



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Factores de riesgo cardiovascular dependientes del tratamiento antirretroviral

Inés Pérez-Camacho^a, Ángela Camacho^b, Julián Torre-Cisneros^b y Antonio Rivero^{b,*}

^aServicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^bSección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

RESUMEN

Palabras clave:

VIH
Riesgo cardiovascular
Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)
Abacavir

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comparten los factores de riesgo cardiovascular tradicionales con la población general. Además, el propio VIH incrementa significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por este motivo, el control de la infección por el VIH con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ayuda a reducir el riesgo vascular de los pacientes infectados por el VIH. Hay evidencias de que el TARGA incrementa el riesgo cardiovascular, y se ha asociado el uso de abacavir, ddI, lopinavir/r e indinavir con el desarrollo de infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, el riesgo absoluto de desarrollar IAM en pacientes que reciben TARGA es muy bajo con relación al alto beneficio obtenido por la terapia antirretroviral.

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

Keywords:

HIV
Cardiovascular risk
Highly-active antiretroviral therapy (HAART)
Abacavir

Cardiovascular risk factors associated with antiretroviral therapy

ABSTRACT

HIV-infected patients share traditional cardiovascular risk factors with the general population. Moreover, HIV *per se* significantly increases the risk of cardiovascular disease. Consequently, control of HIV infection with highly-active antiretroviral therapy (HAART) helps to reduce vascular risk in HIV-infected patients. However, there is evidence that HAART increases cardiovascular risk and the use of abacavir, didanosine, lopinavir/ritonavir and indinavir has been associated with the development of acute myocardial infarction (AMI). However, the absolute risk of AMI in patients receiving HAART is very low in relation to the benefit obtained with antiretroviral therapy.

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

Introducción

El gran avance en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) que se ha producido en la última década ha hecho mejorar de forma espectacular el pronóstico a largo plazo y la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en países desarrollados¹. De tal forma, que en la actualidad la infección por el VIH ha llegado a convertirse en una infección crónica controlable en la mayoría de los pacientes¹⁻³. Debido a ello, en la actualidad las principales causas de morbimortalidad entre personas infectadas por el VIH que reciben TARGA estable son similares a las de la población general^{4,5}.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la población general⁶. Hay suficientes argumentos que indican que la infección por el VIH incrementa, por sí misma, el riesgo cardiovascular⁷. Por otro lado, el TARGA prolongado también se ha asociado a un incremento del riesgo cardiovascular⁸. Este hecho es especialmente importante debido a que, a pesar de que el TARGA ha demostrado su eficacia en el control de la infección, ha mostrado también su incapacidad para lograr la erradicación viral, y ello obliga a mantener de forma interrumpida el tratamiento una vez instaurado⁹. Sin embargo, también es un hecho claramente demostrado que la suspensión del TARGA en pacientes que lo reciben de forma crónica, se asocia a un incremento del riesgo de presentar complicaciones, tanto relacionadas con la infección por el VIH como no relacionadas, y entre ellas enfermedades cardiovasculares¹⁰.

En este capítulo de la monografía analizaremos la relación entre el tratamiento antirretroviral y el riesgo cardiovascular, sus posibles mecanismos patogénicos y el papel que los diferentes fármacos antirretrovirales pueden jugar en esta morbilidad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ariveror@gmail.com (A. Rivero).

¿Incrementa el tratamiento antirretroviral de gran actividad el riesgo cardiovascular?

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 10/03/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

A pesar de que el TARGA mejora de forma nítida la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH, se ha descrito la asociación entre el uso de TARGA y un aumento de riesgo de enfermedad coronaria. Pese a ello, es preciso insistir en un hecho básico: el riesgo absoluto asociado a la existencia de una infección por el VIH no controlada sobrepasa ampliamente el riesgo de enfermedad coronaria asociada al TARGA. Así, en un estudio retrospectivo sobre riesgo cardiovascular y cerebrovascular llevado a cabo en 36.766 pacientes infectados por el VIH entre 1993 y 2001, se encontró que la mortalidad global descendió desde 21,3 a 5,0 muertes por 100 pacientes-año¹¹. Este descenso de la mortalidad se atribuyó al uso del TARGA, y sirvió para resaltar que conseguir una supresión viral eficaz es mucho más importante para el pronóstico de los pacientes que evitar el potencial riesgo cardiovascular asociado al TARGA.

Sin embargo, resulta evidente que un importante porcentaje de pacientes infectados por el VIH pueden desarrollar a lo largo de su evolución condiciones y factores que incrementan su riesgo cardiovascular, como hiperlipemia, hiperglucemia y obesidad central¹²⁻¹⁴. Las descripciones de casos de enfermedad coronaria prematura en pacientes infectados por el VIH que recibían TARGA comenzaron poco tiempo después de la disponibilidad de éste^{15,16}. En los últimos años, diversos estudios han intentado clarificar la asociación entre infección por el VIH, TARGA y enfermedad cardiovascular (ECV). A continuación se analizarán los estudios más relevantes.

El Kaiser Permanente Registry Study comprobó los diagnósticos de alta de la Kaiser Permanente Northern California Health Maintenance Organization. Identificaron 4.159 varones infectados por el VIH de entre 35 y 64 años¹⁷. La tasa de episodios cardiovasculares ajustada a edad entre pacientes infectados por el VIH fue superior a la de controles no infectados por el VIH (6,3 frente a 3,7 por 1.000 pacientes-año; $p < 0,001$). Sin embargo, la tasa de infartos agudos de miocardio (IAM) en pacientes que recibían inhibidores de la proteasa (IP) no fue estadísticamente superior a la de los pacientes que no recibían IP (4,0 frente a 3,4 por 1.000 pacientes-año). La principal limitación de este estudio fue el escaso tiempo de exposición al TARGA.

En la French Hospital Database on HIV se observó una relación entre el tiempo de exposición a IP y la incidencia de IAM en 34.976 pacientes infectados por el VIH¹⁸. En este estudio, 60 pacientes, de los que 49 recibían IP, presentaron IAM. El riesgo relativo (RR) para IAM de la exposición a IP fue de 2,56 y se estimó que la incidencia de IAM en pacientes que recibieron IP durante más de 30 meses fue 2,9 veces superior (rango: 1,5-5,0) a la de la población general francesa.

En la California Medicaid (Medi-Cal), que incluye datos de 28.513 pacientes infectados por el VIH, el RR para el desarrollo de ECV entre pacientes menores de 33 años que recibían TARGA fue de 2,06 ($p < 0,001$), y no se halló asociación entre la exposición al TARGA y ECV en otros grupos de edad¹⁹.

