

Enfermedad cardiovascular en el paciente con infección por el VIH/SIDA

Cardiovascular disease in patients with infection by the HIV/AIDS

Drs. José Rivas Chirinos¹, Ysrael Centeno¹, José Granati¹, Marisol Sandoval², Desireé Santiago³

¹Médico Cardiólogo, Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez". Universidad de Oriente. RB de Venezuela. ²Médico Internista e Infectólogo, Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez". Universidad de Oriente. RB de Venezuela. ³Médico Residente de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez". Universidad de Oriente. RB de Venezuela.

GENERALIDADES DE LA INFECCIÓN POR EL VIH/SIDA

En el año 1981 se detectó en la ciudad de Los Ángeles y Nueva York en EE.UU, un brote epidémico de neumonía por *Pneumocystis carinii*, en varones adultos, previamente sanos, homosexuales. Asimismo, ese mismo año, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América (CDC), también en EE.UU, publicaron 26 casos de sarcoma de Kaposi, igualmente en varones inicialmente sanos, ahora inmunodeprimidos ^(1,2).

Se describe entonces, un síndrome clínico caracterizado por una profunda inmunodepresión, principalmente de la inmunidad celular, al que se denominó *síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA*. Seguidamente se diagnosticó

este síndrome en receptores de hemoderivados y usuarios de drogas endovenosas. También en mujeres y hombres de hábitos heterosexuales ^(1,2).

El primer caso de SIDA en Latinoamérica se reporta en 1982, simultáneamente en Venezuela, Colombia, Brasil, México y Argentina. Este mismo año se describen casos en Europa y África, considerando desde este momento a la entidad como pandemia ⁽¹⁾.

Es en el año 1984 cuando investigadores del Instituto Pasteur, del Instituto Nacional del Cáncer y de la Universidad de California en EE.UU, aislaron varias cepas de un retrovirus en pacientes con SIDA, así como, en pacientes asintomáticos con linfadenopatías. Más tarde ese mismo año el Comité Internacional de Taxonomía acuñó la denominación *virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)* a dicho retrovirus ^(1,2).

El VIH es un virus ARN perteneciente a la familia *Retroviridae* subfamilia *Lentiviridae*, que gracias a la codificación de la enzima transcriptasa reversa, es capaz de integrarse al genoma de la célula huésped, para su posterior transcripción y formación de nuevos viriones infectantes ^(1,2).

Una vez en el huésped, el VIH prolifera en forma inmediata y continua, aunque a velocidades

CORRESPONDENCIA

Dr. José Rivas Chirinos
Universidad de Oriente, Núcleo de Bolívar
Teléfono: 0414-7674562
Email: jarivaschirinos@yahoo.com

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

Sin conflictos de interés declarado

Recibido en: diciembre, 27, 2010
Aceptado en: abril 15, 2011

diferentes según el estadio evolutivo de la infección. Se distingue: a) una fase precoz o aguda de varias semanas de duración, b) una fase intermedia de replicación vírica activa, usualmente asintomática y de varios años de duración y c) una fase final o de crisis que corresponde con el SIDA ⁽³⁾.

El diagnóstico de la infección por el VIH, se realiza mediante la detección del virus o de alguno de sus componentes o de la demostración de la presencia de anticuerpos anti-VIH. Lo primero requiere una tecnología compleja, que solo está al alcance de unos pocos centros de investigación y laboratorios de referencia, en cambio, la detección de anticuerpos mediante pruebas serológicas, considerada en la práctica clínica como signo de infección vírica, constituye la herramienta más útil y práctica para el diagnóstico de la infección. El método de ELISA, es el más ampliamente usado por ser económico y sencillo. Si la prueba es positiva en por lo menos 2 ocasiones, la presencia del VIH se puede confirmar en casi el 100 % de los casos ⁽³⁾.

La definición de SIDA según los CDC, es todo aquel sujeto con infección por el VIH que cursa con contejo de linfocitos T CD4+ menor a 200 células por mL, o aquel individuo que independiente del contejo de células T, cursa con una infección o proceso nosológico oportunista. Se entiende por este último la infección por *P. carinii*, Tuberculosis pulmonar u otras micobacteriosis, enfermedad por citomegalovirus o sarcoma de Kaposi. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS), establece que también debe considerarse SIDA en aquellos que presenten neumonía recurrente y en caso de mujeres, la presencia de cáncer de cérvix invasivo ⁽³⁾. Esta definición es igualmente aceptada en Venezuela, según lo estipula el Programa Nacional de SIDA/ITS ⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

El Programa de SIDA de las Naciones Unidas y la OMS estableció que para diciembre de 2008 había más de 33 millones de personas infectadas por el VIH o con SIDA vivos en el mundo. De estos, 2,1 millones tienen menos de 15 años de edad. Sólo

en el 2008 se diagnosticaron 2,7 millones de nuevas infecciones y para este año se calculó 2 millones de muertes. Para diciembre de 2007, 1,7 millones de personas vivían con VIH/SIDA en Latinoamérica y alrededor de 230 mil sujetos estaban infectados en el Caribe. Se establece una prevalencia de 0,5 % a 1,0 % en estas regiones ⁽⁵⁾.

