen a largo plazo un riesgo significativo de infarto y de necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización (45).

Con respecto a la cirugía de revascularización miocárdica, sólo unos pocos estudios han incluido pacientes infectados con VIH. Estos estudios demostraron que los periodos inmediatos y alejados después de la cirugía de revascularización se acompañan de una baja tasa de complicaciones y no difieren de los resultados en pacientes no infectados por el VIH y lo mismo con respecto a la tasa de muerte cardiovascular. Por otra parte, la cirugía de revascularización no tuvo efectos inmunosupresores ni empeoró el pronóstico de los pacientes con VIH (45).

Prevención y tratamiento

La estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH debe evaluarse antes y durante el tratamiento con terapia antirretroviral. El monitoreo y control de los factores de riesgo es imprescindible y debe formar parte integral del cuidado de los pacientes infectados con VIH a fin de reducir el riesgo cardiovascular (44).

Se han publicado directivas con las medidas de reducción del riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH y que en general son las mismas que se aplican a la población general pero poniendo énfasis en el tratamiento agresivo de la dislipemia aterogénica que se encuentra con frecuencia en los pacientes infectados por el VIH que reciben terapia antirretroviral. Las concentraciones séricas de lípidos, en particular los triglicéridos, deben evaluarse en el paciente en ayunas antes de comenzar el tratamiento con terapia antirretroviral, 3 a 6 meses después del inicio, y luego anualmente (44).

La terapia hipolipemiante debe prescribirse con precaución en pacientes infectados por el VIH debido a la interacción potencialmente grave entre las estatinas y los fibratos, así como con los inhibidores de las proteasas. Dado que los inhibidores de las proteasas y el ritonavir inhiben principalmente la vía del citocromo P450 esto podría aumentar la toxicidad de algunas estatinas ya que varias de ellas también se metabolizan a través de la vía del citocromo P450 (44).

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos (por ejemplo, efavirenz) son inductores de la vía del citocromo P450 y podrían reducir la eficacia de las estatinas (44, 45).

Cuando a un paciente infectado con VIH que toma un inhibidor de la proteasa se le indica una estatina, es preferible utilizar pravastatina, fluvastatina, atorvastatina o rosuvastatina en dosis bajas ya que estas estatinas tienen un bajo riesgo de interacción con los inhibidores de la proteasa. Es debatible si se debe cambiar un inhibidor de la proteasa a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos o a un nuevo fármaco, como la integrasa o los inhibidores del receptor 5 de quimiocina cuando

hay dislipidemia, para evitar la terapia adyuvante con una estatina. De hecho, los médicos que tratan a los pacientes infectados por el VIH tienen varias opciones terapéuticas en este contexto: continuar la terapia con los inhibidores de las proteasas y agregar una estatina o cambiar el inhibidor de la proteasa a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos o a un nuevo fármaco, como un inhibidor de la integrasa. No se han realizado ensayos que comparen las 2 estrategias en términos de prevención cardiovascular (45).

El impacto en los lípidos al cambiar los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleosidos de primera generación a los de segunda generación es bajo (ya que son menos proaterogénicos), y se desconoce el impacto beneficioso asociado en la cardiopatía coronaria. Los fibratos deben prescribirse cuando la concentración de triglicéridos es superior a 500 mg/dl. En este caso, las mediciones de colesterol de lipoproteínas de no alta densidad, apolipoproteína B o ambas pueden ser útiles porque la medición de colesterol de lipoproteínas de baja densidad puede subestimar el verdadero riesgo de enfermedad coronaria, especialmente en pacientes lipodistróficos (45, 46).

El ezetimibe puede ser útil y es bien tolerado para lograr el objetivo de lipoproteínas de baja densidad en asociación con una estatina, ya que los pacientes infectados por el VIH son susceptibles al dolor muscular aún antes de la prescripción de estatinas. Los pacientes varones de más de 45 años y las mujeres de más de 55 años con hipertensión, diabetes o enfermedad coronaria prematura son candidatos para el tratamiento hipolipemiante. En la prevención secundaria, se necesita una investigación más a fondo si la terapia con inhibidores de las proteasas debe interrumpirse después de un síndrome coronario agudo y si la terapia antirretroviral, si es virológicamente posible, debe cambiarse a una clase de medicamentos con un mejor perfil aterogénico (46, 47).

Con respecto a la hipertensión, los bloqueantes del sistema renina angiotensina deben ser la primera terapia debido a sus efectos protectores en la vasculatura, en el metabolismo de la glucosa y en la función renal (47).