En el análisis de los datos de la Veterans Affairs Quality Enhancement Database for HIV, en la que 36.766 pacientes infectados por el VIH fueron seguidos durante una media de 40 meses¹¹, la incidencia de episodios cardiovasculares o cerebrovasculares no fue significativamente mayor entre pacientes que recibían IP que entre los que no recibían IP. Tampoco se puso de manifiesto relación entre el uso de cualquier terapia antirretroviral y la incidencia de episodios cardiovasculares o cerebrovasculares. La principal limitación del estudio fue el escaso tiempo de exposición a IP (mediana, 16 meses).

Las cohortes estadounidenses WIHS (Women's Interagency HIV Study), formada por mujeres, y MACS (Multicenter AIDS Cohort Study), formada por varones homosexuales²⁰, que incluyen a individuos con infección por el VIH y a otros sin infección por el VIH pero expuestos a ésta, evaluaron el riesgo de los pacientes con infección por

el VIH de desarrollar cardiopatía isquémica (CI) a 10 años y se analizaron los factores asociados. Se analizaron 2.386 personas infectadas por el VIH (1.455 mujeres y 931 varones) y 1.675 no infectadas (576 mujeres y 1.099 varones). Los pacientes fueron estratificados según su edad (≥ 40 frente a ≤ 40 años). Para el cálculo del riesgo de CI se utilizó la ecuación de Framingham. El estudio puso de manifiesto un mayor riesgo en los varones infectados que en los no infectados por el VIH, que la existencia de enfermedad avanzada por el VIH constituye un factor favorecedor de CI y que la inclusión de IP en el TARGA se asocia con un mayor riesgo de CI, el cual es el doble del que presentan los pacientes *naïve* y un 35% mayor del de los pacientes tratados con regímenes sin IP. No obstante, el riesgo que aportan los IP fue considerablemente menor que el de algunos factores "clásicos", como el tabaquismo, la dislipemia y la diabetes; además, dichos antirretrovirales pueden contrarrestar en parte el riesgo que supone la propia infección por VIH.

En la Cohorte Danesa para el Estudio del VIH²¹ se evaluó si los pacientes con infección por VIH que realizan TARGA presentan un mayor riesgo de una primera hospitalización por CI que la población general. Para ello se analizaron retrospectivamente los registros de 3.953 pacientes infectados por VIH y 373.856 sujetos del grupo control de población general. En la tabla 1 se expone el RR de una primera hospitalización debida a CI en los pacientes infectados por VIH en comparación con la población general. Resulta especialmente destacable el hecho de que en este estudio el riesgo de CI fuese mucho más elevado durante los 3 primeros meses tras el inicio del TARGA y que a partir de entonces, en contraposición a lo observado en otros estudios, dicho riesgo no sigue aumentando en los 8 años siguientes. El RR, en comparación con la población general, de tener una primera hospitalización por CI fue mayor entre los pacientes infectados por el VIH que iniciaron el TARGA con ≤ 200 CD4+/ μ l (2,28; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,63-3,19) que los que lo hicieron con ≥ 200 CD4+/ μ l (1,80; IC del 95%, 1,17-2,28), así como entre los que lo iniciaron con ≥ 100.000 copias de ARN-VIH/ml (2,52; IC del 95%, 1,69-3,78) que los que lo hicieron con una carga viral inferior a dicha cifra (1,52; IC del 95%, 0,98-2,37). La mortalidad 1 mes después de la primera hospitalización por CI fue del 8,8% entre los pacientes infectados por VIH y del 3,8% entre los sujetos de la población general.

Los estudios anteriores adolecen de importantes limitaciones, incluyendo una baja incidencia de episodios cardiovasculares, la posible subestimación de éstos, el escaso tiempo de exposición al TARGA, su diseño retrospectivo, y la ausencia de una sistemática evaluación de factores de riesgo cardiovascular y de definición de episodios cardiovasculares. Estas limitaciones no son tan importantes en los estudios observacionales prospectivos de cohortes, en los que se realiza una mejor y más sistemática evaluación de los factores de riesgo cardiovascular y de los episodios evolutivos. Estos estudios que se analizan a continuación proporcionan una información mucho más valiosa que los estudios retrospectivos.

Un estudio, ya de diseño retrospectivo/prospectivo, realizado en Los Angeles entre 1990 y 2000 evaluó la relación entre IP y ECV (enfermedad coronaria y cerebrovascular). Se produjeron 80 casos de ECV en 5.667 pacientes infectados por el VIH. El análisis de los resultados demostró que el uso de IP se asoció con la incidencia de ECV²² (*odds ratio* [OR]: 6,22).

En el HIV Outpatient Study (HOPS) se evaluaron 5.672 pacientes infectados por el VIH procedentes de 9 centros de Estados Unidos²³. Durante el período de observación se produjeron 21 IAM, 19 en pacientes que recibían tratamiento con IP (1,42 por 10.000 pacientes-año) y 2 sin IP (0,46 por 10.000 pacientes-año; OR: 7,1; IC del 95%, 1,6-44,3). Sin embargo, este aumento del riesgo perdía significación estadística tras ajustar el análisis por los factores de riesgo tradicionales (tabaco, sexo, edad, diabetes, hiperlipemia e hipertensión). Probablemente, el escaso número de episodios observados pudo haber reducido el poder para determinar la asociación.

Tabla 1

Riesgo relativo (RR) de una primera hospitalización debida a cardiopata isquémica en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en comparación con la población general

Período	RR ajustado (IC del 95%)
No TARGA	1,39 (0,82-2,36)
TARGA en conjunto	2,12 (1,63-2,76)
Primeros 90 días del TARGA	7,44 (3,35-16,5)
TARGA excluyendo los primeros 90 días	1,92 (1,45-2,55)

IC: intervalo de confianza; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

El Data Collection of Adverse Events Study (D:A:D) es un estudio prospectivo observacional que incluye pacientes procedentes de 11 cohortes de Europa, Australia y Estados Unidos. En la primera publicación del estudio, realizada en 2003²⁴, se observaron 126 IAM (incidencia de 3,5 por 1.000 pacientes-año). La incidencia de IAM aumentó conforme lo hizo la exposición al TARGA, oscilando desde 0,32 para los pacientes sin TARGA hasta 2,93 para más de 6 años de TARGA. Se identificaron como factores predictivos de IAM el antecedente de enfermedad cardiovascular (RR = 5,8; $p < 0,001$), tabaco (RR = 2,17; $p < 0,007$), uso de TARGA (RR = 1,26; $p < 0,001$), edad (RR = 1,38; $p < 0,001$) y sexo masculino (RR = 1,99; $p < 0,04$). Se observó que durante los 6 primeros años de TARGA se produjo un incremento del riesgo de desarrollar IAM del 26%.