En Venezuela entre 1982 y 1999 se registraron 8 400 casos de infección por el VIH, de los cuales murieron 4 726. El patrón de contagio predominante en el país es entre hombres a través de relaciones homosexuales y bisexuales. Es importante destacar que hasta en el 38 % de los casos se desconoce la vía de contagio, mucho más en hombres que en mujeres ⁽⁶⁾. Este es el único país de Latinoamérica que no posee registro actualizado de infectados con VIH. Se conoce que para el cierre del año 2006 existía un total de 110 mil personas infectadas ⁽⁵⁾.

En el Estado Bolívar, entre los años 1987 y 2006, se tiene el registro de 3 942 casos, con una tasa que va desde 0,86 por cada cien mil habitantes en el año 1987, hasta 43 por cada cien mil en el 2006. De estos, el 80,73 % tenía infección asintomática y el resto cursaba con SIDA. Hasta esa fecha se han producido 1 089 muertes (28,3 %), 115 ocurridas sólo en el 2006, con una tasa de mortalidad de 7,63 por cada cien mil habitantes ⁽⁷⁾; la más baja registrada en los últimos años, esto quizás como consecuencia del uso más ampliado de la denominada terapia antirretroviral altamente efectiva (TARVAE) en dicha región, pero también en el país en general.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y ATEROESCLEROSIS

La introducción de la TARVAE a nivel mundial desde finales de la década de los noventa, redujo dramáticamente la tasa de mortalidad de VIH/SIDA. Por ejemplo, el HIV Outpatient Study (HOPS) en EE.UU, demostró una reducción de la mortalidad en 1 255 pacientes con VIH con al menos una cuenta de linfocitos T CD4+ < a 100 células por mL que recibían TARVAE, de 29,4 % a 8,8 % entre 1995 a 1997 ⁽⁸⁾. Otro estudio de cohorte realizado en Europa en 4 270 pacientes con contejo linfocitario < a 500

células por mL, también en TARVAE, señaló una reducción de la mortalidad de 23,3 % a 1,1 % entre los años 1995 y 1998 ⁽⁹⁾. Esta reducción se asoció a una disminución significativa de las infecciones oportunistas ^(8,9).

La TARVAE consta de 4 clases de drogas antirretrovirales: a) los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), b) los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), c) los inhibidores de las proteasas (IP) y por último d) los inhibidores de la fusión a la membrana celular ^(3,4).

En Venezuela se comercializan 6 INTR: didanosina, lamivudina, stavudina, zidovudina, abacabir y las combinaciones abacabir-zidovudina-lamivudina y zidovudina-lamivudina-tenofovir; solo 2 INNTR están disponibles: neviraparina y efavirenz y existen 8 IP en el mercado: saquinavir, indinavir, ritonavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, darunavir y la combinación lopinavir/ritonavir ⁽⁴⁾.

La selección del esquema de TARVAE, por su complejidad, debe hacerse por personal médico especializado, usualmente infectólogos o inmunólogos y está indicado en todo paciente con criterios de SIDA. No obstante, en los actuales momentos, dada la evidencia de su efectividad, puede considerarse en pacientes asintomáticos con recuento de linfocitos T CD4+ menor a 350 cel/mL, con carga viral >100 000 copias de ARN viral, embarazadas, pacientes con nefropatía con VIH, con co-infección por los virus de la hepatitis B y C y en niños ^(3,4).

La clase de drogas antirretrovirales más empleada a nivel mundial, pero también a nivel nacional y regional, son los IP ^(1-4,8-10). Estas drogas bloquean la proteasa del VIH, de forma que las proteínas constituyentes de los nuevos viriones, son defectuosas y estos se vuelven inactivos y no infectantes ^(3,4). Los efectos adversos de los IP incluye: disconfort abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, ictericia y manifestaciones dermatológicas como eritema y rash ⁽¹¹⁾; sin embargo, la mayor atención se ha prestado a sus efectos deletéreos metabólicos ya que inducen hiperglicemia, resistencia a la acción de la insulina, dislipidemia

y obesidad ^(10,12-16).

Esto ha motivado que numerosos investigadores dirijan su atención en establecer la incidencia de enfermedad arterial aterosclerótica en este grupo de pacientes. La primera descripción de enfermedad arterial coronaria relacionada a la TARVAE fue hecha en 1998 por Henry y col., en 2 pacientes menores de 45 años que recibían IP ⁽¹⁵⁾; a partir de entonces varios estudios retrospectivos y también de cohorte se han realizado con el fin de establecer la verdadera asociación y prevalencia de enfermedad aterosclerótica.

En el estudio HOPS, el infarto miocárdico (IM) estuvo presente en 19 de 3 247 pacientes tomando IP comparado a solo 2 casos en aquel grupo que no lo recibía ($p=0,0125$) ⁽⁸⁾. El Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group o estudio DAD, evaluó el riesgo de IM en 23 437 pacientes en tratamiento con TARVAE. Ocurrió en 345 pacientes en TARVAE y en 292 pacientes que recibían por lo menos un IP ($P<0,001$). La edad promedio fue 39 años y se encontraban recibiendo dicha terapia por una media de 2,7 años ⁽¹⁶⁾.