La prescripción de medicamentos antiplaquetarios como la aspirina, el clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor deben seguir las mismas pautas para la población general. En la

prevención primaria, se debe administrar aspirina si el nivel de riesgo de enfermedad coronaria es alto y en ausencia de contraindicaciones. Recientemente, se han planteado preguntas sobre la función y la actividad de las plaquetas en pacientes infectados por el VIH. Una interacción potencial entre ritonavir y prasugrel se ha encontrado recientemente (al disminuir su actividad) in vitro. El ticagrelor se metaboliza por la vía del citocromo P450 y no debe prescribirse en pacientes infectados por el VIH que se someten a una terapia con inhibidores de las proteasas, especialmente ritonavir (un potente inhibidor de esta vía) (47).

Conclusiones

La enfermedad cardiovascular asociada al VIH es causada por una compleja trama donde interaccionan factores asociados al virus, al huésped y a la terapia antirretroviral. El riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH es mayor en comparación con las personas no infectadas. Este hecho se debe en parte a una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos en estos pacientes. Además, la infección por el VIH contribuye a incrementar este riesgo a través de la activación inmunológica, la inflamación y la inmunodeficiencia. También, aunque de una forma más modesta, el tipo de tratamiento antirretroviral puede contribuir a un mayor riesgo cardiovascular principalmente a través de sus alteraciones metabólicas, los cambios a nivel corporal y por medio de otros factores actualmente poco definidos. Desde una perspectiva exclusivamente cardiovascular, los beneficios de tratamiento antirretroviral superan cualquier riesgo potencial que puedan acarrear.

El balance entre los riesgos y beneficios de cada uno y el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, serán de utilidad para seleccionar la terapéutica más adecuada.

En las próximas décadas y debido al control cada más eficaz de esta infección, la enfermedad cardiovascular asociada al VIH será cada más prevalente. En este contexto deberán reforzarse las medidas de prevención de los factores de riesgo modificables, como una parte integral del cuidado de estos pacientes. Será necesario además del TARGA, nuevos tratamientos dirigidos al control de la inflamación y de los factores procoagulantes a fin de disminuir el riesgo cardiovascular prematuro.

Es probable que los tratamientos empleados para la prevención cardiovascular en la población general tengan utilidad y efectividad también en los pacientes HIV, especialmente los agentes vasoprotectores y aquellos con actividad antiinflamatoria y antiplaquetaria (inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes de los receptores de angiotensina, estatinas y aspirina).

Éstos agentes podrían ser beneficiosos aún en los pacientes en tratamiento antirretroviral y carga viral indetectable pero que continúan en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular por inflamación crónica y trombogénesis persistente.

Los estudios de imágenes son una herramienta útil para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por VIH así como para explorar sus causas. El eco doppler carotídeo, la TC coronaria y, más recientemente, la PET con 18FDG han proporcionado información importante sobre la prevalencia y la fisiopatología del riesgo de enfermedad cardiovascular asociada con el VIH. Los hallazgos de estos estudios brindan información sobre el sustrato anatómico patológico que permite explicar la tasa aumentada de eventos cardiovasculares en los estudios observacionales confirmando la asociación de infección por VIH y riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

La evaluación de nuevas estrategias para prevenir la enfermedad coronaria en pacientes infectados por el VIH es hoy motivo de preocupación creciente. La forma más frecuente de presentación clínica es en síndrome coronario agudo cuyo manejo debe seguir las mismas recomendaciones que para la población general, con especial precaución debido a la posibilidad de interacciones entre medicamentos, particularmente con las estatinas y los inhibidores de las proteasas.

Caso clínico

Sexo: Femenino.

Edad: 45 años.

FRC:

Dislipemia (Colesterol total 220, LDL 140, HDL 25, Triglicéridos 300).

Ex tabaquista (hace 2 años).

Antecedentes familiares:

Madre: ACV.

Padre: HTA + dislipemia.

Hermanos: Desconoce.

Antecedentes Personales:

VIH positivo tratada hace 10 años inicialmente con zidovudina, lamivudina e indinavir. Con viremia persistente por lo que 12 meses antes del cuadro actual se cambió el régimen a tenofovir, emtricitabina y lopinavir reforzado con ritonavir. Control de hace 3 meses con carga viral indetectable. CD4 650.

Varias internaciones por NAC y candidiasis oral (ultima hace 2 años).

Lipoatrofia facial asociada a la terapia antirretroviral (hace 6 años).

Hepatitis C.

Motivo de consulta: Disnea y dolor precordial.