Por último, el beneficio del TARGA para reducir episodios relacionados y no relacionados con el VIH se ha demostrado recientemente por los resultados obtenidos en el Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study¹⁰, que mostró que la terapia antirretroviral intermitente basada en el recuento de linfocitos CD4+ se asoció con un incremento significativo de progresión de la enfermedad y riesgo de muerte. En este estudio, la interrupción del tratamiento se asoció con un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH.

Por tanto, hay evidencias que sugieren una relación entre el TARGA y el desarrollo de episodios cardiovasculares, especialmente IAM. Sin embargo, este riesgo puede ser calificado como muy modesto en contraposición a las primeras estimaciones realizadas²⁵. Además, la mayoría de los estudios coincide en que el riesgo absoluto de desarrollar IAM en pacientes que reciben TARGA es muy bajo con relación al alto beneficio obtenido por la terapia antirretroviral.

¿Qué fármacos antirretrovirales incrementan el riesgo cardiovascular?

Inhibidores de la proteasa

Como se ha comentado anteriormente, los IP han sido la familia de fármacos antirretrovirales clásicamente asociada con incremento del riesgo cardiovascular. Los IP como familia se han asociado a alteraciones metabólicas²⁶. La terapia con ciertos IP clásicos, incluso a corto plazo, puede producir alteraciones metabólicas, como hiperlipemia y resistencia a la insulina²⁷⁻³¹. Sin embargo, los fármacos que integran la clase de los IP tienen perfiles metabólicos diferentes y, por ello, su impacto sobre el riesgo cardiovascular podría ser también diferente. El estudio BMS-034 es un ensayo clínico doble ciego en el que se comparó la eficacia de atazanavir (ATV) no potenciado con ritonavir frente a efavirenz (EFV), ambos en asociación con zidovudina mas lamivudina, como terapia de inicio. Dicho estudio demostró que el perfil metabólico de ATV era muy favorable. El colesterol total pasó de 158 a 156 mg/dl con ATV y de 154 a 179 mg/dl con EFV. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) pasó de 89 a 88 mg/dl con ATV y de 86 a 105 mg/dl con EFV. El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) pasó de 37 a 41 mg/dl

con ATV y de 36 a 43 mg/dl con EFV, y los triglicéridos pasaron de 119 a 102 mg/dl con ATV y de 110 a 136 mg/dl con EFV. Estos datos indican que ATV presenta un perfil diferente al de los demás IP³². Por otro lado, es importante destacar el papel que juega el uso de ritonavir en el incremento del riesgo cardiovascular. En este sentido, resulta muy ilustrativo el estudio BMS-089, un estudio que comparó ATV potenciado con ritonavir (ATV/r) frente a ATV, ambos en asociación a lamivudina y estavudina en terapia de inicio, y que demostró que ATV/r produce un incremento de cLDL y triglicéridos superior al de ATV³³. Diversos ensayos clínicos han comparado la eficacia y seguridad entre IP potenciados. En el estudio ALERT³⁴ se comparó ATV/r con fosamprenavir potenciado con ritonavir (FPV/r) a dosis de 1.400 mg de FPV y 100 mg de ritonavir 1 vez al día y los pacientes recibieron además tenofovir/emtricitabina. Al cabo de 48 semanas, los cambios en colesterol total y sus fracciones cLDL y cHDL fueron similares en ambas ramas, pero los triglicéridos aumentaron más en la rama de FPV/r. En el estudio Klean, que comparó la eficacia y seguridad de FPV/r y lopinavir/ritonavir (LPV/r), se comprobó que ambos fármacos provocaban un incremento comparable de las concentraciones lipídicas³⁵. En el estudio Castle³⁶, que comparó la eficacia y seguridad de ATV/r y LPV/r, la proporción de pacientes con colesterol total ≥ 240 mg/dl fue mayor en la rama de LPV (18%) que en la de ATV (7%), los incrementos medios de colesterol total (el 24 frente al 12%), no-HDL colesterol (el 21 frente al 7%) y triglicéridos (el 51 frente al 13%) fueron significativamente mayores con LPV que con ATV. Además, el consumo de medicación hipolipemiente también fue mayor en los pacientes con LPV (7%) que en los pacientes con ATV (2%). El estudio Artemis³⁷ es un ensayo clínico cuyo objetivo primario fue comparar la eficacia y seguridad de darunavir/r (800/100 mg 1 vez al día) frente a LPV/r (400-100 mg 2 veces al día), ambos en asociación a tenofovir mas emtricitabina en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. La proporción de pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia grados 2-4 fue superior entre los pacientes asignados a LPV que en los asignados a darunavir (el 23 y el 11 frente al 13 y al 3%, respectivamente). Por último, en el estudio GEMINI³⁸, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de saquinavir/r (SQV/r) con LPV/r, ambos en combinación con emtricitabina/tenofovir, se comprobó que ambos fármacos provocaban un modesto y comparable incremento de colesterol total, cHDL y cLDL. Sin embargo, el uso de LPV/r se asoció a un mayor incremento de los triglicéridos que SQV/r (55 frente a 14 mg/dl).

El estudio D:A:D fue el primero en demostrar la asociación entre tratamiento antirretroviral y CI. En su último análisis³⁹ se exploró la asociación de 4 IP (indinavir [IDV], neftinavir [NFV], LPV/r y SQV) con el riesgo de presentar un IAM. Sólo se analizaron datos si el seguimiento de pacientes con exposición a un fármaco determinado era > 30.000 pacientes/año, y con este criterio no se incluyeron en el análisis otros IP como ATV, FPV, darunavir o tipranavir. Se observaron 580 pacientes con IAM y 32.728 sin IAM. Tanto LPV/r como IDV se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de IAM, pero no la exposición a SQV o NFV. La asociación de LPV/r y riesgo de IAM persistía incluso después de ajustar por la presencia de dislipemia, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, lipodistrofia y valor de glucosa.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

El hecho de que el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) puede provocar incrementos lipídicos en pacientes infectados por el VIH ha sido suficientemente demostrado⁴⁰. Sin embargo, los datos procedentes de ensayos clínicos de los fármacos que integran la clase de los ITINN indican que tienen perfiles metabólicos diferentes y, por ello, su impacto sobre el riesgo cardiovascular podría ser también diferente. En el estudio ACTG 5142, que compara la eficacia y seguridad de LPV/r + EFV o cada uno de ellos

en combinación con 2 análogos de los nucleósidos en pacientes *naive*⁴¹, se observó que el uso de LPV/r no se asoció significativamente con mayor proporción de pacientes con valores de triglicéridos > 750 mg/dl o de cLDL > 190 mg/dl que EFV, y que ambos fármacos se asociaban a un incremento lipídico similar, que sólo en el caso de los triglicéridos fue superior con LPV/r que con EFV (46 frente a 19 mg/dl). En el estudio 2NN, que comparó la eficacia y seguridad de EFV y nevirapina (NVP) solos o combinados en asociación con d4T y 3TC en terapia de inicio, el uso de NVP se asoció con un menor incremento de triglicéridos y un mayor incremento de cHDL que EFV⁴².