En el French Hospital Database on HIV Study, el IM se diagnosticó en 60 de 34.976 pacientes que recibieron TARVAE por un promedio de 33 meses. Aquellos en régimen con un IP tuvieron significativamente mayor riesgo ($OR=2,56$, IC 95 %= $1,03-6,34$). Asimismo se demostró que quienes recibían los IP durante más de 30 meses, de la misma manera tuvieron más IM ($OR=3,6$, IC 95 %= $1,8-6,2$), estableciéndose la hipótesis de que a mayor exposición a la terapia, el riesgo se incrementa ⁽¹⁷⁾. Otro estudio realizado por Bárbaro y col. en 1 551 pacientes italianos con VIH que recibían TARVAE, seguidos por una media de 36 meses, apoya este enunciado. Veinticinco eventos coronarios estuvieron presentes, con una incidencia anual acumulada de 9,8 por cada mil pacientes tratados con IP ($P<0,001$) ⁽¹⁸⁾.

Por otro lado, en el Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California database, 72 eventos coronarios, incluyendo 47 IM se documentaron en 4 159 pacientes con HIV, seguidos por 4 años ($P<0,001$). Como hallazgo interesante de

esta serie, se tiene que el riesgo de IM fue mayor en el grupo con el HIV independiente si recibían tratamiento o no. Ocurrió 6,5 eventos coronarios en pacientes VIH versus 3,8 eventos por cada mil pacientes/año en los no infectados ($P < 0,03$); planteándose la alternativa de que la sola presencia del virus pudiera resultar aterogénica ⁽¹⁹⁾.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN EL PACIENTE CON VIH

La expresión clínica de la enfermedad arterial coronaria en el paciente VIH difiere discretamente. La edad de presentación oscila entre 40 y 50 años ⁽²⁰⁻²⁶⁾, esto es 10 años menos que en el paciente no VIH ⁽²⁶⁾. Es más frecuente en el sexo masculino, afectando alrededor del 10 % a las mujeres. Al momento del primer evento más de la mitad de los pacientes en las distintas series refiere el antecedente de hábito tabáquico. Asimismo más del 50 % de los pacientes se encuentra recibiendo algún esquema de TARVAE, es su mayoría algún IP ⁽²⁰⁻²⁶⁾.

La media de HDL colesterol en el paciente VIH e IM es muy baja; 32 ± 10 mg/dL según Matetzky y col. ⁽²¹⁾, 28 ± 10 mg/dL según Escaut y col. ⁽²²⁾ y 35 ± 12 mg/dL en la serie de Hsue y col. ⁽²⁶⁾. Respecto a los niveles de LDL colesterol, estos usualmente son normales ^(20-22, 24-26) o están levemente aumentados al momento del evento coronario agudo ⁽²³⁾.

La enfermedad de un solo vaso es común en el paciente VIH ^(21-24,26) y el TIMI risk score es bajo cuando el síndrome coronario agudo se presenta ⁽²⁶⁾. La evolución del paciente posterior al evento usualmente es buena. Solo nueve muertes hospitalarias se presentaron en total de 189 casos de IM en las series revisadas ⁽²⁰⁻²⁶⁾.

La angioplastia coronaria (ACTP) con o sin colocación de *stent* se ha practicado en estos pacientes y los resultados posteriores al procedimiento han sido controversiales. En la serie de Hsue y col., se practicó ACTP a 29 pacientes con VIH, de los cuales 22 recibieron *stent*. La reestenosis se presentó en 11 de ellos, comparado a 3 casos de reestenosis en 21 pacientes no VIH ($P = 0,006$) ⁽²⁶⁾. Similarmente en la serie de

Matetzky y col., esta complicación se presentó en 6 de 14 pacientes con el VIH comparado a 4 de 38 casos en no infectados ($P = 0,02$) ⁽²¹⁾.

Estos pacientes también son seleccionados para cirugía de derivación aorto-coronaria. En una serie de 37 pacientes seguidos por un promedio de 28 meses, la tasa de supervivencia a los 3 años fue de 81 %, no significativamente diferente a la población general. Lo más interesante de este reporte, es que la edad promedio de realización de la cirugía fue de 44 años ⁽²⁷⁾.

Tomados juntos, estos estudios sugieren que la tasa de IM es más elevada en pacientes con HIV, especialmente si reciben TARVAE y específicamente si reciben IP en su esquema de tratamiento y que este riesgo se incrementa en la medida que están por más tiempo expuestos a la misma ^(8,15-20). No existen diferencias en cuanto al manejo terapéutico, pero si respecto a los desenlaces ^(21,26,27); es por esto que la determinación y el manejo de los factores de riesgo predisponentes a enfermedad aterosclerótica en esta población es de vital importancia y debe ser del conocimiento del equipo médico tratante.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON EL VIH

La cohorte más grande de pacientes con VIH/SIDA en los que se haya investigado la presencia de factores de riesgo cardiovascular, está constituida por 23 437 pacientes pertenecientes al estudio DAD. La edad promedio fue 39 años. El 76 % fueron hombres. El 82,2 % recibieron TARVAE y en el 68 % se incluía algún IP. El 60,8 % resultaron fumadores, el 14,4 % tenían algún estadio de HTA, el 3,1 % resultó con DM tipo 2 y el 42 % tenía algún tipo de dislipidemia. Los pacientes fueron seguidos por una media de 4,5 años. Ocurrió IM en 345 pacientes para una incidencia de 3,65 por cada 1 000 infectados ⁽¹⁶⁾.