Cuadro clínico:

Refiere disnea en CF II de unos meses de evolución que dos semanas previas al ingreso progresa a CF IV acompañada de dolor precordial opresivo de intensidad 7/10 que se irradia a cuello además de náuseas y diaforesis.

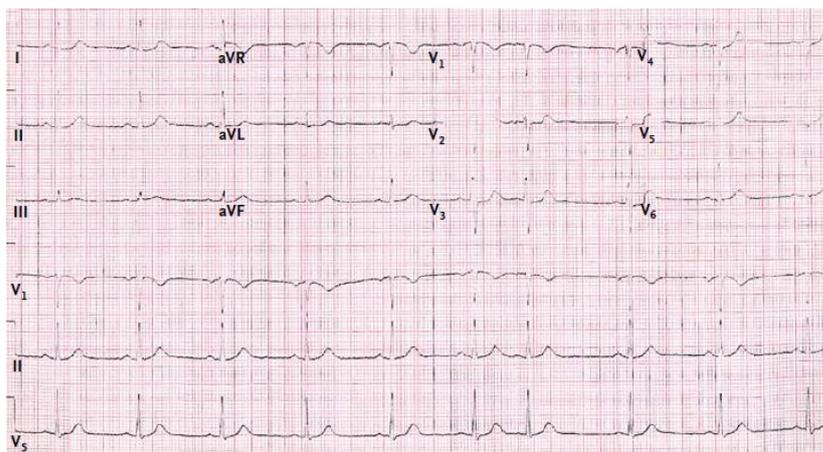
Al momento del ingreso al hospital se encontraba asintomática, sin angor ni disnea. Signos vitales y saturación de oxígeno normales. Llamaba la atención la presencia de rales crepitantes en ambas bases pulmonares.

En el análisis de laboratorio presentó ligera leucocitosis (GB 13.000), CPK y troponina I en valores normales. Potasio 3.5 - Fósforo 2.2. Los resultados de las pruebas de

coagulación y función renal fueron normales, al igual que los niveles de otros electrolitos y calcio.

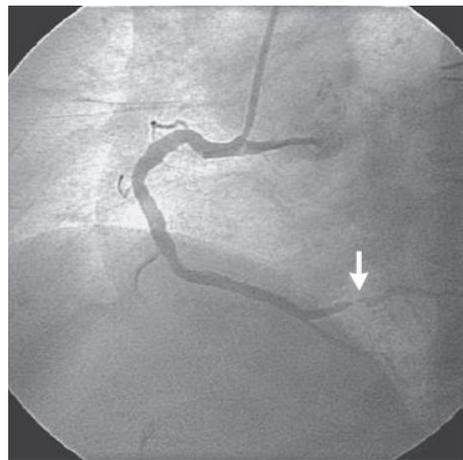
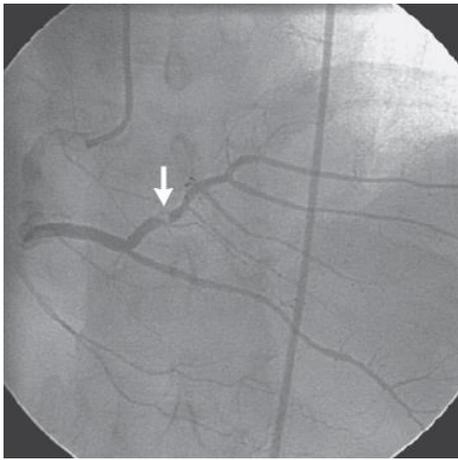
La radiografía de tórax mostró una imagen sugestiva de atelectasia mínima o cicatrización en la base pulmonar izquierda, sin evidencias de neumonía focal. El corazón y el mediastino eran de características normales.

El electrocardiograma mostró ritmo sinusal a una frecuencia de 60 latidos por minuto, extrasístoles supraventriculares y cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T.

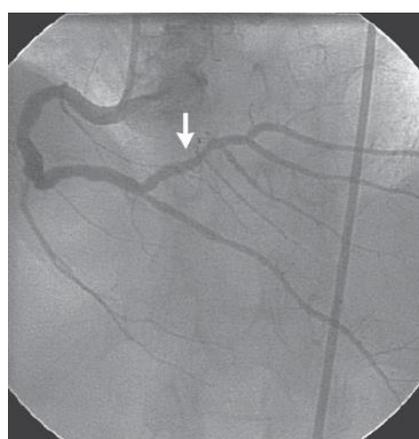
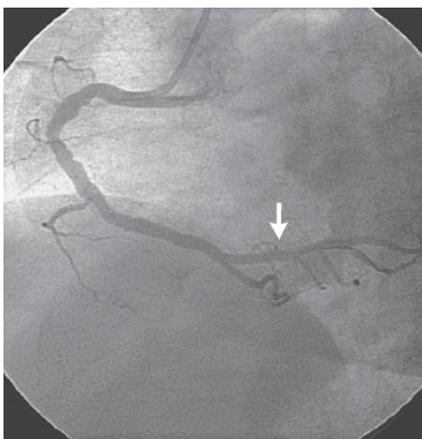