El estudio D:A:D en su último análisis³⁹ exploró la asociación de NVP y EFV con el riesgo de presentar un IAM. La exposición acumulada a NVP y EFV no se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de IAM.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

El primer análisis del estudio D:A:D para identificar asociaciones fármaco-específicas de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) con IAM, se efectuó con la hipótesis previa de que los ITIAN análogos de la timidina serían los fármacos presuntamente implicados, dadas sus conocidas acciones sobre el metabolismo de los lípidos, en la sensibilidad a la insulina y la redistribución de la grasa corporal⁴³. Sin embargo, los fármacos asociados fueron abacavir (ABC) y didanosina (ddl)⁴⁴. En el análisis posterior, realizado 1 año después del primero³⁹, se incluyeron 7 ITIAN: zidovudina, estavudina, ddi, zalcitabina, lamivudina, ABC y tenofovir. Se incluyeron 33.308 pacientes. Para explorar la asociación entre riesgo de IAM y exposición a cada fármaco se utilizaron modelos de regresión de Poisson. El análisis incluyó para los ITIAN, exposición acumulada y reciente (uso actual o en los últimos 6 meses). Cuando un fármaco se interrumpía, en el seguimiento posterior se continuaba atribuyendo el nivel de exposición hasta el momento de la interrupción. Todos los modelos se ajustaron por factores de riesgo cardiovascular. Cuando se analizó la exposición reciente a ITIAN y el riesgo de IAM, tanto ABC como ddl se asociaron con un incremento significativo del riesgo de presentar un IAM (fig. 1). Cuando se analizó el mismo riesgo en función de la exposición acumulada y reciente a ITIAN, de nuevo ABC y ddl se asociaron de forma significativa con el riesgo de presentar IAM.

Datos procedentes de estudios de cohortes, ensayos clínicos o estudios de casos y controles han abordado también esta controvertida cuestión (tabla 2). Los hallazgos del D:A:D han sido corroborados por el análisis que la EMEA encargó a la base de datos francesa sobre VIH, así como por los datos del estudio SMART y, más recientemente, por los del estudio STEAL, mientras que un análisis de los ensayos clínicos de GSK y un análisis retrospectivo de 5 ensayos clínicos de los ACTG no corroboró estos hallazgos⁴⁵⁻⁴⁸. En cualquier caso, conviene resaltar que los estudios de cohorte no pueden proporcionar relaciones de causalidad, pero el hecho de que 3 estudios de cohortes y 1 ensayo clínico señalen en la dirección de la asociación de ABC e IAM, sugiere que dicha asociación puede ser verosímil. Recientemente, han sido presentadas evidencias acerca del efecto nocivo de ABC sobre el endotelio vascular y de que ABC puede causar hiperagregabilidad plaquetaria^{49,50}, ambos son mecanismos implicados en la aterogénesis y podrían prestar plausibilidad biológica a dicha asociación.

¿Cómo incrementa el tratamiento antirretroviral de gran actividad el riesgo vascular?

Alteraciones metabólicas relacionadas con el tratamiento antirretroviral de gran actividad

El aumento de riesgo cardiovascular asociado al TARGA, demostrado en diversos estudios epidemiológicos, se ha atribuido, entre otros factores, al efecto deletéreo que estos fármacos ejercen sobre factores de riesgo tradicionales como el metabolismo lipídico o la resistencia a la insulina^{51,52}. Estas alteraciones pueden presentarse bien de manera aislada o bien formando parte de otras entidades, como el síndrome metabólico o de lipodistrofia. Un efecto adverso asociado al TARGA, que se presenta con relativa frecuencia, es el síndrome de lipodistrofia, que puede manifestarse mediante la pérdida de grasa periférica, acumulación de grasa en tronco, dislipemia y resistencia a la insulina. Esta entidad está estrechamente relacionada con el desarrollo de síndrome metabólico, que se caracteriza por el desarrollo de obesidad central, hipertensión, hipertrigliceridemia, descenso de los valores de HDL o intolerancia hidrocarbonada.

A continuación, se comentan las alteraciones metabólicas más destacadas y su posible relación con los distintos fármacos antirretrovirales.

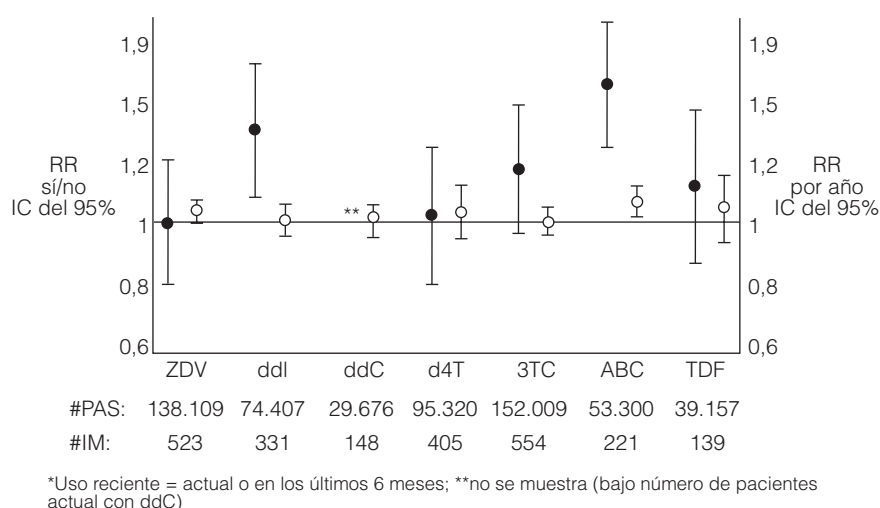


Figura 1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y riesgo de infarto de miocardio (IM): uso reciente y acumulado (39). Adaptada de Domingo P. Tratamiento antirretroviral, efectos adversos. IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; PAS: pacientes-año de seguimiento; RR: riesgo relativo. En: Pineda JA, Rivero A, editores. Los TOP 30 del CROI 2009. Málaga; 2009.