Estudios a menor escala, pero con interés similar se han realizado en Venezuela, y específicamente en la región sur-oriental. En una investigación realizada por los autores, en 54 pacientes con el VIH asintomáticos cardiovascular, procedentes de la consulta externa de los Servicios

de Inmunología e Infectología del Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez en Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, se determinó que el 77,77 % de ellos tenían por lo menos un factor tradicional de riesgo cardiovascular. La edad promedio fue 42,44 años. El 66,66 % eran hombres. El 81,48 % de los pacientes recibieron TARVAE, de los cuales 42,59 % incluían en el esquema de tratamiento un IP⁽²⁸⁾.

En esta serie, el tabaquismo activo estuvo presente en 44,44 % de los pacientes⁽²⁸⁾. Estas frecuencias son superiores a las observadas en la población general y están en relación con lo reportado en algunas series⁽²⁹⁾. El problema de esto estriba, en que el paciente con el VIH tiene muy bajas tasas de cesación tabáquica⁽²⁹⁾, debiendo considerarse este factor de riesgo como uno de los más prevalentes e importantes en esta población.

El 35,18 % de estos mismos pacientes tenía hipertensión arterial (HTA); el 29,63 % recibieron TARVAE, encontrándose asociación significativa ($p=0,01$)⁽²⁸⁾. Se han propuesto distintos mecanismos por los que se presenta la hipertensión en el paciente con el VIH, entre estos, la resistencia a la insulina asociada a la TARVAE, que causa incremento de la actividad simpática y retención de sodio, lo cual lleva a hipertensión⁽³⁰⁾.

La dislipidemia, otro factor de riesgo tradicional, estuvo presente en 33,33 % de esta serie. El 22,22 % de los pacientes presentó colesterol HDL bajo y solo el 1,85 % presentó colesterol LDL elevado. La frecuencia de hipertrigliceridemia fue de 18,52 %⁽²⁸⁾.

Por otro lado, el 22,22 % tenían valores de glicemia en ayuna entre 101 y 125 mg/dL y 5,56 % tenían ≥ 126 mg/dL. El 14,45 % recibieron TARVAE con al menos un IP. Asimismo, el 20,37 % tenían algún grado de obesidad y el 25,93 % tenían sobrepeso⁽²⁸⁾.

En esta misma línea, un estudio realizado en pacientes VIH procedentes de la Unidad de Inmunología del Hospital "Dr. Julio Criollo Rivas" en Ciudad Bolívar, demuestra que contrario a lo observado previo a la introducción de la TARVAE, cuando la infección por el VIH progresaba

rápido a un síndrome de desgaste orgánico caracterizado por pérdida significativa de peso, hiporexia, astenia y adinamia; el empleo de dicho tratamiento en las últimas décadas, se asocia a cronicidad y a un aumento en la incidencia de obesidad central, dislipidemia, prediabetes y diabetes, hipertensión arterial y síndrome metabólico (SM). En dicho estudio, se evaluaron 37 pacientes con edad promedio de 41,43 años. De estos, 67,5 % fueron hombres y el 43,24 % recibía TARVAE con al menos un IP. La combinación lopinavir/ritonavir fue la más empleada. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue 25,77 kg/m² y la circunferencia abdominal fue de 85,93 cm. El 17,02 % tenía sobrepeso y el 18,2 % fueron obesos. La HTA estadio 1 estuvo presente en 16,22 % y la HTA estadio 2 en 18,92 %. La dislipidemia estuvo presente en 78,37 %. El valor promedio del colesterol total fue 188,75 mg/dL, del colesterol LDL fue 100,57 mg/dL y del colesterol HDL fue 46,88 mg/dL. El valor de glicemia en ayunas fue de 93,96 mg/dL y se estimó un 21,62 % de prediabéticos y 5,4 % resultaron diabéticos tipo 2. El 51,35 % de los pacientes cumplieron criterios para SM según lo establece el Adult Treatment Panel III (ATP III)⁽³¹⁾.

Esta situación también ha sido caracterizada en otras regiones del país. Una serie de pacientes también en TARVAE, presentada por Martínez y col., del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde" en Valencia, Estado Carabobo, muestra que el 63,3 % presentó SM; distribuidos en 89,47 % pacientes del sexo masculino y 10,52 % del sexo femenino. De la población femenina, 75 % presentó alteraciones en la circunferencia abdominal y el 50 % hipertensión arterial e hiperglicemia. De la población masculina, 42 % mostró alteraciones de la circunferencia abdominal, en el 54 % se evidenció hipertensión arterial, en 19 % hiperglicemia, en 73 % hipertrigliceridemia y en 54 % colesterol HDL disminuido⁽³²⁾.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Al igual que en los pacientes no VIH, una vez realizada la historia clínica cardiovascular, el siguiente paso es establecer el riesgo de un

evento cardíaco mayor (ECM) futuro ⁽³³⁻³⁷⁾. Para esto existen publicadas distintas puntuaciones de riesgo. Sin embargo, ninguna de ellas ha sido completamente validada en pacientes seropositivos.

