

## **Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con infección por VIH.**

Cardiovascular risk factors in patients with HIV infection.

### **AUTORES**

MsC. Dra. María del Carmen Álvarez Escobar. (1)

E-mail: <mailto:mariac.mtz@infomed.sld.cu>

Dra. Arnella Torres Álvarez. (2)

Dra. Arling Yuliett Torres Álvarez. (3)

MsC. Dr. José Alberto Alfonso de León. (4)

MsC. Dr. Héctor Lima Gutiérrez. (5)

(1) Especialista de I Grado en Medicina General Integral y I y II Grado en Medicina Interna. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesora Instructora. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas.

(2) Especialista de I grado en Medicina General Integral. Residente de II año de Medicina Interna. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas.

(3) Residente de II año de Medicina General Integral. Policlínico Samuel Fernández. Matanzas.

(4) Especialista de I y II Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología. Profesor Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas.

(5) Especialista de I Grado en Geriátrica. Profesor Asistente. Máster en Longevidad Satisfactoria. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas.

### **RESUMEN**

Tras la implantación del tratamiento antirretroviral, el SIDA se ha convertido en una enfermedad crónica en los países desarrollados. El riesgo cardiovascular parece ser algo mayor en los pacientes VIH que en los no infectados. Tras la introducción de la terapia antirretroviral, diversas alteraciones metabólicas se observaron, principalmente relacionadas al perfil lipídico y resistencia a la insulina. Esto se debió al propio VIH, a la terapia antirretroviral y a la elevada prevalencia de factores clásicos de riesgo. Varias líneas de evidencias sugirieron que la aterosclerosis puede ser más frecuente o desarrollarse más rápido en individuos HIV+, especialmente los tratados con las potentes combinaciones de antirretrovirales. Esta novedosa necesidad de abordar el riesgo cardiovascular como parte del cuidado del paciente VIH resalta la importancia de tratar al paciente de forma global.

### **DeCS:**

**TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA/** efectos adversos  
**SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA**  
**ENFERMEDAD CRÓNICA**  
**TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS/** etiología  
**RESISTENCIA A LA INSULINA**  
**ATEROSCLEROSIS/** complicaciones  
**ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES/** etiología  
**TRASTORNOS CEREBROVASCULARES/**etiología  
**PAÍSES DESARROLLADOS**  
**HUMANOS**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterosclerótica es un grave problema de salud en los países desarrollados, y en las últimas décadas, su creciente prevalencia predice que será la principal causa de morbimortalidad en este nuevo siglo, pronosticándose una epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral. (1) La enfermedad aterosclerótica es una enfermedad sistémica, que puede evolucionar de modo asintomático por mucho tiempo, pero en su evolución puede presentar súbitas complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares, con secuelas invalidantes, e incluso la muerte. Es conocido que los pacientes con enfermedad arterial coronaria tienen como primer síntoma, en el 25 % de los casos, un episodio de muerte súbita. (2)

Los factores de progresión de la aterosclerosis y de producción de eventos cardiovasculares involucran a factores de riesgo causales: edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol bajo, y diabetes a factores de riesgo condicionales: incremento de triglicéridos, lipoproteína (a), homocisteína y a factores de la coagulación [fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)] [5]; y factores de riesgo predisponentes: obesidad, inactividad física, historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura, sexo masculino, alteraciones o enfermedades psíquicas, socioeconómicas y étnicas, El gran número de factores de riesgo nuevos o emergentes, hacen difícil una completa evaluación de todos ellos. (3)

Tras la implantación del tratamiento antirretroviral, el SIDA se ha convertido en una enfermedad crónica en los países desarrollados. (4) El riesgo cardiovascular parece ser algo mayor en los pacientes VIH que en los no infectados. (5) Los pacientes infectados con el HIV con patología cardiovascular, representan un grupo que se ha ido incrementando en los últimos años. Cada vez son más frecuentes en ellos los hallazgos de diversos tipos de ECV, entre ellas la enfermedad coronaria. En Estados Unidos ocupa ya un tercer lugar, siguiendo la tendencia de la población general. (6)

Hasta que se introdujeron estas terapias combinadas (HAARTs) de potentes drogas antirretrovirales como inhibidores de la proteasa, o nucleósidos análogos a inhibidores de la transcriptasa inversa, la enfermedad coronaria en pacientes infectados con el HIV y /o las complicaciones de la diabetes mellitus, eran fenómenos que en la evolución de la enfermedad se consideraban poco trascendentes, ya que se hallaban opacados por el pronóstico hasta entonces rápida y fatalmente ominoso de estos pacientes. (7)

Con la aparición de tratamientos de alta eficacia, en los cuales se incorporan los inhibidores de la proteasa, no sólo comenzó a evidenciarse recuperación inmunológica sino también disminución en las complicaciones y tasa de morbilidad asociada al VIH. (4) Se mejoró la eficacia de los tratamientos y se redujo la mortalidad con registros de 21,9 % en el año 1994 a 3,7 % a mediados de 1997. (8) De este modo, la expectativa de vida de los pacientes con VIH se acrecentó.