Tabla 2

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 10/03/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Estudio	Diseño	Definición del episodio	N	¿Efecto ABC?	Número con CVP baja/indetectable
D:A:D	Prospectivo, cohorte	Prospectivo, episodio predefinido	33.347	Sí	Mayoría
FHDB	Caso-control	C. prospectiva; IAM validado retrospectivo	289 casos, 884 control	Sí, primer año exposición	Mayoría
SMART	ECA, análisis	Prospectivo; episodio predefinido	2.752	Sí	Mayoría
STEAL	ECA	Prospectivo	357	Sí	Todos
Análisis GSK	ECA	Retrospectivo, búsqueda BD	14.174	No	Muy pocos (2%)
ALLRT, ACTG	Seguimiento ECA	Retrospectivo por 2 revisores independientes	3.205	No	Ninguno

CPV: carga viral plasmática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IAM: infarto agudo de miocardio.

Adaptado de Domingo P. Tratamiento antirretroviral, efectos adversos. En: Pineda JA, Rivero A, editores. Los TOP 30 del CROI 2009. Málaga; 2009.

Alteraciones del metabolismo lipídico

El inicio del TARGA, sean cuales fueren sus componentes, generalmente se asocia a un incremento de los lípidos plasmáticos. En general, e independientemente de la pauta de tratamiento utilizada, el incremento que presentan el colesterol total y el cLDL es mucho mayor que el que presenta el cHDL, lo cual contribuye a mantener e incluso a exacerbar el déficit relativo de cHDL.

Los resultados de ensayos clínicos y de estudios en voluntarios sanos adultos han documentado el desarrollo de efectos sobre el metabolismo lipídico de IP, ITIAN e ITINAN. Incluso hay diferencias intracelular sobre la propensión a causar dislipemia. Como familias, los IP inciden preferentemente en la elevación de triglicéridos, lo cual parece ser secundario a un aumento en la síntesis hepática de éstos y a un aumento de algunas lipoproteínas ricas en triglicéridos, como el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL)²⁷. Un estudio puso de manifiesto que ritonavir (RTV) inhibía una proteasa intracelular responsable de la degradación de apolipoproteína B (apo B), resultando en un aumento de apo B disponible para la unión a VLDL y secreción de las⁵³. El efecto de los ITINAN podría estar relacionado con un aumento de la síntesis hepática de apo A-I y de su capacidad para secretar lipoproteínas⁵⁴. A diferencia de éstos, los ITIAN parecen tener un efecto indirecto relacionado con el desarrollo de toxicidad mitocondrial.

Hay una variabilidad individual sustancial en la respuesta a los distintos antirretrovirales que está relacionada con ambos factores, genéticos y ambientales. Además, el desarrollo de dislipemia podría estar relacionado con la ganancia de peso durante el TARGA⁵⁵ u otros factores, como la diabetes, que también podrían influir en la aparición de dislipemia.

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus

Las complicaciones del metabolismo glucídico asociadas a la infección por el VIH son de carácter progresivo y van desde la resistencia a la insulina hasta la diabetes franca. La resistencia a la insulina se podría definir como una disminución en la respuesta fisiológica a la insulina de los tejidos diana de la hormona (hígado, músculo, adipocito). La debilidad de la respuesta obliga a las células beta a una mayor secreción de insulina para conseguir mantener los valores de glucosa dentro de la normalidad⁵⁶. La tolerancia anómala a la sobrecarga de glucosa describe una situación metabólica intermedia, que se caracteriza por hiperglucemia posprandial y glucosa normal en ayunas. La resistencia a la insulina, además de incrementar por sí misma el riesgo cardiovascular⁵⁷, se asocia en el paciente con VIH a otros factores de aterosclerosis como la hiperlipidemia⁵⁸ y el depósito visceral de grasa⁵⁹.

La asociación de los IP a los trastornos del metabolismo hidrocarbonado se ha sugerido tanto en estudios in vitro⁶⁰ como transversales¹² y longitudinales³⁰. Las descripciones iniciales de resistencia a la insulina en pacientes infectados por el VIH en tratamiento con TAR-

GA se realizaron en el contexto del síndrome de lipodistrofia inducido por fármacos, que implica la aparición de resistencia a la insulina. Sin embargo, Noor et al³¹ observaron que tras la administración de IDV a sujetos sanos durante 4 semanas, se producía una disminución de la sensibilidad a la insulina en ausencia de cambios en el depósito visceral de grasa y sin incremento significativo de los lípidos, de ahí la importancia de sus resultados.

Se ha especulado acerca del posible mecanismo por el cual los IP inducen la aparición de resistencia a la insulina. La posibilidad de que el bloque del GLUT-4 (transportador de insulina al interior de la célula) por los IP sea el mecanismo básico de la resistencia a la insulina, se ha sugerido en varios estudios in vitro⁶⁰⁻⁶². Los 3 estudios demuestran como los IP inhiben de forma rápida y específica la actividad del GLUT-4 sin afectar a otros niveles. Entre otros posibles mecanismos patogénicos citaremos la resistencia insulínica en el hígado. En un estudio realizado en pacientes infectados por el VIH, con y sin lipodistrofia, se objetivó que los pacientes con lipodistrofia tenían valores más altos de insulina evaluados mediante clamp hiperinsulinémico⁶³. También se ha sugerido la posibilidad de una disminución de la fosforilación de la glucosa por la hexocinasa⁶⁴, y que el incremento de la lipólisis y de los ácidos grasos circulantes, efecto que parece estar favorecido por los IP⁶⁵, fuera el mecanismo por el cual se produjera una supresión de la captación de glucosa por la insulina, efecto que parece ser consecuencia del aumento de ácidos grasos libres⁶⁶. Tras los resultados obtenidos en un estudio con citometría de flujo en pacientes *naïve*, con y sin lipoatrofia, infectados por el VIH y tratados, se ha especulado que el factor de necrosis tumoral (TNF) podría jugar su papel como causante de la resistencia a la insulina, ya que se evidenció que el TARGA provocaba una disregulación en la homeostasis del TNF y que ello se asociaba a un incremento de marcadores aterogénicos en sangre periférica⁶⁷.

Lipodistrofia

La lipodistrofia hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos del tejido adiposo que se caracteriza por una pérdida selectiva de tejido graso en diferentes zonas del cuerpo. En pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral, esta pérdida de la grasa corporal es más evidente en la cara y las extremidades. Esta entidad no parece estar relacionada con la infección por el VIH per se⁶⁸. En la era TARGA, la redistribución de la grasa corporal aparecía y progresaba rápidamente tras la iniciación de TARGA^{12,69}. Los factores asociados con lipoatrofia eran la duración del TARGA y el recuento de células CD4+ en el momento de la iniciación de éste⁷⁰. Numerosos estudios han demostrado que el uso de ITIAN es el mayor causante de lipoatrofia periférica⁷¹⁻⁷³, particularmente d4T. Los ITIAN afectan a la polimerasa gamma y producen una depleción del ADN mitocondrial, este efecto se muestra en adipocitos de pacientes infectados por el VIH en tratamiento con d4T, en el que la depleción de ADN mitocondrial era dependiente de la duración del tratamiento con dicho fármaco⁷⁴.