A los 30 minutos posteriores a la obtención del ECG volvió a presentar dolor precordial intenso acompañado de elevación del segmento ST (≤ 5 mm) en las derivaciones II, III, aVF, V5 y V6 y depresión del segmento ST (≤ 5 mm) en las derivaciones D I, aVL, V1, V2 y V3. El dolor de pecho de la paciente se resolvió espontáneamente. Se le administró aspirina, heparina, clopidogrel y metoprolol. Los ECG posteriores mostraron normalización de los segmentos ST, seguidos de elevaciones transitorias del segmento ST en ausencia de dolor.

Debido a la recurrencia de la isquemia se decidió realizar una cinecoronariografía de urgencia que mostró una coronaria derecha dominante con una obstrucción del 30% a nivel del origen de la arteria descendente posterior y otra del 90% en la rama posteroventricular. El resto del árbol coronario no presentaba lesiones.



Se indicó la colocación de un stent convencional, 2.5 mm por 12 mm, en la rama posteroventricular, con excelente resultado angiográfico, con flujo TIMI 3 y sin estenosis residual.



En pacientes que presentan infarto agudo de miocardio, es común que los niveles iniciales de marcadores cardíacos estén por debajo de los valores de corte para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, como ocurrió en este caso. Actualmente se recomienda medir el nivel de troponina al ingreso y nuevamente a las 8 horas y 16 horas después. Estos biomarcadores han reemplazado a la CK y CKMB por su mayor sensibilidad en particular la Troponina ultrasensible.

En esta paciente se diagnosticó un infarto agudo de miocardio Inferoposterior por accidente de placa en la coronaria derecha, único vaso afectado. Se le realizó una angioplastia coronaria con stent que fue exitosa, y quedó medicada con aspirina, clopidogrel, metoprolol y atorvastatina con buena evolución intrahospitalaria.

Un ecocardiograma en el día del alta mostró una función sistólica ventricular izquierda normal y sin anomalías en el movimiento de la pared.

Tres semanas después del alta, la paciente se sometió a una prueba de esfuerzo que mostró una excelente tolerancia al ejercicio, sin evidencia de isquemia residual. Se cambió su régimen antirretroviral, con el reemplazo de lopinavir-ritonavir por atazanavir ritonavir, y sus niveles de lípidos se redujeron marcadamente con atorvastatina. Hasta el momento, no presenta evidencias clínicas de isquemia cardíaca recurrente.

Discusión del caso

Aunque el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria de este paciente debe ser similar al tratamiento de la enfermedad arterial coronaria en un paciente VIH negativo, hay varios factores importantes relacionados con el VIH que deben considerarse.

Primero, la paciente necesita un tratamiento agresivo de su dislipidemia, con especial cuidado a las posibles interacciones de los medicamentos entre los antirretrovirales y los agentes hipolipemiantes. En segundo lugar, su régimen antirretroviral debe modificarse para minimizar los efectos secundarios metabólicos perjudiciales de los medicamentos. En tercer lugar, debe ser examinada y tratada por otras causas reversibles de enfermedad cardiovascular, muchas de las cuales se manifiestan con frecuencia en pacientes infectados por el VIH.

La dislipidemia es un problema particularmente común en pacientes infectados por el VIH. Los pacientes infectados por el VIH que no reciben tratamiento antirretroviral a menudo tienen anomalías de lípidos, como niveles elevados de triglicéridos, LDL alto y niveles bajos de colesterol HDL.

Después del inicio de la terapia antirretroviral, las anomalías de los lípidos pueden empeorar, con un aumento en los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL y la persistencia de niveles bajos de colesterol HDL, todo lo cual tenía esta paciente. La paciente tenía un riesgo particularmente alto de dislipidemia porque también tenía lipodistrofia relacionada con el VIH, un síndrome caracterizado por redistribución de la grasa y anomalías metabólicas.