El Framingham Risk Score (FRS) es el más ampliamente usado y además el incorporado a las distintas guías de prevención primaria ⁽³⁷⁾. Este escala, incluye las variables sexo, edad, presión arterial, LDL colesterol o colesterol total, HDL colesterol, diabetes y hábito tabáquico para estratificación de riesgo. La aplicación de la misma, permite establecer 3 categorías de riesgo de un ECM en los siguientes 10 años, a saber: riesgo bajo, intermedio y alto, definidos como $<5\%$, $\geq 5\%$ pero $<20\%$ y $\geq 20\%$, respectivamente ⁽³⁷⁾. Se ha aplicado esta escala en esta población, con resultados controvertidos. Al parecer, el FRS, al no tomar en cuenta marcadores de riesgo tan importantes como la historia de enfermedad cardiovascular familiar prematura, la obesidad, el sedentarismo y la hipertrigliceridemia, tiende a infraestimar el riesgo ⁽³⁸⁾.

Se ha propuesto, para optimizar la estratificación de riesgo cardiovascular en estos casos, el empleo de marcadores biológicos y/o imaginológicos de aterosclerosis. Respecto a los primeros, se han evaluado marcadores de tipo inflamatorio, de hemostasia y trombosis, lipídicos y de oxidación; sin embargo, el consenso actual según los CDC y la AHA, es a usar cuando el riesgo es intermedio y con indicación IIa, solo a la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) ⁽⁴¹⁾.

Esta proteína se produce en la capa muscular de las arterias coronarias cuando están enfermas y una vez liberada, es capaz de afectar al endotelio vascular, favoreciendo la producción de moléculas de adhesión, la pro-trombosis y la anti-fibrinólisis y por tanto la progresión del proceso aterosclerótico ⁽⁴⁰⁾. Más de 25 estudios aleatorizados, multicéntricos y controlados han demostrado su asociación independiente con la ocurrencia de un ECM ⁽⁴¹⁾.

Como resultado del proceso inflamatorio crónico en la infección por el VIH/SIDA, es de suponer, que los niveles séricos de esta proteína sean mucho más altos que en los sujetos no VIH.

Los valores de PCR mayores al cuartil o al quintil en esta población, se correlacionan con rápida progresión a SIDA, mayor mortalidad por todas las causas y más muerte cardiovascular ^(42,43).

Respecto a los marcadores de riesgo imaginológicos, el grosor intima-media (GIM) carotídeo aumentado o la presencia de placas, evaluado mediante ultrasonido vascular modo B, ha demostrado en más de 12 estudios ser un predictor independiente de ECM ⁽⁴⁴⁾. Este método se ha empleado en pacientes VIH para evaluar la aterosclerosis subclínica ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

En la serie de Hsue y col., la media del GIM carotídeo fue mayor en los pacientes VIH que en los controles seronegativos ($P < 0,001$). Esto se asoció a factores de riesgo tales como la HTA, la edad, la dislipidemia y el hábito tabáquico. La medición repetida al año del GIM mostro rápida progresión en el grupo VIH (0,074 versus 0,006 mm/año) ($p = 0,002$) ⁽⁴⁵⁾. Asimismo, una serie suiza de pacientes VIH, mostró mayor media de GIM carotídeo y femoral que los sujetos controles. También estableció, que la presencia de placas fue más común en esta población, especialmente si reciben TARVAE ⁽⁴⁶⁾.

La puntuación de calcio coronario (PCC) también se ha usado para la estratificación del riesgo en esta población. En un estudio realizado por Acevedo y col., 17 pacientes con VIH edad media de 41 años, tuvieron una PCC mayor que sujetos no VIH de la misma edad y esto se asoció con el uso de TARVAE, específicamente si el esquema incluía IP ⁽⁴⁸⁾. Además otro estudio demostró que la PCC era más elevada si el paciente con VIH cursaba con SM u otros factores de riesgo cardiovascular clásicos (72 unidades Agatston en pacientes con SM versus 30 unidades en el paciente sin SM) ($p = 0,04$) ⁽⁴⁹⁾.

CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO

En los actuales momentos, no existe evidencia directa de que el tratamiento de los factores de riesgo mejore el pronóstico en el paciente con VIH; sin embargo, el Adult AIDS Clinical Trial Group, recomienda que el manejo de los factores de riesgo

sí deba hacerse, tal como lo establecen las distintas guías de prevención primaria ⁽⁵⁰⁾.

Algunas particularidades deben tomarse en cuenta. Todos los IP son metabolizados por el citocromo P450, al igual que algunas drogas como las estatinas ⁽⁵¹⁾. Voluntarios sanos, probaron que la combinación lopinavir/saquinavir aumentó los niveles en sangre de simvastatina y atorvastatina y no modificó los niveles de pravastatina. Lovastatina, simvastatina y en menor grado la atorvastatina, cuando se administraron junto a un IP produjeron elevación de los niveles de transaminasas y de CPK en algunas cohortes de pacientes VIH ⁽⁵¹⁾. Por otro lado, la rosuvastatina mostró ser segura en el tratamiento de la dislipidemia en el paciente VIH con TARVAE ⁽⁵²⁾.