Además, se observan complicaciones asociadas al tratamiento, como dislipemia, hiperglucemia o diabetes y lipodistrofia, factores que predisponen a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV), con otra problemática farmacológica y nutricional. (9)

Las alteraciones nutricionales son comunes en los pacientes VIH+/SIDA. La depresión en el estado nutricional sería consecuencia de múltiples factores: ingesta inadecuada, alteraciones metabólicas, hipermetabolismo, malabsorción o la combinación de ellos, y se ha demostrado en más del 95 % de los enfermos, que la malnutrición ocurre en algún momento del desarrollo de la enfermedad. Además, la anorexia relacionada con procesos psicológicos asociados a la patología (principalmente el aislamiento social), los cambios bioquímicos que incluyen aumento en la actividad de las citoquinas, la administración de numerosos medicamentos, la inactividad o las enfermedades oportunistas, pueden conducir a una disminución en la ingesta de alimentos. (10)

La inflamación juega un rol significativo en el desarrollo de la ECV. Los marcadores de inflamación de la pared arterial como fibrinógeno, proteína C reactiva y moléculas solubles de adhesión son predictores de estas enfermedades. (11)

Está demostrado que los pacientes infectados con el HIV pueden presentar lesiones de aterosclerosis subclínicas con una frecuencia mayor de la esperada en la población general, aunque en diversas series publicadas los estudios de incidencia y mortalidad son limitados, y hasta a veces contradictorios, dado que, mientras que en un estudio con análisis de multivarianza se estableció que sólo los factores clásicos (tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión e historia familiar) se relacionaban con la enfermedad coronaria en pacientes tratados con HAART, en otra, se vio que tras la aparición de los HAARTs en los tratamientos, la incidencia del IAM pasó de 0,86 a 3,41/ 1000 pacientes /año. (12)

D. Klein y L. Hurley y C. Fichtebaum especulan también que otros factores, como ciertos mediadores de la inflamación, asociados a la cronicidad de la infección por el HIV y/o la presencia de co-infecciones, o los trastornos inmunológicos asociados podrían estar implicados en el aumento del riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica por parte de estos pacientes. Pero la combinación relativa de las influencias de la inflamación crónica por la infección persistente por el virus respecto a la terapia antirretroviral, es muy difícil de identificar, además de que la aterosclerosis toma tiempo para desarrollarse. (13)

Varias líneas de evidencias sugieren que la aterosclerosis puede ser más frecuente o desarrollarse más rápido en individuos HIV+, especialmente los tratados con las potentes combinaciones de antirretrovirales. (14)

En la actualidad, la preocupación de los investigadores es la enfermedad cardiovascular asociada al VIH, ya que a pesar de que el HAART produce aumento en la expectativa de vida, en forma paralela induce mayor riesgo cardiovascular. (11)

Trabajos previos en este grupo de pacientes han mostrado que los niveles de proteína C reactiva, fracción de fase aguda, no se encuentran significativamente aumentados, a diferencia de la concentración de la proteína transportadora de vitamina A, de la cual algunos autores describen su aumento en pacientes con alto grado de estrés. (11) Es interesante remarcar que en estos pacientes, los cambios metabólicos juegan un papel importante, observándose alteraciones en el metabolismo de las proteínas y en el glucídico-lipídico. (13)

El incremento observado en la concentración de fibrinógeno en el grupo estudiado podría ser consecuencia del estrés metabólico que sufren, más que a su característica de fracción de fase aguda. Este estrés conduciría a un mayor riesgo aterogénico. (15)

Por otra parte, algunos investigadores han mostrado la existencia de una alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica en adultos que presentan elevados niveles de ApoB; otros científicos han propuesto a esta lipoproteína junto con la relación ApoB/ApoA1 y LP(a) como el mejor predictor de patología coronaria. (16)

## DISCUSIÓN

Los procesos infecciosos e inflamatorios en general, aunque pueden tener un origen etiológico bien distinto, comparten el hecho de mantener una respuesta de fase aguda (RFA) más o menos dilatada en el tiempo. Son precisamente los cambios estructurales y funcionales de las lipoproteínas asociados a esta RFA los que se barajan como el posible nexo entre infección/inflamación y arterioesclerosis (AE).