Además de la relación entre la lipodistrofia y las complicaciones metabólicas, los fármacos antirretrovirales específicos se asocian con anomalías de los lípidos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, como la zidovudina y la estavudina, que este paciente recibió anteriormente, tienen más probabilidades de causar dislipidemia que los fármacos utilizados actualmente en esta clase, como el tenofovir.

El lopinavir reforzado con ritonavir, un inhibidor de la proteasa que esta paciente estaba recibiendo, aumenta los niveles de lípidos y causa otros efectos metabólicos perjudiciales, como lo demuestra la observación de que los niveles de lípidos, la cantidad de grasa visceral abdominal y los niveles de glucosa en ayunas mejoran cuando los pacientes cambian a atazanavir potenciado con ritonavir, una combinación diferente de inhibidores de la proteasa específicos del VIH. Sobre la base de estos datos, se cambiaría el tratamiento de este paciente con lopinavir-ritonavir al tratamiento con un agente con menos efectos metabólicos adversos, como el atazanavir potenciado con ritonavir.

Debido a la alta tasa de anomalías lipídicas por el VIH, y a su vez por la terapia antirretroviral. Los perfiles lipídicos deben obtenerse en pacientes infectados por VIH mientras están en ayunas. Los perfiles lipídicos se deben obtener en el momento del diagnóstico de VIH, antes del inicio o la modificación de la terapia antirretroviral, 1 a 2 meses después del inicio o un cambio en el tratamiento, y cada 6 a 12 meses a partir de ese momento.

Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones entre las estatinas y los agentes antirretrovirales. Los inhibidores de la proteasa inhiben la enzima CYP3A4 del citocromo P-450, que es la ruta del metabolismo para la mayoría de las estatinas. La simvastatina y lovastatina no deben usarse en pacientes que toman inhibidores de la proteasa. La pravastatina se puede usar de manera segura, pero generalmente no es lo suficientemente potente como para reducir los lípidos a niveles específicos. La atorvastatina y la rosuvastatina también interactúan con los inhibidores de la proteasa, pero pueden usarse de manera segura comenzando con una dosis baja y ajustando la dosis con cuidado.

Además de mejorar los niveles de lípidos, las estatinas también pueden ser beneficiosas para reducir la enfermedad coronaria debido a sus efectos antiinflamatorios, como las reducciones en los niveles de citoquinas proinflamatorias y las proteínas de fase aguda. En pacientes infectados por el VIH que están comenzando la terapia antirretroviral, el uso de estatinas se ha asociado con una menor probabilidad de muerte.

¿Contribuyó la infección por VIH al desarrollo de enfermedad cardiovascular?

Este paciente presentó síntomas clásicos compatibles con isquemia miocárdica. Los hallazgos del ECG apoyan este diagnóstico. Se esperaba que la angiografía cardíaca revelara evidencia estructural de obstrucción de arteria coronaria. Sin embargo, es inusual que una mujer relativamente joven con factores de riesgo cardiovascular limitados presente un infarto agudo de miocardio. La estimación del riesgo cardíaco de esta paciente por medio de la puntuación de riesgo de Framingham sugiere que tuvo un riesgo del 2% de infarto de miocardio o muerte coronaria durante los próximos 10 años. La verdadera pregunta que plantea este caso es si la infección por VIH de la paciente contribuyó a su presentación.

Por razones que aún no se han dilucidado por completo, la infección por VIH y la terapia antirretroviral se asocian con un aumento constante en el riesgo de desarrollar una serie de afecciones no relacionadas con el SIDA, entre las que se incluyen la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, la disfunción renal, disfunción hepática, cáncer, y enfermedad neurológica.

Los factores de riesgo tradicionales, como el consumo de tabaco, la hipertensión y la dislipidemia, están fuertemente asociados con el riesgo cardiovascular en adultos infectados por el VIH. La larga historia de esta paciente de dislipidemia y la historia de consumo de tabaco probablemente contribuyeron a su presentación, pero probablemente también intervinieron otros factores, como la infección por VIH y el uso de medicamentos antirretrovirales.

En un adulto infectado por VIH, como esta paciente, el riesgo de enfermedad cardíaca es de 1.5 a 2.0 veces mayor que el de los adultos no infectados, aunque ningún estudio

ha podido ajustar por completo todos los factores de riesgo tradicionales. Este exceso de riesgo parece ser aún mayor cuando los análisis se limitan a mujeres, adultos jóvenes o personas coinfectadas con VHC; Esta paciente se ajusta a todas estas categorías. Algunos han argumentado que el riesgo excesivo asociado con la enfermedad del VIH es similar al observado en adultos con diabetes mellitus y, por lo tanto, es una indicación de estrategias de prevención primaria y secundaria muy agresivas.