Algunos INNTR también se metabolizan en el citocromo P450 ⁽⁴⁾. El uso de efavirenz y sobre todo de delaviradine, contraindica fuertemente el uso de estatinas, dado que dicha asociación ocasionó mialgias y rabdomiólisis en algunas series ⁽⁵⁰⁾.

La hipertrigliceridemia es común en el paciente en TARVAE ^(12-16,30-32). El uso de fibratos, en particular gemfibrozil y fenofibrato, ha demostrado reducir significativamente los niveles de triglicéridos en estos pacientes ⁽⁵³⁾; no obstante, los fibratos son eliminados a través de la vía renal mediante la glucoronconjugación y algunas drogas como el ritonavir y el nelfinavir son inductoras de la glucoronidación, por lo tanto, pueden disminuir la eficacia de dichos hipolipemiantes ^(50,53).

La niacina es una alternativa en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, pero también de la alfalipoproteinemia, asociación frecuente en el paciente VIH ^(12-16,30-32). A pesar de esto, su uso en algunos pacientes con VIH y TARVAE se asoció con empeoramiento de los niveles séricos de glucosa ⁽⁵⁴⁾.

El tratamiento de la HTA, no difiere en el paciente con VIH y deben seguirse las recomendaciones de las guías universalmente establecidas ⁽³⁵⁾. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, han demostrado reducir la progresión de la nefropatía asociada al VIH y muestran beneficios en el control metabólico del paciente diabético con VIH. Los bloqueadores

de los canales de calcio son útiles en el manejo del paciente VIH ya con nefropatía instalada, especialmente si es de raza negra, sin embargo, su uso debe hacerse con precaución cuando el paciente recibe un IP o un INNTR. Efavirenz, nevirapine, delaviradine, indinavir, lopinavir, ritonavir, amprenavir y saquinavir aumentan las concentraciones plasmáticas de verapamil, diltiazem y nifedipina. Bepridil está contraindicado en pacientes que reciben amprenavir y ritonavir ⁽⁵⁴⁾.

Los antagonistas de los receptores beta adrenérgicos, no resultan atractivos como drogas de primera elección por sus numerosos efectos deletéreos metabólicos, particularmente importantes en el paciente con TARVAE. Lo mismo ocurre con los diuréticos tiazídicos, los cuales deben usarse con precaución cuando el paciente recibe alguna droga con propiedad hipertrigliceridemiante como la didanosina por el riesgo de pancreatitis. La hidralazina, un relajante del músculo liso vascular de acción directa, está contraindicada en pacientes en régimen con stavudina y zalcitabina por el riesgo de neuropatía periférica ⁽⁵⁴⁾.

La obesidad y el SM deben manejarse con dieta y ejercicio, tal como lo establecen las guías actuales ⁽³⁶⁾. Un estudio retrospectivo reveló que ejercitar 3 o 4 veces por semana se relacionó con un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad a SIDA y además mejoró, en otro estudio, los niveles de linfocitos T CD4+ y de algunas citoquinas proinflamatorias circulantes ⁽⁵⁴⁾.

Un análisis demográfico, realizado recientemente por Tornero y col., en pacientes VIH en TARVAE del Hospital Gandía en España, demuestra que más del 31 % de tales pacientes cumplían criterios para recibir aspirina como parte de una estrategia para la prevención de enfermedades cardiovasculares, sin embargo, solo en el 2 % de ellos, esta había sido sugerida por su médico de cabecera ⁽⁵⁵⁾. Se considera en la actualidad según lo reporta el US Preventive Task Force que todo paciente masculino entre 45 a 79 años y toda mujer entre 55 a 79 años debe recibir aspirina, especialmente si cursa con uno más factor de riesgo tradicional ⁽⁵⁶⁾.

FUNCIÓN VENTRICULAR EN EL PACIENTE CON VIH

Previo a la era de la TARVAE, la infección por VIH/SIDA causaba disfunción sistólica ventricular izquierda severa e insuficiencia cardíaca (IC) en alrededor del 2 % de los infectados; más comúnmente en aquellos con el menor conteo de linfocitos T CD4+. Distintos grados de disfunción ventricular sistólica izquierda podían detectarse ecográficamente hasta en el 15 % de los pacientes en algunas series. La biopsia endomiocárdica revelaba miocarditis por infección viral en casi todos los casos. También se reportaron casos de infección miocárdica por hongos y parásitos. La presencia de disfunción ventricular e IC eran marcadores de muy mal pronóstico. La evolución era mucho más tórpida cuando esta entidad clínica se presentaba en la infancia ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

Asimismo, la miocardiopatía dilatada se encontró en más de la mitad de una serie de 71 pacientes que murieron como consecuencia del SIDA. Se plantea una etiología multifactorial; desde la infección por VIH y gérmenes oportunistas, cardiotoxicidad inducida por antibióticos, antimicóticos y quimioterápicos, carencias nutricionales, estado proinflamatorio, respuesta autoinmune, diabetes, hipertensión arterial y enfermedad arterial coronaria ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

La ocurrencia de estas alteraciones, gracias a las nuevas drogas antirretrovirales se ha reducido drásticamente. Un estudio muestra como la incidencia de miocarditis, miocardiopericarditis, pericarditis y miocardiopatía dilatada se redujo de 282 casos en 544 pacientes no tratados con TARVAE, a 93 casos de 498 pacientes con TARVAE en las últimas décadas ($P < 0,0001$) ⁽⁵⁷⁾.