La infección VIH es un proceso infeccioso crónico, que comparte muchos de los cambios lipídicos que se han descrito en relación a la respuesta infecciosa/inflamatoria en general. La hipertrigliceridemia (TG) constituye el trastorno lipídico más característico de los procesos inflamatorios crónicos y en concreto de la infección VIH. El mecanismo patogénico de la elevación de los TG parece explicarse, en infecciones humanas, incluida la infección VIH, tanto por un aumento de la producción de VLDL como por una reducción de su aclaramiento. La hipertrigliceridemia es la primera alteración lipídica que se describió en relación a la infección VIH, aunque no es la primera en aparecer. Se hace especialmente manifiesta en los estadios más avanzados de la enfermedad, en los que generalmente se tienen concentraciones plasmáticas elevadas de citoquinas lipogénicas.

Es evidente que el hecho de que las concentraciones de Colesterol total y LDL desciendan durante la infección VIH, podría parecer favorable desde el punto de vista del Riesgo Cardiovascular, sin embargo, hay que tener en cuenta otros aspectos. Por un lado, se ha descrito en pacientes con SIDA, al igual que en otros trastornos infecciosos crónicos, que el descenso cuantitativo de LDL se asocia con un descenso también en el tamaño de las partículas LDL, resultando LDL pequeñas y densas (patrón subclase B). Estas partículas LDL son más proaterogénicas porque tienen una menor afinidad por el receptor LDL, cruzan mejor la barrera endotelial y son más susceptibles de modificaciones oxidativas lo que propicia una rápida captación y acumulación de colesterol en los macrófagos.

Por otro lado, se ha observado (22) un descenso en la infección VIH del HDL y su lipoproteína predominante, Apo A1. Entre los mecanismos que podrían explicar este descenso del HDL, se encuentra el hecho de que la molécula de HDL circulante durante la infección, conocido como "HDL de fase aguda", tiene características diferentes del HDL normal (menor contenido en Apo A1 y un mayor contenido en precursor sérico del amiloide), lo que hace que sea rápidamente aclarado de la circulación. Otros mecanismos que también se han puesto de manifiesto para explicar el descenso de HDL y Apo A1 son: la sobreexpresión de lipasa endotelial, que posee actividad fosfolipasaA1, y el decremento de actividades de la lipasa hepática y de la lecitin colesterol acil transferasa, enzimas que participan en la maduración de las HDL nacientes secretadas por el hígado, y en el transporte reverso del colesterol.

La Lp a, es una lipoproteína que consiste en una partícula de LDL a la que se une de forma covalente una glucoproteína llamada apolipoproteína a. La Lp a se considera en la actualidad como un factor de riesgo emergente para el desarrollo de enfermedad coronaria arterial. En la infección VIH, algunos autores describen valores superiores de Lp(a) en pacientes seropositivos, aunque existe una tendencia mayor a la elevación en aquellos individuos VIH (+) en TARGA y fundamentalmente cuando la terapia contiene inhibidores de la proteasa. Por otra parte Los pacientes con la infección por VIH que reciben TAR tienen aumentado el riesgo de presentar Hiperlipidemia. La Hipertrigliceridemia, muy frecuente, se supone vinculada al efecto que los inhibidores de proteasa tienen sobre la región C-terminal de la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmático (PUARC-1) y la proteína relacionada con el receptor de LBD (PRLBD) que guardan una homología de 58 y 63%, respectivamente, con la región catalítica de la proteasa del VIH.

La inhibición de la PUARC reduce la diferenciación de los adipocitos e incrementa la apoptosis de éstos, lo que se traduce en una reducción de los depósitos de Triglicéridos y un incremento compensatorio de la liberación de lípidos hacia la circulación, lo que arroja como resultado hiperlipidemia. Por otro lado, la PRLBD es un importante receptor que juega un papel esencial en la depuración de los quilomicrones. Al ser bloqueada, se inhibe la regulación de los quilomicrones y sus TG, de donde se incrementan sus concentraciones sanguíneas. Otro factor que se vinculó con la hiperlipidemia fue una cuenta de linfocitos T CD4 > 350 células/ $\mu$ l. Este resultado puede interpretarse como una satisfactoria reconstitución del sistema inmune como consecuencia de la Terapia Antirretroviral. Cuando este efecto se presenta, se sabe que ocurre un incremento en la producción de citocinas pro inflamatorias del tipo del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a), la interleucina 12 (IL-12) o el interferón alfa (IFN- a)(28). El FNT- a y la IL-12 se encuentran aumentados en pacientes que reciben Terapia Antirretroviral y que presentan el síndrome de lipodistrofia; también se sabe que contribuyen al aumento de la concentración sérica de ácidos grasos libres, que interfieren en la vía metabólica de la insulina e inducen resistencia a esta hormona. Por otro lado, el IFN-a aumenta de manera significativa los triglicéridos séricos cuando se usa con fines terapéuticos en pacientes con Hepatitis C. Este efecto deviene de inhibir la actividad de la lipasa de lipoproteína, la lipasa hepática de y la proteína transportadora de ésteres de colesterol. El aumento de los valores sanguíneos de IFN-a en pacientes con TAR correlaciona de manera directa con un mayor tiempo en la depuración de los triglicéridos. Es probable que la recuperación del sistema inmune contribuya a la hiperlipidemia al incrementarse la producción de citocinas pro inflamatoria.