¿Contribuyó la terapia antirretroviral al desarrollo de enfermedad cardiovascular?

Uno de los problemas pendientes en la medicina con respecto al VIH es el efecto que tienen los medicamentos antirretrovirales sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. Varios estudios con adultos tratados con medicamentos antirretrovirales han demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular varía según el tipo de medicamento antirretroviral administrado. La exposición a los inhibidores de la proteasa se asocia con un riesgo relativo ajustado de 1.16 por año de exposición; esta asociación solo se explica parcialmente por el efecto de estos fármacos en los niveles de lípidos.

La combinación de inhibidores de la proteasa (ritonavir y lopinavir), que recibió esta paciente, se encuentra entre los medicamentos más consistentemente asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Algunos inhibidores de la proteasa aumentan el riesgo de resistencia a la insulina y producen cambios proaterogénicos en el metabolismo de los lípidos, lo que podría explicar su papel en la causa de la enfermedad vascular.

La presentación clínica de la paciente es muy probablemente una consecuencia de factores de riesgo tradicionales compuestos por los efectos nocivos de la exposición a ciertos medicamentos antirretrovirales y la disfunción inmune crónica. Los datos colectivos sugieren que el efecto dañino de la infección por VIH no tratada es mayor que los efectos dañinos del tratamiento. Por esta razón, aún será necesario un manejo agresivo de su infección por VIH.

Sobre la base de la edad de este paciente y los factores de riesgo cardiovascular (dislipidemia, ex tabaquismo y antecedentes familiares) y la evolución de sus síntomas y hallazgos en el ECG, el diagnóstico principal sería un infarto agudo de miocardio por enfermedad coronaria. El diagnóstico diferencial del dolor torácico y las elevaciones del segmento ST en el ECG incluyen vasoespasmo coronario, disección coronaria, embolia coronaria, disección aórtica con oclusión coronaria (que afecta comúnmente a la arteria coronaria derecha), pericarditis, miocarditis y cardiomiopatía inducida por estrés. Sobre la base de la presentación clínica del paciente, estas posibles causas serían menos probables que el infarto agudo de miocardio.

Este caso destaca la importancia de la detección y el tratamiento de factores de riesgo cardíaco reversibles en pacientes infectados con VIH. Muchas personas con infección por VIH tienen múltiples factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria y es importante prevenir la enfermedad cardiovascular. Estos esfuerzos incluyen una estrecha vigilancia de los niveles de lípidos y el tratamiento de la dislipidemia, la detección de diabetes mellitus y la hipertensión, el abandono del hábito de fumar y, posiblemente, la detección de enfermedad coronaria en las personas con puntuaciones altas en los scores de riesgo.

Anexos

Clasificación de los antirretrovirales

Inhibidores de la transcriptasa inversa		
Inhibidores análogos nucleótidos	Inhibidores análogos nucleósidos	Inhibidores de la transcriptasa no nucleósidos
Tenofovir	Zidovudina Didanosina Zalcitabina Estavudina Lamivudina Abacavir Emtricitabina Festinavir	Efavirenz Nevirapina Delavirdina Etravirina Rilpivirina Doravirine

Inhibidores de la proteasa	Inhibidores de entrada	Inhibidores de la integrasa
Ritonavir Saquinavir Indinavir Nelfinavir Amprenavir Lopinavir Atazanavir Fosamprenavir Tipranavir Darunavir	Enfuvirtida Maraviroc	Raltegravir Elvitegravir Dolutegravir

Interacciones entre anticoagulantes / antiplaquetarios y antirretrovirales

		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	
Anticoagulants	acenocoumarol	↔	↓	↔	↓	↓	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	apixaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dabigatran	↑	↑	↑	↑	↑?	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dalteparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	edoxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	enoxaparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	heparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	phenprocoumon	↑	↑or↓ ^a	↑	↑or↓	↑or↓	↓	↑or↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑or↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rivaroxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	warfarin	↑	↑or↓ ^a	↑	↓	↓	↑or↓	↑	↑or↓	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Antiplatelet agents	aspirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	clopidogrel	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↑ ^d	↓ ^c	↑ ^d	↔	↔	↔	↓ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dipyridamole	↑	↑ ^e	↔	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	prasugrel	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ticagrelor	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Legend