OTRAS CONDICIONES CARDÍACAS ASOCIADAS

La incidencia de pericarditis antes del advenimiento de la TARVAE alcanzaba hasta 11 % por año; usualmente se acompañaba de derrame pericárdico leve y era asintomática y estos pacientes además tenían un peor pronóstico cuando se comparaban a aquellos sin derrame pericárdico

(36 % versus 93 % de sobrevida). La incidencia actual luego de la introducción de la TARVAE no ha sido estudiada ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

La endocarditis infecciosa se presenta en estos pacientes, sin embargo, su incidencia no es más alta de la observada en la población general. El usuario de drogas endovenosas está especialmente más predispuesto. La progresión de la enfermedad en el paciente seropositivo es más rápida como consecuencia de una respuesta inmune alterada. La válvula mitral se afecta en 25 % de los casos, seguida por la tricúspide en 23 %, la aórtica en 12 % y la pulmonar en 2 %. El compromiso multivalvular está presente hasta en el 18 % de los casos. El principal germen involucrado es *Staphylococcus aureus*. *El tratamiento debe hacerse como lo establecen las guías para el paciente no VIH* ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

Las neoplasias malignas cardíacas son frecuentes. El sarcoma de Kaposi que afecta hasta un 35 % de pacientes con SIDA, cursa en un 28 % con afectación cardíaca. Es causa de derrame pericárdico y por lo tanto debe sospecharse cuando este se observe. El linfoma cardíaco es hasta 60 veces más frecuente en el paciente VIH/SIDA y en un 4 % puede ser la manifestación inicial. Produce derrame pericárdico que rápidamente progresa a taponamiento, constituyendo una emergencia médica. Cuando este se presenta la muerte sobreviene rápidamente ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

La hipertensión arterial pulmonar, recientemente ha despertado mucho interés en el paciente VIH. La incidencia actual es del 0,5 %. Se plantea que el VIH u otros virus que frecuentemente co infectan a estos sujetos como el virus herpes simple-8, inducen de forma directa disfunción endotelial arterial pulmonar y desencadenan una respuesta inflamatoria local donde se libera serotonina e histamina generando vasoconstricción. También participan en la génesis de esta condición las repetidas infecciones respiratorias características de estos pacientes, arteritis pulmonar medida inmunológicamente, microembolizaciones pulmonares dado el estado protrombótico en esta población e incluso émbolos de material contaminante en los adictos a drogas endovenosas ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

CONCLUSIONES

Los pacientes infectados por el VIH viven más tiempo debido al éxito de la terapia antirretroviral, pero una serie de estudios recientes sugieren un aumento en la ocurrencia de enfermedad cardiovascular en esta población y ahora esta, se ubica como una de las principales causas de muerte en este grupo. La dislipidemia, la resistencia a la acción de la insulina, la inflamación y los cambios en la composición corporal, contribuyen a esto y estas alteraciones pueden estar relacionadas con la infección por el VIH, la inflamación asociada o toxicidades asociadas a determinados agentes antirretrovirales. Algoritmos para la detección, predicción y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en esta población deben desarrollarse, así como, tiene que existir más investigación en esta área.

REFERENCIAS

1. Fauci AS. The AIDS epidemic--considerations for the 21st century. *N Engl J Med.* 1999;341:1046-1050.
2. Sepkowitz KA. AIDS--the first 20 years. *N Engl J Med.* 2001;344:1764-1772.
3. Hammer SM. Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med.* 2005;353:1702-1710.
4. Programa Nacional de SIDA e ITS del Ministerio del Poder Popular para la Salud. Guía para el manejo del tratamiento antirretroviral para las personas que viven con el VIH y/o SIDA en Venezuela. 3ª ed. Venezuela. 2009. [Consultado en: 2010 septiembre 15], Disponible en: <http://www.svinfectologia.com/sida/Guia%20TARV-08.pdf>
5. UNAIDS/WHO. Report on the global HIV/AIDS epidemic. 2009. [Consultado en: 2010 junio 15], Disponible en: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf.
6. Instituto Venezolano de Investigaciones Sociales. Situación de Salud en Venezuela. Informe social N° 9: Enfermedades infectocontagiosas. 2003.
7. Instituto de Salud Pública del Estado Bolívar. Departamento de Estadística Vital. 2006.
8. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-860.
9. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352:1725-1730.
10. Mooser V. Atherosclerosis and HIV in the highly active antiretroviral therapy era: Towards an epidemic of cardiovascular disease? *AIDS.* 2003;17(Suppl):65-69.
11. Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials.* 2001;2:38-45.
12. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1045-1052.
13. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23:35-43.
14. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005;352:48-62.
15. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet.* 1998;351:1328.
16. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:1993-2003.
17. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS.* 2003;17:2479-2486.
18. Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, et al. An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther.* 2003;25:2405-2418.
19. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:471-477.
20. David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2002;34:98-102.