El mecanismo patogénico de la lipoatrofia es extremadamente complejo. Los estudios que relacionan la presencia de esta entidad con al exposición a IP sugieren que éstos pueden producir un importante efecto inhibitor sobre el adipocito, actuando sobre los receptores PPAR-gamma⁶⁰. Otros estudios sugieren que los ITIAN y los IP tendrían diversos efectos sobre las distintas líneas celulares del adipocito, con una marcada expresión y secreción de las adipocinas interleuquina 6 (IL-6), TNF- α , e IL-1b⁷⁵. Los estudios in vivo muestran una disminución de la funcionalidad de la mitocondria del adipocito, con una reducción de la transcripción de ADN mitocondrial⁷⁶.

Síndrome metabólico

La presencia de síndrome metabólico viene definido por la existencia de 3 o más de las siguientes anomalías: a) circunferencia de la cintura > 102 cm en los varones o > 88 cm en las mujeres; b) hipertrigliceridemia (valores plasmáticos de triglicéridos > 150 mg/dl); c) hipocolesterolemia-HDL (valores plasmáticos de cHDL < 40 mg/dl en los varones o < 50 mg/dl en las mujeres); d) HTA (cifras de presión arterial [PA] sistólica \geq 130 mmHg y/o de PA diastólica \geq 85 mmHg), y e) hiperglucemia (valores plasmáticos de glucosa en ayunas \geq 110 mg/dl). Su relación con el riesgo de desarrollo de episodios cardiovasculares ha sido ampliamente demostrada⁷⁷.

La prevalencia de síndrome metabólico en la población infectada por el VIH en tratamiento antirretroviral oscila entre el 14 y el 25%⁷⁸⁻⁸⁰. Dos estudios han puesto de manifiesto la incidencia de síndrome metabólico tras la iniciación de TARGA. En el primero de ellos, la prevalencia de síndrome metabólico aumento del 16 al 25% a las 48 semanas, con una tasa de incidencia de 14/100 pacientes-año⁸¹. En el segundo, la prevalencia fue del 9%, con una tasa de incidencia de 12/100 pacientes-año⁸².

En pacientes infectados por el VIH en tratamiento con TARGA, el grosor de la íntima media carotídea, evaluado como marcador subrogado de enfermedad cardiovascular, fue significativamente mayor en pacientes con síndrome metabólico⁸³.

El síndrome metabólico en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral representa el máximo grado de toxicidad a fármacos respecto al del metabolismo lipídico y de la glucosa, con un efecto deletéreo sobre la función tisular del adipocito

Otros factores de riesgo cardiovascular y su relación con el tratamiento antirretroviral de gran actividad

Otros marcadores podrían probar su utilidad en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH. Los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), reactante de fase aguda, están elevados en los pacientes infectados por el VIH y asociados con una mayor progresión a sida^{84,85}. Citocinas proinflamatorias, TNF- α e interferón gamma están elevados en pacientes coinfectados por el VIH-virus de la hepatitis C⁸⁶ y se ha objetivado que un incremento de los valores séricos del receptor del TNF- α se correlaciona con una resistencia a la insulina severa⁸⁷ en pacientes infectados por el VIH con lipodistrofia. La IL-6 y el dímero D aumentan de manera significativa tras la suspensión del TARGA y se asocian a un mayor riesgo cardiovascular⁸⁸. Sin embargo, la correlación de estos marcadores proinflamatorios y el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH debe ser validada en importantes estudios.

Del mismo modo, para dar respuesta al aumento del riesgo cardiovascular relacionado con la exposición a ABC, se ha sugerido que podría estar relacionado con un aumento de los marcadores proinflamatorios, como la PCR y la IL-6⁸⁹. También se ha objetivado que el tratamiento con ABC se asocia a la presencia de hiperagregabilidad plaquetaria⁹⁰, postulándose como un posible mecanismo patogénico del incremento de riesgo cardiovascular.

Aterogénesis acelerada y aterosclerosis subclínica, y su relación con el tratamiento antirretroviral de gran actividad

Disfunción endotelial

El proceso de aterogénesis parece estar acelerado en pacientes en tratamiento con TARGA. La disfunción endotelial es una de las primeras fases del proceso de aterogénesis y representa la incapacidad del endotelio vascular de secretar óxido nítrico frente a determinados estímulos, como la hiperemia reactiva tras la isquemia arterial en el brazo. En la población general este marcador se relaciona de manera muy estrecha con la incidencia de IAM o enfermedad cerebrovascular. La utilidad de este marcador para detectar la presencia de arteriosclerosis subclínica no está claramente demostrada. Estudios iniciales describieron disfunción endotelial en los pacientes tratados con IP⁹⁰, si bien estos datos no se han confirmado en estudios posteriores⁹¹. Recientemente, se ha comunicado en un estudio prospectivo que incluyó a 50 pacientes infectados por el VIH en tratamiento estable con IP y que fueron aleatorizados a continuar con su régimen basado en IP o a cambiarlo por ATV/r, seguidos durante 24 semanas, que el tratamiento con ATV/r no indujo ninguna modificación significativa de la función endotelial, resultados que están en consonancia con otros publicados anteriormente⁹². En estudios in vitro se ha demostrado que RTV es capaz de inducir disfunción endotelial⁹³ y que los voluntarios sanos desarrollan disfunción endotelial tras recibir 4 semanas de tratamiento con IDV⁹⁴, independientemente de su efecto sobre la sensibilidad a la insulina.

Con relación a los ITIAN, se ha objetivado en un estudio realizado con 64 pacientes infectados por el VIH en tratamiento con TARGA estable que incluía ABC en la mitad de ellos, un deterioro de la función endotelial que se asoció de manera independiente con el tratamiento con ABC⁴⁹.

Arteriosclerosis carotídea

La presencia de placas de ateroma en arterias de medio o gran tamaño en pacientes asintomáticos se correlaciona con el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. La utilidad de la ecografía de alta sensibilidad para evaluar el engrosamiento de la capa íntima de la arteria carótida y su relación con la presencia de enfermedad cardiovascular, ha sido demostrada en la población general. Se ha detectado tanto un engrosamiento de la capa íntima de la carótida como un incremento en el número de placas de ateroma en pacientes con infección VIH sin enfermedad cerebrovascular⁹⁵, lo que sugiere la existencia de un proceso de aterogénesis acelerada. Hay un estudio prospectivo acerca de la evolución del grosor de la íntima de la carótida en pacientes con infección por VIH en comparación con sujetos control, en el que se pone de manifiesto que los pacientes con VIH en tratamiento con TARGA presentan un mayor engrosamiento de la íntima en relación con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular⁹⁶. Se ha postulado que los IP podrían estar asociados a la presencia de placas de ateroma en la carótida.