- ↑ potential elevated exposure of the anticoagulant/antiplatelet agent
- ↓ potential decreased exposure of the anticoagulant/antiplatelet agent
- ↔ no significant effect
- D potential decreased exposure of ARV drug
- E potential elevated exposure of ARV drug
- ATV/c ATV co-formulated with COBI (300/150 mg qd);
- DRV/c DRV co-formulated with COBI (800/150 mg qd)
- ^a unboosted ATV predicted to increase the anticoagulant, monitor INR and adjust the anticoagulant dosage accordingly
- ^b potential risk of nephrotoxicity, monitor renal function
- ^c decreased conversion to active metabolite leading to non-responsiveness to clopidogrel. An alternative to clopidogrel should be considered
- ^d increase in amount of active metabolite via induction of CYP3A4 and CYP2B6
- ^e unboosted ATV predicted to increase dipyridamole exposure due to UGT1A1 inhibition
- ^f reduced active metabolite, but without a significant reduction in prasugrel activity

Colour legend

- no clinically significant interaction expected
- these drugs should not be co-administered
- potential clinically significant interaction that is likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
- potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required

3TC	lamivudine	MVC	maraviroc
ABC	abacavir	NRTI	nucleos(t)ide
ATV	atazanavir		reverse transcriptase
COBI	cobicistat		inhibitors
	(used as booster=/c)	NNRTI	non-nucleoside
d4T	stavudine		reverse transcriptase
ddl	didanosine		inhibitors
DRV	darunavir	NVP	nevirapine
DTG	dolutegravir	PI	protease inhibitors
EFV	efavirenz	PI/c	protease inhibitors
EVG	elvitegravir		pharmacologically
ENF	enfuvirtide		boosted with
ETV	etravirine		cobicistat
FI	fusion inhibitor	PI/r	protease inhibitors
FPV	fosamprenavir		pharmacologically
FTC	emtricitabine		boosted with ritonavir
IDV	indinavir	RAL	raltegravir
INSTI	integrase strand	RPV	rilpivirine
	transfer inhibitor	RTV	ritonavir (used as
LPV	lopinavir		booster=/r)
		SQV	saquinavir
		TAF	tenofovir alafenamide
		TDF	tenofovir disoproxil
			fumarate
		TPV	tipranavir
		ZDV	zidovudine

Interacciones entre antihipertensivos y antirretrovirales

Antihypertensives		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	
ACE inhibitors	captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Angiotensin antagonists	candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	irbesartan	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	losartan	↔	↓ ^a	↔	↓ ^a	↓ ^a	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	valsartan	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
β blockers	atenolol	↔ ^d	↔ ^d	↔	↔	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	bisoprolol	↑ ^d	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	carvedilol	↑ ^d	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	metoprolol	↑ ^d	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	propranolol	↑ ^d	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Calcium channel blockers	amlodipine	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	diltiazem	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	felodipine	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	lacidipine	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	lercanidipine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	nicardipine	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	nifedipine	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	nisoldipine	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
verapamil	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E		
Diuretics	amiloride	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	bendroflumethiazide	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
	chlorthalidone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	furosemide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	
	indapamide	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	hydrochlorothiazide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Others	torasemide	↔	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	doxazosin	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	sacubitril	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
spironolactone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		

Legend

- ↑ potential elevated exposure of the antihypertensive
- ↓ potential decreased exposure of the antihypertensive
- ↔ no significant effect
- D potential decreased exposure of ARV drug
- E potential elevated exposure of ARV drug
- ATV/c ATV co-formulated with COBI (300/150 mg qd);
- DRV/c DRV co-formulated with COBI (800/150 mg qd)
- a [parent drug] decreased but [active metabolite] increased
- b [parent drug] increased but [active metabolite] decreased
- c ECG monitoring recommended
- d risk of PR interval prolongation
- e use with caution as both LPV and calcium channel blockers prolong the PR interval. Clinical monitoring is recommended.

Numbers refer to decreased AUC of the antihypertensive as observed in drug-drug interactions studies.

Colour legend

- no clinically significant interaction expected
- these drugs should not be co-administered
- potential clinically significant interaction that is likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
- potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required
- there are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur

Note: although some drug interactions are predicted to potentially require a dosage adjustment based on the drug's metabolic pathway, clinical experience with a particular antihypertensive and ARV drug may indicate that dosage adjustments are not an *a priori* requirement.