21. Matetzky S, Domingo M, Kar S, Noc M, Shah PK, Kaul S, et al. Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:457-460.
22. Escaut L, Monsuez JJ, Chironi G, Merad M, Teicher E, Smadja D, et al. Coronary artery disease in HIV infected patients. *Intensive Care Med.* 2003;29:969-973.
23. Mehta NJ, Khan IA. HIV-associated coronary artery disease. *Angiology.* 2003;54:269-275.
24. Ambrose JA, Gould RB, Kurian DC, DeVoe MC, Pearlstein NB, Coppola JT, et al. Frequency of and outcome of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol.* 2003;92:301-303.
25. Varriale P, Saravi G, Hernandez E, Carbon F. Acute myocardial infarction in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am Heart J.* 2004;147:55-59.
26. Hsue PY, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younes N, Shergill A, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation.* 2004;109:316-319.
27. Trachiotis GD, Alexander EP, Benator D, Gharagozloo F. Cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1114-1118.
28. Sandoval M, Rivas Chirinos J, Santiago D, García M, Balliache N, Centeno Y. Marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes VIH/SIDA que reciben terapia antirretroviral. *Bol Venez Infectol.* 2010;21:5-11.
29. Niaura R, Shadel WG, Morrow K, Tashima K, Flanigan T, Abrams DB. Human immunodeficiency virus infection, AIDS, and smoking cessation: The time is now. *Clin Infect Dis.* 2000;31:808-812.
30. Aoun S, Ramos E. Hypertension in the HIV-infected patient. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:478-481.
31. Rivas J, Santiago D, García M, Sandoval M, Balliache N, Centeno Y. Síndrome metabólico en el paciente VIH/SIDA. Consulta externa de Cardiología. Hospital Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. Memorias del XLII Congreso Venezolano de Cardiología. *Avances Cardiol.* 2009;29(Supl):40.
32. Martínez YA, Castillo Z, González DE, Matute G, Corona V. Incidencia de síndrome metabólico en pacientes VIH/SIDA que reciben terapia antirretroviral. Consulta de Infectología. Hospital "Dr. Ángel Larralde". Valencia – Venezuela. Abril – Julio. 2008. Memorias de las XVII Jornadas Nacionales de Infectología. *Bol Venez Infectol.* 2009;20: 45-46.
33. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: Recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004;140:569-572.
34. US Preventive Services Task Force. Screening adults for lipid disorders: recommendations and rationale. *Am J Prev Med.* 2001;20:73-76.
35. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2007;147:783-786.
36. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
37. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-1847.
38. Hsue PY, Squires K, Bolger AF, Capili B, Mensah GA, Temesgen Z, et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation.* 2008;118:e41-47.
39. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
40. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation.* 2003;108:1917-1923.
41. Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol.* 2003;18:471-478.
42. Feldman JG, Goldwasser P, Holman S, DeHovitz J, Minkoff H. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:210-214.
43. Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, Post W, Palella FJ, Visscher B, et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med.* 2006;166:64-70.
44. 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;115:459-467.
45. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as

- assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-1608.
46. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15:329-334.
 47. Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis*. 2002;162:433-438.
 48. Acevedo M, Sprecher DL, Calabrese L, Pearce GL, Coyner DL, Halliburton SS, et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients: 'A call for cardiovascular prevention'. *Atherosclerosis*. 2002;163:349-354.
 49. Fitch KV, Lo J, Abbara S, Ghoshhajra B, Shturman L, Soni A, et al. Increased coronary artery calcium score and noncalcified plaque among HIV-infected men: Relationship to metabolic syndrome and cardiac risk parameters. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:495-499.
 50. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37:613-627.
 51. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*. 2002;16:569-577.
 52. Bottaro EG, Caravello O, Scapellato PG, Stambulian M, Vidal GI, Loggia V, et al. [Rosuvastatin for the treatment of dyslipidemia in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Preliminary experience]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:325-329.
 53. Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis*. 2004;172:273-279.
 54. Lipshultz SE, Fisher SD, Lai WW, Miller TL. Cardiovascular risk factors, monitoring, and therapy for HIV-infected patients. *AIDS*. 2003;17(Suppl):96-122.
 55. Tornero C, Ventura A, Mafe M. Aspirin is indicated for primary prevention of cardiovascular events in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:560.
 56. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:396-404.
 57. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: A multicenter clinical-pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998;14:1071-1077.
 58. Klatt EC. Cardiovascular pathology in AIDS. *Adv Cardiol*. 2003;40:23-48.
 59. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, Scarabelli T, Raddino R, Torre D. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect*. 2000;40:282-284.
 60. Khunnawat C, Mukerji S, Havlichek D Jr, Touma R, Abela GS. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Cardiol*. 2008;102:635-642.