## CONCLUSIONES

En base a la mayor esperanza de vida junto a la creciente exposición a la terapia antirretroviral es fácil pronosticar un incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por VIH. Desde un punto de vista terapéutico, y dejando a parte las posibles sustituciones de fármacos antirretrovirales, debemos recordar las evidencias disponibles a cerca de la importancia del cambio de estilo de vida, especialmente en situación de obesidad central para la población con y sin infección por VIH. Es esencial insistir en medidas no farmacológicas (ejercicio físico o hábitos dietéticos) y reducir factores añadidos como el tabaquismo. Está claro que la aparición de las alteraciones morfo-metabólicas ha planteado nuevos retos en el manejo de la infección por VIH ya que ha hecho variar esquemas de tratamientos, buscando no sólo la mera eficacia inmunoviológica sino también la evitación de toxicidades, y ha obligado a los investigadores a diseñar nuevos fármacos con menor toxicidad metabólica

Por lo expuesto, una estimación adecuada del riesgo ayuda a conocer mejor el pronóstico y permite realizar un tratamiento integral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allison TG. Improving weight loss in cardiac rehabilitation. *Circulation* 2009; 109:569.
2. Landrove O, Gámez AI. Transición epidemiológica y las enfermedades crónicas no transmisibles en las Américas y en Cuba: el programa de intervención cubano. *Reporte Técnico Vigilancia* 2005; 10(6): 1-18.
3. Vascular Programme. Putting Prevention First-Vascular Checks: Risk Assessment and Management. London: Department of Health; 2008.
4. Palella J, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl. J Med* 1998; 338:853-60.

5. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk for myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-86.
6. 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.
7. 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
8. Myers G, Rifai N, Tracy R, Alexandry RW, Biasucci LM, Cattravasa JD, et al . CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2004;110: 545-9.
9. Sweet DE. Metabolic complications of antiretroviral therapy. *Top HIV Med.*2005;13 (2):70-4.
10. Petcher V, Melchior JC. HIV+/SIDA. En: De Girolami D. *Fundamentos de Valoración Nutricional y composición corporal*. Buenos Aires: El Ateneo; 2003. p. 359-74.
11. Izaguirre Ávila R, Zaldívar Alcántara H. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex* 2003;73 (1):7-10.
12. Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr HIV Res* 2006;4: 79-85.
13. Barbaro G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. *Am J Therapeutics* 2006;13:248-60.
14. Stein J. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38 (2):115-23.
15. Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein (a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem. Lab Med* 2006; 44 (8):1015-21.
16. Haidari M, Moghadam M, Chinicar M, Ahmadiéh A, Doosti M. Apo lipoprotein B as the best predictor of coronary artery disease in Iranian normolipidemic patients. *Clin Biochem* 2001;34 (2):149-55.

## SUMMARY

After the introduction of the antiretroviral treatment, AIDS has become a chronic disease in developed countries. Cardiovascular risk seems to be a little bigger in HIV patients than in non-infected ones. After introducing antiretroviral therapy, several metabolic disturbances have been observed, related mainly with the lipid profile and insulin resistance. It is due to the same HIV, the antiretroviral therapy and a high prevalence of classical risk facts. Several evidence traces suggest that atherosclerosis may be more frequent or may develop faster in HIV+ individuals, especially in those treated with potent antiretroviral combinations. This new necessity of affronting cardiovascular risk as part of HIV patients care highlights the importance of treating the patient in a global form.

## MeSH:

**ANTIRETROVIRAL THERAPY, HIGHLY ACTIVE/** adverse effects  
**ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME**  
**CHRONIC DISEASE**  
**LIPID METABOLISM DISORDERS/** etiology  
**INSULIN RESISTANCE**  
**ATHEROSCLEROSIS/** complications  
**CARDIOVASCULAR DISEASES/**etiology  
**CEREBROVASCULAR DISORDERS/**etiology  
**DEVELOPED COUNTRIES**  
**HUMANS**

## **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Álvarez Escobar MC, Torres Álvarez A, Torres Álvarez AY, Alfonso de León JA, Lima Gutiérrez H. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con infección por VIH. Rev méd electrón [Seriado en línea] 2010; 32(1). Disponible en URL: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202010/vol6%202010/tema13.htm> [consulta: fecha de acceso]