Bibliografía

1. Valenzuela-Rodríguez G. Patología cardiovascular en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *An Fac med.* 2012;73(4):315-20.
2. Risso G. Cardiovascular disease in patients with HIV/AIDS. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2012; 41(4).
3. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, Capeau J, Cohen A. HIV and Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* Vol. 61, No. 5, 2013.
4. Stein J, Currier J, Hsue P. Arterial Disease in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *JACC: Cardiovascular Imaging.* Vol 7. No 5. 2014.
5. Calderón E, Rodríguez Y, Capó de Paz V, Pneumocystis jirovecii: cien años de historia. *Rev Cubana Med Trop v.63 n2 Ciudad de la Habana.* 2011.
6. Naciones Unidas. Centro de información para Argentina y Uruguay. Noticias Comunicados de Prensa.
7. Servicio de Noticias para Latinoamérica de Bibliomed.com y Buensalud.com
8. Lang S, Boccara F, Mary-Krause M, Cohen A, Epidemiology of coronary heart disease in HIV-infected versus uninfected individuals in developed countries. *Archives of Cardiovascular Disease* (2015) 108, 206—215. 2015.
9. Durand M, Sheehy O, Baril J, Leloirier J, Tremblay C. Association Between HIV Infection, Antiretroviral Therapy and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Cohort and Nested Case–Control Study Using Que´bec’s Public Health Insurance Database. *J Acquir Immune Defic Syndr* Volume 57, Number 3, July 1, 2011.
10. Exploring Statins to Decrease HIV-Related Heart Disease Risk Mike Mitka, MSJ. *JAMA.* Published online July 29, 2015. doi:10.1001/jama.2015.5498
11. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. Freiberg MS et al. *JAMA Intern Med* 2013; 173 [8]: 614-622).
12. Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score. Mocroft A et al; EuroSIDA study group and the Swiss HIV Cohort Study. *AIDS.* 2007 Sep 12;21(14):1867-75.
13. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002;106(11):1420-5.

14. Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, et al. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D/A/D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med* 2014;15:595—603.
15. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients — part III: age differences. *Eur J Med Res* 2004;9(5):267—72.
16. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. Friis-Møller N et al; DAD study group. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Oct;17(5):491-501.
17. Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Min J et al. *Lancet. VIH* 2015; 2 [2]: e52-e63).
18. Shankar SS, Dubé MP, Gorski JC, et al. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J* 2005; 150: 933.e1-933. e37.
19. Grubb JR, Dejam A, Voell J, et al. Lopinavir-ritonavir: effects on endothelial cell function in healthy subjects. *J Infect Dis.* 2006; 193: 1516-1519.
20. Dressman J, Kincer J, Matveev SV, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest* 2003; 111: 389-397.
21. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 316-322.
22. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. on behalf INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5 (10): e203.
23. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, et al. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002; 185: 456-462.
24. Rosuvastatin Arrests Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Treated HIV
Chris T. Longenecker et al. Case Western Reserve University, Cleveland, OH, United States. University Hospitals of Cleveland, Cleveland, OH, United States. CROI, 2015
25. Safety of statins. Maji D et al. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17 [4]: 636-646.
26. Lähdevirta J, Maury CP, Teppo AM, et al. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85 (3): 289-291.

27. Monsuez JJ, Escaut L, Teicher E, et al. Cytokines in HIV-associated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 120 (2): 150-157.
28. Williams P, Wu J, Cohn S, et al; AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. Improvement in lipid profiles over 6 years of follow-up in adults with AIDS and immune reconstitution. *HIV Med.* 2009; 10 (5):290-301.
29. Jason B, Jens L. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 2011; 32 (8): 945-951.
30. Dubé MP, Shen C, Greenwald ML, 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 (4): 567-574.
31. Fu W, Chai H, Yao Q, et al. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 152-158.
32. Wang X, Chai H, Yao Q, et al. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 493-499.
33. Bradshaw EL, Li XA, Guerin T, et al Nucleoside reverse transcriptase inhibitors prevent HIV protease inhibitor-induced atherosclerosis by ubiquitination and degradation of protein kinase C. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1271-C1278.
34. Delaney JA, Scherzer R, Biggs ML, et al. Associations of antiretroviral drug use and HIV-specific risk factors with carotid intima-media thickness. *AIDS* 2010; 24: 2201-2209.
35. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:93–111.
36. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–67.
37. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308: 796–803.
38. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of

Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
J Am Coll Cardiol 2010;56: e50–103.

39. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336–45.
40. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern.*
41. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115: 1285–95.
42. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;115: 2390–7.
43. Charakida M, Donald AE, Green H, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*.
44. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 2009; 23: 929-939.
45. Raposeiras-Roubín S, Triant V, Cardiopatía isquémica en el VIH: profundizando en el conocimiento del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1204-13 - Vol. 69 Núm.12
46. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al, D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384:241-8.
47. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1373-81.