En un estudio realizado recientemente en pacientes infectados por el VIH, sin y con síndrome metabólico, en los que se ha evaluado la frecuencia e intensidad de arteriosclerosis carotídea y coronaria, se constató una mayor prevalencia de aterosclerosis en los que presentaban síndrome metabólico que en los que no, aunque sugiere que la carótida común es más apropiada para determinar la existencia de aterosclerosis subclínica mediante ultrasonografía en los pacientes con VIH que la carótida interna⁸³.

Isquemia silente y calcificación de arterias coronarias

La isquemia silente detectada mediante ergometría es un predictor muy fiable de episodios clínicos de CI en la población general y, por tanto, se considera un buen marcador de arteriosclerosis coronaria. En pacientes en tratamiento con TARGA se ha puesto de manifiesto una mayor prevalencia de isquemia silente, que puede alcan-

zar hasta al 11% de los pacientes en relación con la edad, la presencia de obesidad de predominio abdominal y los valores de colesterol⁹⁷.

La detección del índice de calcio (basado en la cuantificación de calcio en la tomografía computarizada cardíaca multicorte) es un método no invasivo de detección de enfermedad coronaria que ha demostrado ser muy útil para demostrar el riesgo de presentar un episodio coronario en pacientes asintomáticos⁹⁸. Los datos de calcificación coronaria en pacientes infectados por el VIH aún son muy escasos. Recientemente, se ha objetivado que en pacientes infectados por el VIH con síndrome metabólico la existencia de un *score* detectable de índice de calcio fue más frecuente que en los pacientes sin síndrome metabólico⁸³.

En un estudio en el que se incluyeron 297 pacientes en tratamiento con TARGA se observó que éstos presentaban unos índices de calcio similares a los de los sujetos control, detectándose una relación con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, como la edad o el tabaco⁹⁹. No obstante, en otros estudios se han obtenido otros resultados, comprobándose un incremento notable del índice de calcio en pacientes infectados por el VIH y, por tanto, podría orientar hacia la existencia de enfermedad coronaria asintomática¹⁰⁰.

Conclusión

Los pacientes infectados por el VIH comparten los factores de riesgo cardiovascular tradicionales con la población general. Además el propio VIH incrementa significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por este motivo, el control de la infección por el VIH con TARGA ayuda a reducir el riesgo vascular de los pacientes infectados por el VIH. Hay evidencias de que el TARGA incrementa el riesgo cardiovascular, y se ha asociado el uso de ABC, ddI, LPV/r e IDV con el desarrollo de IAM. Sin embargo, el riesgo absoluto de desarrollar IM en pacientes que reciben TARGA es muy bajo con relación al alto beneficio obtenido por la terapia antirretroviral.

Declaración de conflicto de intereses

Inés Pérez Camacho y Ángela Camacho declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Antonio Rivero ha actuado como consultor y/o ha participado en actividades científicas que han contado con el patrocinio de GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Abbot Laboratories, Jansen Cilag, Pfizer, Merck Sharp Dohme, Gilead Sciences, Roche Pharma y Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals.

Julián Torre-Cisneros ha actuado como consultor y/o ha participado en actividades científicas que han contado con el patrocinio de GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Abbot Laboratories, Jansen Cilag, Pfizer, Merck Sharp Dohme, Gilead Sciences, Roche Pharma y Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals.

Bibliografía

- Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:685-92.
- Paella 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;338:853-60.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22-9.
- Manfredi R, Sabbatani S, Agostini D. Trend of mortality observed in a cohort of drug addicts of the metropolitan area of Bologna, North-Eastern Italy, during a 25-year-period. *Coll Antropol*. 2006;30:479-88.
- Wong MD, Shapiro MF, Boscardin WJ, Ettner SL. Contribution of major diseases to disparities in mortality. *N Engl J Med*. 2002;347:1585-92.
- Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-146.
- Aberg JA. Cardiovascular complications in HIV management: past, present, and future. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir*. 2009;94:414.
- Friis-Moller 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.
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*. 1999;5:512-7.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams R, Arduino RC, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
- Bozzette S, Ake C, Tam H, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;348:702-10.
- Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12 Suppl:F51-58.
- Dube M, Sattler F. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clin Care*. 1998;10:41-4.
- SoRelle R. Vascular and lipid syndromes in selected HIV-infected patients. *Circulation*. 1998;98:829-30.
- Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hiltgen M. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet*. 1998;351:1958-9.
- 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.
- Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:471-7.
- 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;17:2479-86.
- Currier J, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506-12.
- Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1074-81.
- Obel N, Thompsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1625-31.
- Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al; HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002;360:1747-8.
- Vaughn G, Detels R. Protease inhibitors and cardiovascular disease: analysis of the Los Angeles County adult spectrum of disease cohort. *AIDS Care*. 2007;19:492-9.
- Friis-Moller N, Sabin C, 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.
- Vaughn G, Detels R. Protease inhibitors and cardiovascular disease: análisis of the Los Angeles County adult spectrum of disease cohort. *AIDS Care*. 2007;19:492-9.
- Stein JH. Cardiovascular risks of antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2007;356:1773-5.
- Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS*. 2000;14:51-7.
- Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation*. 1999;100:700-5.
- Roberts AD, Muesing RA, Parenti DM, Hsia J, Wasserman AG, Simon GL. Alterations in serum levels of lipids and lipoproteins with indinavir therapy for human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1999;29:441-3.
- 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.
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*. 2001;15:F11-8.
- Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir to efavirenz each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1011-9.
- Malan DRN, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D; 089 Study Group. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:161-7.
- Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross L, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5.
- Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir/ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination

- with abacavir/lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2006;296:770-776.
36. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372:646-55.
37. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22:1389-97.
38. Walmsley S, Awhingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:367-74.
39. Lundgren J, Reiss P, Worm S, Weber R, El-Sadr W, De Wit S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: the D:A:D study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11, Montreal. Abstract 44LB.
40. Shikuma CM, Yang Y, Glesby MJ, Meyer WA 3rd, Tashima KT, Ribaud HJ, et al. Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens given as initial treatment of HIV-1 infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:540-50.
41. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, L Komarow I, W Powderly W, Garren K, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142: a prospective, randomized phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1. Presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2007; Los Angeles, CA. Abstract.
42. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi, F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1 *PLoS Med*. 2004;1:e19.
43. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, Tashima KT, Averitt D, Wannamaker PG, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naïve patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med*. 2006;7:85-98.
44. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-26.
45. Benson C, Ribaud H, Zheng E, Koletar S, Smurzynski M, Bosch R, et al. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: results from ACTG A5001. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11 2009, Montreal, Canada. Abstract 721.
46. Reiss P. Abacavir and Cardiovascular Risk. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11 2009, Montreal, Canada. Abstract 152.
47. Cooper D, Bloch M, Humphries A, Amin J, Baker D, Emery S, for the STEAL Study Investigators. Simplification with Fixed-dose Tenofovir/Emtricitabine or Abacavir/Lamivudine in Adults with Suppressed HIV Replication: The STEAL Study, a Randomized, Open-label, 96-Week, Non-inferiority Trial. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11 2009, Montreal, Canada. Abstract 576.
48. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: a case-control study nested within FHDH ANRS CO4. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections February 8-11 2009, Montreal, Canada. Abstract 43LB.
49. Hsue P, Wu Y, Schnell A, Ganz P, Hunt P, Hatano H, et al. Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11 2009, Montreal, Canada. Abstract 723.
50. Satchell C, O'Connor E, Peace A, Cotter A, Sheehan G, Tedesco T, et al. Platelet hyper-reactivity in HIV-1-infected patients on abacavir-containing ART. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11 2009, Montreal, Canada. Abstract 151LB.
51. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgog N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001;32:130-9.
52. 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;37:613-27.
53. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors Project apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*. 2001;7:1327-31.
54. Sankatsing RR, Wit FW, Pakker N, Vyankandondera J, Mmiro F, Okong P, et al. Effects of nevirapine, compared with lamivudine, on lipids and lipoproteins in HIV-1-uninfected newborns: the stopping infection from mother-to-child via breast-feeding in Africa lipid substudy. *J Infect Dis*. 2007;196:15-22.
55. Lazzaretti R, Pinto-Ribeiro J, Kummer R, Polanczyk C, Sprinz E. Dietary intervention when starting HAART prevents the increase in lipids independently of drug regimen: a randomized trial. Presented at: 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WEAB303.
56. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007;30:1219-25.
57. Wollesen F, Berglund L, Berne C. Insulin resistance and atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002;45:1419-29.
58. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult ACTG Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1216-24.
59. Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:35-41.
60. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs steroid regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:1378-88.
61. Nolte L, Yarasheski KE, Kawanaka K, Fisher J, Le N, Holloszy JO. The HIV protease inhibitor indinavir decreases insulin- and coraction-stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Diabetes*. 2001;50:1397-401.
62. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:35251-354.
63. Andersen O, Haugaard SB, Andersen UB, Friis-Møller N, Storgaard H, Vølund A, et al. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus patients impairs insulin action and induces defects in beta-cell function. *Metabolism*. 2003;52:1343-53.
64. Behrens GM, Boerner AR, Weber K, Van den Hoff J, Ockenga J, Brabant G, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;110:1319-27.
65. Lenhard JM, Furfine ES, Jain RJ, Ittoop O, Orband-Miller LA, Blanchard SG, et al. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res*. 2000;47:121-9.
66. Man ZV, Hirasahima T, Mori S, Kawano K. Decrease in triglyceride accumulation in tissues by restricted diet and improvement of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats, a non-insulin-dependent diabetes model. *Metabolism*. 2000;49:108-14.
67. Ledru E, Christeff N, Patey O, De Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood*. 2000;95:3191-8.
68. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49 Suppl 2:S79-85.
69. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-9.
70. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, Brown TT, Glesby MJ, Reeds D. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;43:645-53.
71. Mulligan K, Tai VW, Algren H, Abrams DI, Leiser RJ, Lo JC, et al. Altered fat distribution in HIV-positive men on nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26:443-8.
72. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*. 2000;14:1309-16.
73. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, Dejesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
74. Casula M, Van der Valk M, Wit FW, Nievaard MA, Reiss P. Mitochondrial DNA assessments in adipocytes and peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with lipodystrophy according to a validated case definition. *HIV Med*. 2007;8:32-7.
75. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Kornprobst M, Capeau J, et al. Antiretroviral drugs with adverse effects on adipocyte lipid metabolism and survival alter the expression and secretion of proinflammatory cytokines and adiponectin in vitro. *Antivir Ther*. 2004;9:911-20.
76. Mallon PWG, Unemori P, Sedwell R, Morey A, Rafferty M, Williams K, et al. In vivo, nucleoside reverse transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of mitochondrial DNA depletion. *J Infect Dis*. 2005;191:1686-96.
77. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
78. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:426-31.
79. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypo adiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007;30:113-9.
80. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43:458-66.

81. Palacios R, Santos J, González M, Ruiz J, Márquez M. Incidence and prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS.* 2007; 18:184-7.
82. Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV-infection. *AIDS.* 2007;21:2445-53.
83. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1368-74.
84. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, Brecht B, Franklin A, Killian M, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS.* 2006;20:2275-83.
85. 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.
86. Sitia G, De Bona A, Bagaglio S, Galli L, Paties CT, Uberti-Foppa C, et al. Naive HIV/HCV-coinfected patients have higher intrahepatic pro-inflammatory cytokines than coinfecting patients treated with antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2006; 11:385-9.
87. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC, et al. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25:312-21.
88. Kuller L and the SMART Study Group. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. Presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston, MA.
89. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT and DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22:F17-24.
90. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;104:257-62.
91. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect CV risk? *QJM.* 2003;96:825-32.
92. Murphy L, Zala C, Berzins B, Fichtenbaum C, Dube M, Guaraldi G, et al. Endothelial function, lipoproteins, and cardiovascular inflammatory markers in treated HIV-infected patients with hyperlipidemia who were switched to an atazanavir with atazanavir-containing regimen or continued on other protease inhibitor inhibitor-based therapy: switch to atazanavir brachial artery reactivity study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections February 8-11 2009, Montreal, Canada. Abstract 722LB.
93. Conklin B, Fu W, Lin P, Lundsden A, Yao Q, Chen C. HIV protease inhibitor ritonavir induces endothelial dysfunction in porcine arteries. *J Surg Res.* 2003;114:249.
94. Shankar SS, Dubé MP, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J.* 2005;150:933.
95. 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;162:433-8.
96. 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;109:1603-8.
97. Duong M, Cottin Y, Piroth L, Fargeot A, Lhuiller I, Bobillier M, et al. Exercise stress testing for detection of silent myocardial ischemia in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:523-8.
98. Shaw LJ, Raggi P, Berman DS, Callister TQ. Cost effectiveness of screening for CV disease with measures of coronary calcium. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46:171-84.
99. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz A, Palella FJ, Post W, Witt MD, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS.* 2008;22:1589-99.
100. 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 CV prevention'. *Atherosclerosis.* 2002;163:349-54.